



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών : Εφαρμοσμένη Διαιτολογία –
Διατροφή

Κατεύθυνση : Κλινική Διατροφή

Διαιτητικές συνήθειες και νοητική λειτουργία σε ενήλικες 50-65 ετών

Μεταπτυχιακή εργασία

Τερέζα Γεωργιάδη



Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE AND EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

POSTGRADUATE PROGRAMME : Applied Nutrition and Dietetics

COURSE : Clinical Nutrition

Dietary habits and cognitive functions in adults aged 50-65 years
Master thesis

Tereza Georgiadi



Athens 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών : Εφαρμοσμένη Διαιτολογία –
Διατροφή

Κατεύθυνση : Κλινική Διατροφή

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια : Γιαννακούλια Μαρία

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Αναστασίου Κωνσταντίνος

**Επίκουρος Καθηγητής Διατροφής, Άσκησης και Υγείας , Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Τέντα Ρωξάνη

**Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Γεωργιάδη Τερέζα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

Cogito ergo sum.....
(*Descartes, 1596-1650*)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κα Μαρία Γιαννακούλια, για την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση της και την υποψήφια διδάκτορα Δώρα Μπρίκου για την πολύτιμη βοήθεια της.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	9
Περίληψη στα Αγγλικά.....	10
Κατάλογος Πινάκων.....	11
Συντομογραφίες.....	12
A. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	
1. Εισαγωγή.....	14
1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα και άνοια.....	16
1.2 Ιστορική Αναδρομή.....	17
1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια MCI και νόσου AD	18
1.4 Ταξινόμηση νόσου AD.....	21
1.5 Παθοφυσιολογία.....	22
1.5.1 Φυσιολογική Γήρανση.....	22
1.5.2 Ήπια Γνωστική Έκπτωση (MCI)	23
1.5.3 Άνοια και νόσος AD.....	24
2. Δείκτες αξιολόγησης γνωστικών διαταραχών.....	27
3. Γνωστική έκπτωση και παράγοντες κινδύνου.....	28
4. Γνωστική έκπτωση και διατροφή	34
4.1 Μακροθρεπτικά συστατικά	35
4.1.1 Λιπίδια	35
4.1.2 Πρωτεΐνες	41
4.1.3 Υδατάνθρακες	43
4.2 Μικροθρεπτικά συστατικά	56
4.2.1 Πολυφαινόλες – Φλαβονοειδή- Καροτενοειδή	57
4.2.2 Βιταμίνη E	60
4.2.3 Σελήνιο.....	61
4.2.4 Βιταμίνη D	62
4.2.5 Ψευδάργυρος	63
4.2.6 Βιταμίνη C	64
4.2.7 Συνδυασμός βιταμινών – ανόργανων στοιχείων και άλλων συστατικών της δίαιτας	64
4.3 Ομάδες Τροφίμων	76
4.3.1 Αλκοολούχα Ποτά	77
4.3.2 Ροφήματα (τσάι και καφές)	78
4.3.3 Ψάρια	79
4.3.4 Ελαιόλαδο	80
4.3.5 Γαλακτοκομικά	81
4.3.6 Ρύζι	81
4.3.7 Λαχανικά και Μανιτάρια	82
4.3.8 Φρούτα	82

4.3.9 Αυγό	83
4.3.10 Ξηροί Καρποί	84
4.3.11 Κρέας	85
4.3.12 Συγκριτικές μελέτες διαφορετικών ομάδων τροφίμων	85
4.4 Διατροφικά Πρότυπα	97
4.5 Προβιοτικά	98
Γ. Σκοπός	98
Δ. Μεθοδολογία	
6.1 Σχεδιασμός Μελέτης	99
6.2 Πληθυσμός	99
6.3 Αξιολόγηση	99
7 Στατιστική Ανάλυση	104
8 Βιοηθική	105
Ε. Αποτελέσματα	
9.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος	105
9.2 Αποτελέσματα ανάλυσης σε επίπεδο ενέργειας και θρεπτικών συστατικών	106
Ε. Συζήτηση	
10.1 Μακροθρεπτικά Συστατικά	119
10.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά	123
10.3 Ομάδες τροφίμων	126
11 Περιορισμοί	131
12 Συμπεράσματα	131
13 Βιβλιογραφία.....	132

Περίληψη

Εισαγωγή : Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια νευροεκφυλιστική διαταραχή σε γνωσιακό και συμπεριφορικό επίπεδο , η οποία παρεμποδίζει σημαντικά τις κοινωνικές και επαγγελματικές λειτουργίες. Πρόκειται για μια ανίατη ασθένεια με μεγάλη προκλινική περίοδο και προοδευτική πορεία. Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί στη διερεύνηση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και αντίστοιχων προληπτικών παρεμβάσεων και μάλιστα σε νεότερες ηλικίες.

Σκοπός : Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η αξιολόγηση διαιτητικών συνθηκών, σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών καθώς και ομάδων τροφίμων, και η συσχέτισή τους με τις γνωσιακές δεξιότητες σε ενήλικες μέσης ηλικίας.

Μεθοδολογία : Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 116 ενήλικες, 50 ετών και άνω , από τους οποίους οι 82 είναι γνωστικά υγιείς (CN) , ενώ οι 34 έχουν εκδηλώσει ήπια γνωστική έκπτωση (MCI) . Οι διαιτητικές συνήθειες αξιολογήθηκαν μέσω ανακλήσεων 24ώρου, ενώ αναφορικά με τις γνωσιακές δεξιότητες πραγματοποιήθηκε πλήρης νευροψυχολογικός έλεγχος, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της προοπτικής μελέτης ALBION. Οι μετρήσεις έγιναν σε συνεργασία με την Α' Νευρολογική Κλινική του ΕΚΠΑ στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο και έγινε συγχρονική ανάλυση των δεδομένων.

Αποτελέσματα : Βρέθηκε ότι τα γνωστικά υγιή άτομα είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E ($p=0,005$) , βιταμίνης B12 ($p=0,029$) και υποκατάστατων γάλακτος ($p=0,031$) , από τα άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση. Ακόμα, η πρόσληψη βιταμίνης E μείωνε στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα των εθελοντών να είναι στην ομάδα της ήπιας γνωστικής έκπτωσης ($p=0,044$). Μετά από αξιολόγηση συγχυτικών παραγόντων , τα γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά ($p=0,030$) και τα τυριά με πλήρη λιπαρά ($p=0,002$) αύξαναν στατιστικά σημαντικά την εν λόγω πιθανότητα. Τέλος βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ λιπιδίων ($p=0,029$) ή και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ($p=0,041$) και γνωσιακής κατάστασης των εθελοντών ενώ μετά από αξιολόγηση συγχυτικών παραγόντων, βρέθηκε και στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση της συνολικής γνωστικής ικανότητας των ατόμων με την πρόσληψη γαλακτοκομικών.

Συμπεράσματα : Φαίνεται ότι συστατικά της διατροφής όπως τα λιπίδια ή και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, η βιταμίνη E και η βιταμίνη B12 πιθανώς σχετίζονται με την ύπαρξη γνωστικής έκπτωσης ή και τις γνωσιακές λειτουργίες των ατόμων. Η αντίστοιχη επίδραση των γαλακτοκομικών φαίνεται να είναι αρνητική, όμως τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενα. Τα αποτελέσματα αυτά λόγω μικρού αριθμού δείγματος και συγχρονικού σχεδιασμού της μελέτης, μένει να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες ή και μελέτες παρέμβασης.

Λέξεις Κλειδιά : Γνωστική έκπτωση, άνω των 50 ετών, διαιτητικές συνήθειες

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder with progressive impairment of behavioural and cognitive functions, which also causes significant social and occupational functioning impairment. It is an incurable disease with a long preclinical period and progressive course. Thus, research has focused on investigating risk factors modifications and preventive interventions, even at younger ages.

Aim: The aim of this study is the evaluation of dietary habits, when it comes to macronutrients and micronutrients as well as food groups, and their correlation with cognitive skills in middle-aged adults.

Methodology: The sample of the study consists of 116 adults, 50 years and older, of which 82 are known to be cognitive healthy (CN), while 34 have shown mild cognitive impairment (MCI). Dietary habits were assessed through 24-hour recalls. As for the cognitive skills, a complete neuropsychological test according to the protocol of the prospective study ALBION was performed. The measurements were performed in collaboration with the First Neurological Clinic of EKPA at the Aiginiteio University Hospital. A cross sectional analysis of the data was performed.

Results: It was found that cognitive healthy individuals had statistically significant higher intakes of vitamin E ($p = 0.005$), vitamin B12 ($p = 0.029$) and plant based dairy products ($p = 0.031$), than those with mild cognitive impairment. However, vitamin E intake statistically significant reduced the chances of volunteers being in the mild cognitive impairment group ($p = 0.044$). This probability was statistically significant increased for low-fat dairy ($p = 0.030$) and full-fat cheeses ($p = 0.002$) after consideration of confounding factors. Finally, a statistically significant positive correlation was found between lipids ($p = 0.029$) or polyunsaturated fatty acids ($p = 0.041$) and cognitive status of volunteers, while after consideration of confounding factors, a statistically significant negative correlation was found between the total cognitive ability of individuals and the intake of dairy products.

Conclusions: It seems that dietary components such as lipids or polyunsaturated fatty acids, vitamin E and vitamin B12 are probably related to the existence of cognitive impairment or with the cognitive functions of individuals. The corresponding effect of dairy products seems to be negative, but the data from the literature are controversial. These results due to the small number of the sample and the cross sectional design of the study, remain to be confirmed by larger prospective or intervention studies.

Key Words : Cognitive impairment, adults over 50 years, dietary habits

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Μακροθρεπτικά συστατικά και γνωστική έκπτωση.....σελ 46	σελ 46
Πίνακας 2: Μικροθρεπτικά συστατικά και γνωστική έκπτωση.....σελ 68	σελ 68
Πίνακας 3: Ομάδες τροφίμων και γνωστική έκπτωσησελ 87	σελ 87
Πίνακας 4: Νευροψυχολογική αξιολόγησησελ 100	σελ 100
Πίνακας 5: Ομάδες τροφίμων και μέγεθος μερίδαςσελ 102	σελ 102
Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματοςσελ 106	σελ 106
Πίνακας 7: Ενεργειακή Πρόσληψη και Μακροθρεπτικά Συστατικά (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)σελ 107	σελ 107
Πίνακας 8: Μικροθρεπτικά Συστατικά (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)σελ 109	σελ 109
Πίνακας 9: Ομάδες Τροφίμων (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)σελ 109	σελ 109
Πίνακας 10: Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μακροθρεπτικά συστατικά.....σελ 110	σελ 110
Πίνακας 11: Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μικροθρεπτικά συστατικάσελ 111	σελ 111
Πίνακας 12: Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές κάθε μία από τις ομάδες τροφίμωνσελ 112	σελ 112
Πίνακας 13: Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μακροθρεπτικά συστατικάσελ 115	σελ 115
Πίνακας 14: Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μικροθρεπτικά συστατικάσελ 116	σελ 116
Πίνακας 15: Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές κάθε μία από τις ομάδες τροφίμωνσελ 117	σελ 117

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

MCI	Mild cognitive impairment (Ήπια γνωστική έκπτωση)
CN	Cognitive normal (Γνωστικά υγιείς)
SCD	Subjective Cognitive Decline (Υποκειμενική γνωστική έκπτωση)
Albion	Aiginition Longitudinal Biomarker Investigation Of Neurodegeneration (Προοπτική μελέτη Βιοδεικτών Νευροεκφύλισης στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο)
AD	Alzheimer's Disease (Νόσος Αλτσχάιμερ)
DAC	Άνοια οποιασδήποτε αιτιολογίας
DAT	Άνοια λόγω Αλτσχάιμερ
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids (Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα)
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids (Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα)
SFA	Saturated Fatty Acids (Κορεσμένα λιπαρά οξέα)
ALA	Α-λινολενικό οξύ
DEA	Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ
DPA	Δοκοσαπεντανοϊκό οξύ
EPA	Εικοσαπεντανοϊκό οξύ
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale Κλίμακα αξιολόγησης της νόσου Alzheimer-Γνωσιακή υποκλίμακα
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MMSE	Mini Mental State Examination
fMRI	Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
PET	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
APOE	Απολιποπρωτεΐνη E
APP	Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς
PSEN	Πρεσενιλίνης
Aβ	Βήτα Αμυλοειδούς
FA	Φυλλικό οξύ
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

BDNF	Εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας
FFQ	Ερωτηματολόγιο διατροφικής συχνότητας
GLUT	Μεταφορέας γλυκόζης
NIR	Φασματοσκοπία. εγγύς υπερύθρου
YOD	Νεανική άνοια
VDR	Υποδοχέας βιταμίνης D

A. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

1.Εισαγωγή

Καθώς η ποιότητα και η διαθεσιμότητα της υγειονομικής περίθαλψης συνεχίζει να βελτιώνεται σε όλο τον κόσμο, το μέσο προσδόκιμο της ζωής επεκτείνεται (Timonin et al., 2016) και ο επιπολασμός ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση αυξάνεται (Murray et al., 2013). Ο εγκέφαλος φυσιολογικά αρχίζει να μειώνεται σε όγκο, με ρυθμό 0,5% ετησίως σε άτομα άνω των 60 ετών, ενώ τα άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση εμφανίζουν ταχύτερο ρυθμό μείωσης, περίπου 1,0% ετησίως και σε ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ, το ποσοστό ήταν ακόμη υψηλότερο, στο 3% ετησίως (Jernerén et al., 2015) (Van Der Zwaluw et al., 2016). Οι βασικοί γνωστικοί τομείς που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεαστούν από την προοδευτική γήρανση είναι : μάθηση και μνήμη, κοινωνική λειτουργία, γλώσσα, οπτικοχωρική λειτουργία, σύνθετη προσοχή ή εκτελεστική λειτουργία (Sanford et al., 2017). Σε προοπτικές και συγχρονικές μελέτες φαίνεται ότι οι διαφορετικές γνωστικές ικανότητες, συμπεριλαμβανομένης της αντίληψης, της μνήμης, της κρίσης, της ταχύτητας αντίληψης, του χειρισμού στο χώρο και της αιτιολόγησης, έχουν διαφορετικές τροχιές εξέλιξης κατά τη διάρκεια της ζωής (Horn et al., 1987). Ικανότητες που ονομάζονται <<υγρές>> (<<Fluid>>) όπως η επίλυση προβλημάτων, ο χωροταξικός χειρισμός, η νοητική ταχύτητα και ο εντοπισμός σύνθετων σχέσεων μεταξύ ερεθισμάτων, γενικά βασίζονται στην <<πρόσφατη>> μνήμη και φτάνουν τη μέγιστη εξέλιξη τους γύρω στα 25 έτη, ενώ ακολούθως μειώνονται προοδευτικά μέχρι τα 60 και μετά ακολουθούν ένα ταχύτερο πρότυπο έκπτωσης (Anstey et al., 2004). Οι ικανότητες αυτές φαίνεται να επηρεάζονται από νευρολογικές, γενετικές και βιολογικές διαδικασίες γήρανσης (Anstey et al., 2004). Αντίθετα οι ικανότητες που ονομάζονται <<κρυσταλλικές>> (<<crystallised>>) σχετίζονται με συσσώρευση της γνώσης και τεχνογνωσία και στηρίζονται στην μακροπρόθεσμη μνήμη, φαίνεται να επηρεάζονται λιγότερο με τη γήρανση και συχνά να παραμένουν άθικτες μέχρι τα πρώτα στάδια της άνοιας ή μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό, ενώ βελτιώνονται μέσω πολιτιστικών και εκπαιδευτικών ερεθισμάτων (Anstey et al., 2004). Έχει φανεί ότι οι <<κρυσταλλικές ικανότητες>> παραμένουν σταθερές ή βελτιώνονται σταδιακά με ρυθμό 0,02 έως 0,003 τυπικές αποκλίσεις ετησίως κατά την έκτη και έβδομη δεκαετία της ζωής (Salthouse et al., 2012).

Φυσιολογικά με την πρόοδο της ηλικίας , φαίνεται ότι η αυθόρμητη καθυστερημένη ανάκληση (delayed free recall), η γνώση της πηγής της πληροφορίας (source memory) και η προοπτική μνήμη (prospective memory) μειώνονται, ενώ η αναγνωριστική μνήμη (recognition memory), η μνήμη για τη σωστή ώρα ή ακολουθία προηγούμενων γεγονότων (temporal order memory) και η διαδικαστική μνήμη (procedural memory) μένουν άθικτες (Harada et al., 2013). Ακόμα στην φυσιολογική γήρανση η παρατεταμένη προσοχή, η απλή αντιγραφή, η απομακρυσμένη (remote) μνήμη διατηρούνται ενώ η διαιρούμενη προσοχή (divided attention), η εκμάθηση νέων πληροφοριών, η λεκτική ευχέρεια και ο χρόνος αντίδρασης τείνουν να επιδεινώνονται (Hazzard et al., 2009) .

Η ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) διαφέρει από τη φυσιολογική γήρανση και αν και υπάρχουν 6 βασικοί γνωστικοί τομείς που θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει (μάθηση και μνήμη, κοινωνική λειτουργία, γλώσσα, οπτικοχωρική λειτουργία, σύνθετη προσοχή ή εκτελεστική λειτουργία), ο όρος αναφέρεται γενικά σε μείωση της ικανότητας εκμάθησης νέων πληροφοριών ή και ανάκλησης αποθηκευμένων πληροφοριών και αποτελεί ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο που αφορά αλλαγές σε γνωστική λειτουργία και ελλείμματα σε νευροψυχολογικές εξετάσεις αλλά με σχετικά άθικτες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Dunne et al., 2020) (Sanford et al., 2017). Έχοντας υπόψη αυτούς τους κύριους γνωστικούς τομείς, το MCI μπορεί περαιτέρω να ταξινομηθεί ως σχετιζόμενο ή όχι σχετιζόμενο με την αμνησία (amnestic και non amnestic MCI) «αμνησιακό» έναντι «μη αμνησιακό», όπου το πρώτο αφορά έκπτωση καθαρά στην ικανότητα κάποιου να ανακαλεί αποθηκευμένες πληροφορίες, ενώ το δεύτερο αναφέρεται σε εξασθένηση 1 ή περισσότερων από τους άλλους γνωστικούς τομείς, με τη μνήμη να παραμένει σχετικά άθικτη (Sanford et al., 2017).

Όσον αφορά την άνοια , το 90% των περιπτώσεων αφορά τους τέσσερις βασικούς τύπους της : τη νόσο του Αλτσχάιμερ, τη διάχυτη άνοια του σώματος Lewy, τη μετωποκροταφική άνοια και την αγγειακή άνοια (Bolla et al., 2000) . Από αυτούς τους τύπους , η νόσος Alzheimer (AD) θεωρείται ο πιο συχνός και μπορεί να οριστεί ως μια αργή προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από νευριτικές πλάκες και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα ως αποτέλεσμα συσσώρευσης του βήτα – αμυλοειδούς πεπτιδίου (Aβ) σε περιοχές του εγκεφάλου (De-Paula et al., 2012). Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι νευροψυχολόγοι τα τελευταία 50 χρόνια είναι να κατανοήσουν τις γνωστικές και συμπεριφορικές εκδηλώσεις της άνοιας και τη σχέση τους με την υποκείμενη παθολογία του εγκεφάλου. Αυτή η πρόκληση έχει αυξηθεί σημαντικά με τα χρόνια με τη γήρανση του

πληθυσμού και τη σχετιζόμενη με την ηλικία φύση πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών που προκαλούν άνοια.

Η πρώιμη έναρξη της νόσου AD που αφορά ηλικίες κάτω από τα 65 έτη και θα μας απασχολήσει και στην παρούσα εργασία, αφορά περίπου το 5% με 6% των περιπτώσεων της νόσου AD και περιλαμβάνει ένα σημαντικό ποσοστό φαινοτυπικών παραλλαγών που διαφέρουν από τη συνήθη <<αμνησιακή>> μορφή της τυπικής νόσου AD (Mendez et al., 2019). Τα χαρακτηριστικά της νόσου AD πρώιμης έναρξης σε σύγκριση με την νόσο AD όψιμης έναρξης περιλαμβάνουν μεγαλύτερη γενετική προδιάθεση (οικογενείς μεταλλάξεις και αθροιστικό πολυγονιδιακό κίνδυνο), πιο επιθετική πορεία, συχνότερη καθυστέρηση στη διάγνωση, υψηλότερο επιπολασμό τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης, λιγότερη εξασθένηση της μνήμης και μεγαλύτερη συμμετοχή διαφορετικών γνωστικών τομέων κατά τη διάγνωση και μεγαλύτερες ψυχοκοινωνικές δυσκολίες (Mendez et al., 2019). Τα χαρακτηριστικά νευροαπεικόνισης της πρώιμης έναρξης νόσου AD σε σύγκριση με την όψιμη έναρξη περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη συχνότητα ατροφίας υποκάμπου και οπίσθιας νεοφλοιώδους ατροφίας, αυξημένο φορτίο τ και μεγαλύτερες συνδεσμικές αλλαγές που επηρεάζουν περισσότερο τα μετωποβρεγματικά δίκτυα (Mendez et al., 2019).

1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα και άνοια

Το φάσμα της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους ενήλικες κυμαίνεται από αυτό που μπορεί να ταξινομηθεί ως φυσιολογική γνωστική μείωση λόγω της γήρανσης σε υποκειμενική γνωστική εξασθένηση (αίσθημα γνωστικής έκπτωσης με φυσιολογικά τα γνωστικά τεστ του προσυμπτωματικού ελέγχου) και σε ήπια γνωστική εξασθένηση (mild cognitive impairment MCI) και τελικά στην άνοια. Η MCI είναι μια κατάσταση με κίνδυνο για περαιτέρω γνωστική και λειτουργική έκπτωση, ενώ το 5–15% των ατόμων υπολογίζεται ότι εμφανίζουν άνοια ετησίως (Dunne et al., 2020). Ωστόσο, το ~50% παραμένει σταθερό στα 5 χρόνια και σε μια μειοψηφία, τα συμπτώματα υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου (Dunne et al., 2020). Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που αφορά ενήλικες άνω των 50 ετών φάνηκε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της γνωστικής εξασθένησης, βασιζόμενος σε 80 μελέτες έως το 2019, κυμαίνεται από 5.1 % έως 41% (median 19%) ενώ η παγκόσμια επίπτωση, που βασίστηκε σε 11 μελέτες έως το 2019, κυμαίνεται από 22 έως 76.8 ανά 1000 άτομα –έτη (median 53.97 ανά 1000 άτομα –έτη) (Pais et al., 2020). Όσον αφορά την έναρξη της άνοιας πριν από την ηλικία των 65 ετών, που αναφέρεται συχνά και ως άνοια νεαρής ηλικίας (YOD), από τον συνολικό επιπολασμό της άνοιας, εκτιμάται ότι το 6-9% αντιπροσωπεύεται τη YOD,

ενώ μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε συνολικό επιπολασμό 0,21%, με τις γυναίκες να έχουν ελαφρώς υψηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με τους άνδρες και έναν αυξημένο επιπολασμό με την αύξηση της ηλικίας (Hendriks et al., 2020) .

Αυτή τη στιγμή δεν έχει βρεθεί θεραπεία για τη νόσο Alzheimer, αν και είναι διαθέσιμες θεραπείες που απλά βελτιώνουν τα συμπτώματα. Επί του παρόντος υπάρχουν περίπου 50 εκατομμύρια ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ παγκοσμίως και αυτός ο αριθμός αναμένεται να διπλασιάζεται κάθε 5 χρόνια και θα αυξηθεί σε 152 εκατομμύρια έως το 2050 (Yiannopoulou et al., 2020) (Livingston et al., 2020). Εκτιμάται ακόμα ότι 6,2 εκατομμύρια Αμερικανοί ηλικίας 65 ετών και άνω ζουν με νόσο Αλτσχάιμερ σήμερα (Bondi et al., 2021). Αυτός ο αριθμός θα μπορούσε να αυξηθεί σε 13,8 εκατομμύρια έως το 2060, ενώ από επίσημα πιστοποιητικά θανάτου καταγράφηκαν 121.499 θάνατοι από νόσο AD το 2019, καθιστώντας το την έκτη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και την πέμπτη κύρια αιτία θανάτου αιτία θανάτου σε Αμερικανούς ηλικίας 65 ετών και άνω (Bondi et al., 2021). Το φορτίο της νόσου επηρεάζει τα άτομα, τις οικογένειες τους και την οικονομία, με εκτιμώμενο παγκόσμιο κόστος 1 τρισεκατομμυρίων δολαρίων στις ΗΠΑ ετησίως (Bondi et al., 2021).

Σε μία μεταανάλυση στην Ευρώπη υπολογίσθηκε ο επιπολασμός της νόσου Αλτσχάιμερ (AD) σε 5,05% (95% CI, 4,73-5,39) (Niu et al., 2017) . Ο επιπολασμός στους άνδρες ήταν 3,31% (95% CI, 2,85-3,80) και στις γυναίκες, 7,13% (95% CI, 6,56-7,72) και αυξανόταν με την ηλικία. Η επίπτωση της νόσου του Αλτσχάιμερ στην Ευρώπη ήταν 11,08 ανά 1000 άτομα-έτη (95% CI, 10,30-11,89) (Niu et al., 2017) . Ανά φύλο, ήταν 7,02 ανά 1000 ανθρωπο-έτη (95% CI, 6,06-8,05) στους άνδρες και 13,25 ανά 1000 ανθρωπο-έτη (95% CI, 12,05-14,51) στις γυναίκες , και πάλι αυτά τα ποσοστά αυξήθηκαν με την ηλικία (Niu et al., 2017).

Υψηλός είναι και ο επιπολασμός της άνοιας , οποιασδήποτε αιτίας , σε ηλικιωμένους ενήλικες και πολλαπλές μελέτες, σε βιομηχανικές και μη βιομηχανικές χώρες, έχουν δείξει έναν τυποποιημένο με την ηλικία- επιπολασμό της άνοιας που κυμαίνεται από 5% έως 7% στις περισσότερες χώρες παγκοσμίως (Lopez et al., 2019). Ο επιπολασμός της άνοιας ουσιαστικά αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία , από 1% που είναι στα 60 έτη , έως και 40% στα 85 έτη (Bolla et al., 2000).

1.2 Ιστορική Αναδρομή

Η λέξη «άνοια» (Dementia) εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην ιστορία της ανθρωπότητας γύρω στο 600 μ.Χ. , όπου ο Άγιος Ισίδωρος , ο αρχιεπίσκοπος της Σεβίλλης, χρησιμοποίησε τον

όρο για πρώτη φορά στο βιβλίο του, «Ετυμολογίες» (Sweet et al., 2012). Ο όρος προέρχεται από τα λατινικά και σχηματίζεται από το πρόθεμα «de», που σημαίνει στέρηση ή απώλεια, τη ρίζα «ment», που σημαίνει μυαλό και την κατάληξη «ia», που δηλώνει κατάσταση. Εν ολίγοις, η άνοια αναφέρεται σε «μια κατάσταση εκτός μυαλού» (Sweet et al., 2012). Αναφορές στην άνοια έχουμε από το 2000 π.Χ. από τους Αρχαίους Αιγύπτιους και από τον Πυθαγόρα (570 – 495 π.Χ.), πολύ πριν οριστεί σαν κλινικό σύνδρομο (Yang et al., 2016). Αν και η έννοια της άνοιας υπάρχει εδώ και χιλιάδες χρόνια, μόλις στις αρχές του περασμένου αιώνα ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά το ουσιαστικό κλινικό σύνδρομο και οι σχετικές νευροεκφυλιστικές αλλαγές. Το 1907, ο Aloysius “Alöis” Alzheimer περιέγραψε τα συμπτώματα μιας 51χρονης γυναίκας, της Auguste Deter, η οποία βρισκόταν υπό τη φροντίδα του στο κρατικό άσυλο στη Φρανκφούρτη της Γερμανίας (Maurer et al., 1997) (Weber et al., 1997). Η περιγραφή του Alzheimer των συμπτωμάτων της είναι σχεδόν σίγουρα ο πρώτος νευροψυχολογικός χαρακτηρισμός της νόσου της ασθενούς που υπέστη απώλεια μνήμης και αλλαγή προσωπικότητας πριν πεθάνει και περιέγραψε την κατάσταση αυτή ως σοβαρή ασθένεια του εγκεφαλικού φλοιού (Maurer et al., 1997) (Weber et al., 1997). Όταν πέθανε η Auguste Deter, ο Alzheimer χρησιμοποίησε τη νέα τότε ιστολογική τεχνική χρώσης αργύρου για να εξετάσει τον εγκέφαλό της μικροσκοπικά (Maurer et al., 1997) (Weber et al., 1997). Παρατήρησε λοιπόν τις νευριτικές πλάκες, τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα και την αμυλοειδική αγγειοπάθεια που επρόκειτο να γίνουν τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου που τώρα φέρει το όνομά του (Maurer et al., 1997) (Weber et al., 1997). Ο ίδιος ο Αλτσχάιμερ δεν ισχυρίστηκε ότι ανακάλυψε τη νόσο, αν και ο μέντοράς του Εμίλ Κράπελιν στην Ιατρική Σχολή του Μονάχου δικαίως ονόμασε αυτή την ιατρική πάθηση Αλτσχάιμερ για πρώτη φορά στην 8^η έκδοση του εγχειριδίου ψυχιατρικής του (Maurer et al., 1997) (Weber et al., 1997).

Ο Prichard (1837) περιέγραψε τέσσερα στάδια της άνοιας, ενώ ο Kral (1962) περιέγραψε μια κατάσταση <<καλοήθους γεροντικής αμνησίας>>, ενώ ακολούθως η Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρία DSM-III (1980) αναγνώρισε ένα πρώιμο στάδιο άνοιας (Reisberg et al., 2008). Τελικά το 2001 ο Petersen και οι συνεργάτες του χαρακτήρισαν την ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) όπως χρησιμοποιείται και σήμερα, ως ένα σύνδρομο με μειωμένη ικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών ή και ανάκλησης αποθηκευμένων πληροφοριών, με ενδεχόμενη την εμφάνιση παραπόνων απώλειας μνήμης από τους ασθενείς (Reisberg et al., 2008).

1.3 Διαγνωστικά κριτήρια MCI και νόσου AD

Η κλινική κρίση είναι σημαντική για τη διάγνωση της MCI αφού δεν υπάρχουν ομοιόμορφα αποδεκτά κριτήρια. Σύμφωνα με τις διαγνωστικές κατευθυντήριες οδηγίες από το <<Εθνικό Ινστιτούτο για τη Γήρανση και την Ένωση του Αλτσχάιμερ >> (National Institute on Aging and the Alzheimer's Association) θεσπίστηκαν τα ακόλουθα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά που αφορούν την MCI που οφείλεται στη νόσο του Αλτσχάιμερ (AD) (Albert et al., 2013) :

- Γνωστική ανησυχία που αφορά μια αλλαγή στις γνωστικές λειτουργίες που αναφέρθηκε από ασθενή ή πληροφοριοδότη ή παρατηρήθηκε από τον κλινικό ιατρό
- Αντικειμενικά στοιχεία έκπτωσης σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης
- Διατήρηση της ανεξαρτησίας στις λειτουργικές ικανότητες
- Αποκλεισμός άνοιας

Αυτά τα κριτήρια αναφέρονται μόνο στο υποσύνολο των MCI που πιστεύεται ότι οφείλονται στη νόσο του AD, και όχι στην MCI που οφείλεται σε άλλες αιτιολογίες, π.χ. αγγειακή νόσο, άλλες νευροεκφυλιστικές ή ψυχιατρικές καταστάσεις (Petersen et al., 2004). Γι αυτό και πρέπει να αξιολογηθεί η αιτιολογία της MCI και να εντοπισθούν πιθανές αιτίες διαφορετικές από τη νόσο του AD, όπως αγγειακές, τραυματικές, ιατρικές αιτίες γνωστικής έκπτωσης, άλλα κλινικά χαρακτηριστικά που μπορεί να υποδηλώνουν συγκεκριμένο νευροεκφυλιστικό σύνδρομο (π.χ. παρκινσονισμός) και αξιολόγηση γενετικών παραγόντων (Petersen et al., 2004).

Όσον αφορά τη νόσο AD , είναι πιο ξεκάθαρη πλέον η διάγνωση της. Το 1984 το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών και Επικοινωνιακών Διαταραχών και Εγκεφαλικών (NINCDS) και η Ένωση Νόσου Alzheimer και Σχετιζόμενων Διαταραχών (ADRDA) δημιούργησαν μια ομάδα εργασίας (NINCDS-ADRDA) για τη θέσπιση κριτηρίων κλινικής διάγνωσης για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν: (1) Βέβαιη νόσος Alzheimer: Ο ασθενής πληροί τα κριτήρια για πιθανή νόσο Alzheimer και έχει ιστοπαθολογικές ενδείξεις νόσου AD μέσω αυτοψίας ή βιοψίας. (2) Πιθανή (probable) νόσος Αλτσχάιμερ: Η άνοια έχει διαπιστωθεί με κλινική και νευροψυχολογική εξέταση. Οι γνωστικές διαταραχές πρέπει επίσης να είναι προοδευτικές και να υπάρχουν σε δύο ή περισσότερους τομείς της γνώσης δηλαδή να αφορούν προοδευτική απώλεια μνήμης, αφασία (γλωσσική ανεπάρκεια), απραξία (διαταραχή κινητικών δεξιοτήτων) και αγνωσία (απώλεια αντίληψης), δυσχέρεια προσοχής, δυσχέρεια σε

κατασκευαστικές ικανότητες, αποπροσανατολισμός, δυσχέρεια σε λειτουργικές ικανότητες (8 γνωστικές περιοχές / eight cognitive domains). Η εμφάνιση των ελλειμμάτων είναι μεταξύ των ηλικιών 40 και 90 ετών και τέλος πρέπει να υπάρχει απουσία άλλων ασθενειών ικανών να προκαλέσουν το σύνδρομο της άνοιας. (3) Ενδεχόμενη (possible) νόσος Alzheimer: Υπάρχει ένα σύνδρομο άνοιας με άτυπη έναρξη, εμφάνιση ή εξέλιξη και χωρίς γνωστή αιτιολογία, αλλά δεν πιστεύεται ότι προέρχεται από συνυπάρχουσες ασθένειες που να είναι ικανές να προκαλέσουν άνοια. (4) Όχι πιθανή νόσος Αλτσχάιμερ: Ο ασθενής παρουσιάζει ένα σύνδρομο άνοιας με αιφνίδια έναρξη, εστιακά νευρολογικά σημεία ή επιληπτικές κρίσεις ή διαταραχή στη βάδιση νωρίς στην πορεία της νόσου (McKhann et al., 1984) .

Το 2011, το Εθνικό Ινστιτούτο Γήρανσης — Ένωση Αλτσχάιμερ έκανε πολλές αλλαγές και ενημέρωσε τα κριτήρια NINCDS-ADRDA του 1984 με στόχο υψηλότερη ειδικότητα και ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ. Τα νεώτερα προτεινόμενα κριτήρια εστιάζουν και στη χρήση σε παρεμβατικές μελέτες ή μελέτες παρατήρησης και όχι μόνο στην κλινική πρακτική , όπου εκεί η νόσος του Αλτσχάιμερ (AD) ορίζεται από υποκείμενες παθολογικές διεργασίες που μπορούν να τεκμηριωθούν με την μεταθανάτια εξέταση ή in vivo από βιοδείκτες (Jack et al., 2018). Η διάγνωση δηλαδή για χρήση στις μελέτες δεν βασίζεται στις κλινικές συνέπειες της νόσου και εστιάζει στη διάγνωση με βιοδείκτες σε ζωντανά άτομα. Οι βιοδείκτες ομαδοποιούνται σύμφωνα με την εναπόθεση β αμυλοειδούς, την παθολογική του, και τον νευροεκφυλισμό (σύστημα ATN). Το σύστημα ταξινόμησης ATN είναι ευέλικτο στο ότι μπορούν να προστεθούν νέοι βιοδείκτες στις τρεις υπάρχουσες ομάδες, βιολογικοί ή απεικονιστικοί (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) κ.α.) για ποσοτικοποίηση της ατροφίας (Jack et al., 2018).

Τα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM) για την νόσο AD χρησιμοποιούνται επίσης συχνά. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 2013 (American Psychiatric Association, 2013) . Ο ορισμός του DSM-5 της πιθανής νόσου AD ή όπως συχνά ονομάζεται μείζονα νευρογνωστική διαταραχή λόγω νόσου AD διαφέρει από προηγούμενες εκδόσεις στο ότι οι γνωστικοί τομείς έχουν μετονομαστεί και επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνουν μάθηση και μνήμη, γλώσσα, εκτελεστική λειτουργία, σύνθετη προσοχή, αντιληπτική-κινητική, και κοινωνική γνώση (American Psychiatric Association, 2013). Όπως και οι προηγούμενες εκδόσεις, τα κριτήρια συνεχίζουν να απαιτούν τόσο εξασθένηση της μνήμης όσο και απόδειξη της έκπτωσης σε τουλάχιστον έναν άλλο γνωστικό τομέα (American Psychiatric Association, 2013). Νέο στα κριτήρια είναι η αναγνώριση των αποτελεσμάτων

γενετικών εξετάσεων, εάν είναι γνωστά, ως υποστηρικτικά της διάγνωσης πιθανής νόσου AD(American Psychiatric Association, 2013).

1.4 Ταξινόμηση νόσου AD

Οι κλινικές φάσεις της νόσου του Αλτσχάιμερ μπορούν να ταξινομηθούν σε:

- (1) Προκλινικό ή προσυμπτωματικό στάδιο : Σε αυτό το στάδιο, τα άτομα είναι ασυμπτωματικά με σαφή απόδειξη από εργαστηριακό έλεγχο. Η ανεύρεση των βιοδεικτών μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ σε αυτό το στάδιο. Το χαμηλό αμυλοειδές και οι αυξημένες πρωτεΐνες tau στο ENY χρησιμεύουν ως βιοδείκτες, αλλά δεν είναι ειδικές για τη νόσο του Αλτσχάιμερ. Μια άλλη ανάλυση έδειξε ότι ένας συνδυασμός διαφορετικών μεταβλητών όπως η θετικότητα της ApoE4, βαθμολογίες σε τεστ άμεσης ανάκλησης και δοκιμής αντικατάστασης συμβόλων, αυξημένη πρωτεΐνη tau στο ENY και πάχος δεξιού ενδορινικού φλοιού και όγκος δεξιού υπόκαμπου στη μαγνητική τομογραφία – μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη σε ήπια γνωστική έκπτωση(Kumar et al., 2021), (Apostolova et al., 2016).
- (2) Ήπια γνωστική έκπτωση (MCI) : Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς έχουν έκπτωση είτε στη μνήμη είτε σε άλλους τομείς, όπως η εκτελεστική ικανότητα ή η γλωσσική λειτουργία. Αυτά τα άτομα συνεχίζουν να εργάζονται, να κοινωνικοποιούνται και να λειτουργούν ανεξάρτητα. Οι παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε άνοια περιλαμβάνουν τη σοβαρότητα της βλάβης κατά τη στιγμή της διάγνωσης καθώς και τους άλλους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του Αλτσχάιμερ(Kumar et al., 2021), (Apostolova et al., 2016).
- (3) Άνοια : Πλέον , οι ασθενείς έχουν εξασθένηση της μνήμης που προκαλεί ανικανότητα. Οι γλωσσικές αλλαγές περιλαμβάνουν αφασία, παραφασικά λάθη, μείωση της αυθόρμητης λεκτικής απόδοσης και τάση για περιφράσεις ώστε να αποφεύγουν τις ξεχασμένες λέξεις. Η έκπτωση των οπτικοχωρικών ικανοτήτων οδηγεί σε αποπροσανατολισμό στο οικείο περιβάλλον και κατασκευαστική απραξία. Το 20-40% των ασθενών θα έχουν ψευδαισθήσεις. Οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι πιο συχνές, αν και οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν ακουστικές και οσφρητικές παραισθήσεις. Διαταρακτική συμπεριφορά εμφανίζεται σχεδόν στο 50% των ασθενών. Οι ασθενείς χάνουν επίσης το φυσιολογικό μοτίβο ύπνου-αφύπνισης και ο ύπνος τους κατακερματίζεται. Τελικά στο πιο σοβαρό και όψιμο στάδιο της νόσου, η νόσος εξαπλώνεται σε ολόκληρη την περιοχή του φλοιού με σοβαρή συσσώρευση νευριτικών

πλακών και νευροϊνιδιακών μπερδεμάτων και με αποτέλεσμα μια προοδευτική λειτουργική και γνωστική διαταραχή όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να αναγνωρίσουν καθόλου την οικογένειά τους και μπορεί να καταλήξουν κατακεκλιμμένοι με δυσκολίες στην κατάποση και την ούρηση και τελικά να οδηγηθούν στο θάνατο που σχετίζεται με όλες αυτές τις επιπλοκές(Kumar et al., 2021), (Apostolova et al., 2016).

Η νόσος AD μπορεί ακόμα να ταξινομηθεί και με βάση την ηλικία εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων. Η πρώιμη έναρξη της νόσου, όπως προαναφέρθηκε, επηρεάζει άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών, ενώ η όψιμη μορφή AD επηρεάζει άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου, συχνά παρουσιάζονται για αξιολόγηση λόγω ανησυχιών σχετικά με την απόδοση της εργασίας(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν ξεκάθαρο οικογενειακό ιστορικό και επομένως θα μπορούσαν να θεωρηθούν σποραδικοί(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Μερικοί εμφανίζουν οικογενειακή προδιάθεση, αλλά συνήθως με τα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας να είναι μεγαλύτερα κατά την έναρξη των συμπτωμάτων(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Τα άτομα με πρώιμη έναρξη της νόσου συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα κάπως άτυπα για αυτήν την ασθένεια, όπως αλλαγές στη γλώσσα, την όραση ή τη διάθεση και συμπεριφορική αντί για κυρίαρχη απώλεια μνήμης(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Υπάρχουν ακόμα κληρονομικές μορφές της νόσου που είναι σπάνιες και εμφανίζονται συνήθως πριν από την ηλικία των 65 ετών και συχνά στην πέμπτη δεκαετία ή νωρίτερα(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Αυτές αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων νόσου AD(Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Τυπικά παρουσιάζουν ένα αυτοσωματικό-επικρατές μοτίβο κληρονομικότητας που σχετίζεται με μεταλλάξεις σε γονίδια που αλλάζουν την παραγωγή ή το μεταβολισμό της πρωτεΐνης του βήτα-αμυλοειδούς (Αβ), συμπεριλαμβανομένων της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς (APP), της πρεσενιλίνης-1 (PSEN1) και της πρεσενιλίνης-2 (PSEN2) (Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Οι ασθενείς με μεταλλάξεις PSEN1 φαίνεται να έχουν την πιο πρώιμη μέση ηλικία έναρξης (43 έτη) (Mendez et al., 2017)(Ryman et al., 2014) . Τέλος υπάρχει και η νόσος AD που σχετίζεται με σύνδρομο Down που όπως προαναφέρθηκε έχουν μια πρόσθετη θέση γονιδίου APP λόγω τρισωμίας του χρωμοσώματος 21 και αναπόφευκτα αναπτύσσουν παθολογία νόσου AD (Kolata et al., 1985). Τα συμπτώματα εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία, 10 έως 20 χρόνια νεότερη από τον γενικό πληθυσμό με νόσο AD(Mendez

et al., 2017)(Ryman et al., 2014). Εκτός από την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων, οι πρώιμες και οι όψιμες μορφές ΑΔ διαφέρουν σε άλλες κλινικές, νευροψυχολογικές, νευροπαθολογικές και νευροαπεικονιστικές μεταβλητές(Mendez et al., 2017).

1.5 Παθοφυσιολογία

1.5.1. Φυσιολογική Γήρανση

Από την ενηλικίωση συμβαίνουν αλλαγές που σχετίζονται με τη φυσιολογική προοδευτική φθορά και περιλαμβάνουν ογκομετρικές μειώσεις στον ιππόκαμπο και τον μετωπιαίο φλοιό, λέπτυνση των οδών της λευκής ουσίας, μειώσεις στην παραγωγή ντοπαμίνης και στους υποδοχείς της (Giorgio et al., 2010) . Οι φυσιολογικές αυτές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία είναι ιδιαίτερα εμφανείς στον μετωπιαίο φλοιό και σε ορισμένες μεσοκροταφικές περιοχές και συνδέονται στενά με τις διαδικασίες κωδικοποίησης μνήμης(Giorgio et al., 2010). Ο όγκος της φαιάς ουσίας αρχίζει να μειώνεται από τα 20 έτη (Terry et al. 2001), ενώ ο θάνατος των ίδιων των νευρώνων έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανή αιτία απώλειας του όγκου , μιας και είναι ιδιαίτερα επιζήμιος δεδομένης της σπάνιας κυτταρικής διαίρεσης και της ευκαιρίας για συσσώρευση μεταλλάξεων(Braak et al., 2016). Αυτές οι μεταβολές στη φαιά ουσία έχουν επιβεβαιωθεί και απεικονιστικά , όπως φάνηκε και σε μία μελέτη με χρήση fMRI φάνηκε ότι διαταραχές στην απόδοση κατά τη διάρκεια κοινωνικών-γνωστικών εργασιών συνοδεύτηκαν από μειώσεις που σχετίζονται με την ηλικία στο σήμα BOLD μιας μεμονωμένης εγκεφαλικής περιοχής, του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού, υποδεικνύοντας συγκεκριμένα ελλείμματα που σχετίζονται με την ηλικία (Moran et al., 2012) . Όσον αφορά αλλαγές στη λευκή ουσία κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης , τα απεικονιστικά αποτελέσματα από μελέτες δείχνουν σημαντική μείωση της κλασματικής ανισοτροπίας και αύξηση της ακτινικής διάχυσης με την ηλικία, ειδικά στο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου, με εντονότερες τις αλλαγές στην υποφλοιώδη λευκή ουσία , από ότι στη λευκή ουσία κοντά στον κεντρικό εγκέφαλο, που μπορεί να είναι ενδεικτικές μιας ήπιας απομυελίνωσης και απώλειας μυελινωμένων αξόνων, που ίσως συμβάλλουν στη φυσιολογική λειτουργική έκπτωση που σχετίζεται με την ηλικία (Xie et al., 2016). Τα αποτελέσματα όμως στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα.

1.5.2. Ήπια Γνωστική Έκπτωση (MCI)

Η αποτυχία των φαρμάκων στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer (AD) έχει μετατοπίσει την εστίαση των ερευνητών προς την καθυστέρηση της εξέλιξης από MCI στην άνοια, η οποία θα

μείωνε σημαντικά τον επιπολασμό και το κόστος της άνοιας. Νευροβιολογικά χαρακτηριστικά της MCI είναι η υποαιμάτωση και ο υπομεταβολισμός στους κροταφοβρεγματικούς λοβούς, η ατροφία του έσω κροταφικού, η αυξημένη ταυ και η φωσφορυλιωμένη ταυ και η μειωμένη Αβ42 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καθώς και η εναπόθεση Αβ42 στον εγκέφαλο (Anderson et al., 2019). Η αυξημένη ταυ μάλιστα μπορεί να εντοπιστεί στην MCI, ιδιαίτερα στον ενδορινικό φλοιό, με τη χρήση της τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και η ανάλυση της πολυπλοκότητας του σήματος με χρήση ηλεκτροεγκεφαλογραφίας ή μαγνητοεγκεφαλογραφίας αποτελεί έναν νέο υποσχόμενο βιοδείκτη (Anderson et al., 2019). Τα αποτελέσματα από μία μεταανάλυση 28 μελετών με χρήση απεικονιστικών μέσων (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, PET) το 2019, υποστηρίζεται η υπόθεση ότι υπάρχει αυξημένη νευροφλεγμονή κατά την πρόοδο από MCI σε νόσο AD, σε αντίθεση με τους υγιείς μάρτυρες (Bradburn et al., 2019). Σε μελέτες αυτοψίας φάνηκε ότι η διάγνωση της MCI συχνά συσχετίζεται με συνυπάρχουσες νευροπαθολογίες, ενώ λιγότερο από το ένα τέταρτο των περιπτώσεων της MCI έδειξαν ξεκάθαρη νόσο AD στην αυτοψία (Abner et al., 2017). Τέλος σε μελέτες χολινεργικών δεικτών σε ασθενείς με MCI και πρώιμα έως όψιμα στάδια της νόσου AD αμφισβητείται η υπόθεση ότι η χολινεργική δυσλειτουργία είναι υπεύθυνη για την πρώιμη γνωστική δυσλειτουργία σε αυτή τη διαταραχή (DeKosky et al., 2002).

1.5.3 Άνοια και νόσος AD

Ενώ καθεμία από αυτές τις καταστάσεις άνοιας έχει τη μοναδική παθολογική της υπογραφή, μια κοινή αιτιολογία που μοιράζεται σε όλες αυτές τις καταστάσεις είναι η εγκεφαλοαγγειακή δυσλειτουργία σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της νόσου (Raz et al., 2016). Υπάρχουν μοριακοί μηχανισμοί συμπεριλαμβανομένης της υποξίας, του οξειδωτικού στρες, της νευροφλεγμονής, του νευροεκφυλισμού, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που είναι υπεύθυνοι για την αιτιολογία και την εξέλιξη της νόσου (Raz et al., 2016).

Συγκεκριμένα για τη νόσο του AD, υπάρχουν δύο τύποι νευροπαθολογιών που παρέχουν στοιχεία σχετικά με την πρόοδο της και τα συμπτώματα που περιλαμβάνει: (1) θετικές βλάβες (λόγω συσσώρευσης), οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη συσσώρευση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων, αμυλοειδών πλακών, δυστροφικών νευρώνων, ασυνήθιστα φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες ταυ που σχετίζονται με μικροσωληνίσκους (neuropil threads) και άλλες εναποθέσεις που βρέθηκαν στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο. Περιλαμβάνει ακόμα

(2) αρνητικές βλάβες (λόγω απωλειών), που χαρακτηρίζονται από μεγάλη ατροφία λόγω νευρωνικής και συναπτικής απώλειας. Ακόμα , άλλοι παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν νευροεκφυλισμό, όπως φλεγμονή νευρώνων, οξειδωτικό στρες και τραυματισμό χολινεργικών νευρώνων (Serrano-Pozo et al., 2011).

Επιγραμματικά θα αναλυθούν οι μηχανισμοί που αφορούν τις γεροντικές πλάκες, τα νευροϊνιδιακά συμπλέγματα και την απώλεια συνάψεων και τον νευροεκφυλισμό , που θεωρείται ότι παίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου.

Α.Γεροντικές πλάκες (Senile Plaques)

Οι γεροντικές πλάκες είναι εξωκυττάρειες εναποθέσεις β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (Αβ) με διαφορετικούς μορφολογικούς σχηματισμούς (Tiwarī et al., 2019) .Η παθογένεση του αμυλοειδούς ξεκινά με αλλαγή στη διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) από β-εκκριτάσες (BACE1) και γ-εκκριτάσες με αποτέλεσμα την παραγωγή αδιάλυτων ινιδίων Αβ (Tiwarī et al., 2019). Αυτά τα ένζυμα διασπούν το APP σε πολλά θραύσματα αμινοξέων: 43, 45, 46, 48, 49 και 51 αμινοξέα, τα οποία φτάνουν οι τελικές μορφές των Αβ40 και Αβ42. Υπάρχουν διάφοροι τύποι Αβ μονομερών , συμπεριλαμβανομένων των μεγάλων και αδιάλυτων ινιδίων αμυλοειδούς που μπορούν να συσσωρευτούν για να σχηματίσουν πλάκες αμυλοειδούς και τα διαλυτά ολιγομερή που μπορεί να εξαπλωθούν σε όλο τον εγκέφαλο(Armstrong et al., 2009).Στη συνέχεια, το Αβ ολιγομερίζεται, διαχέεται στις συναπτικές σχισμές και παρεμβαίνει στη συναπτική σηματοδότηση. Κατά συνέπεια, πολυμερίζεται σε αδιάλυτα ινίδια αμυλοειδούς που συσσωματώνονται σε πλάκες(Tiwarī et al., 2019). Αυτός ο πολυμερισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση κινασών, η οποία οδηγεί σε υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης ταυ που σχετίζεται με μικροσωληνίσκους και στον πολυμερισμό της σε αδιάλυτα NFT. Η συσσώρευση πλακών και μπερδέματος ακολουθείται από πρόσληψη μικρογλοίας που περιβάλλει τις πλάκες. Αυτό προάγει την ενεργοποίηση των μικρογλοίων και την τοπική φλεγμονώδη απόκριση και συμβάλλει στη νευροτοξικότητα. Συνεπώς, η συσσώρευση πυκνότερων πλακών στον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή και τον εγκεφαλικό φλοιό μπορεί προκαλέση διέγερση αστροκυττάρων και μικρογλοίας, βλάβη σε νευράξονες, δενδρίτες και απώλεια συνάψεων και συνεπώς γνωστικές διαταραχές (Tabaton et al., 2005)(Armstrong et al., 2009).

Β.Νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (NFT)

Τα NFT είναι μη φυσιολογικοί σχηματισμοί της υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ που σε ορισμένα στάδια μπορεί να περιστρέφονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν ζευγαρωμένα ελικοειδή νημάτια (paired helical filament, PHF) και συσσωρεύονται στο περικάρυο κυτταρόπλασμα των νευρώνων, στους άξονες και στους δενδρίτες, που προκαλούν απώλεια κυτταροσκελετικών μικροσωληνίσκων και σχετιζόμενων με την τουμπουλίνη πρωτεϊνών (Brion et al., 1998) (Metaxas et al., 2016). Η υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη ταυ είναι το κύριο συστατικό των NFT στον εγκέφαλο των ασθενών με AD (Armstrong et al., 2009). Υπάρχει ένα μόνο γονίδιο για την πρωτεΐνη ταυ και οι διαφορετικές ισομορφές προκύπτουν από εναλλακτικό μάτισμα και μετα-μεταγραφικές αλλαγές (Armstrong et al., 2009). Ως εκ τούτου η νόσος AD θεωρείται μια ταυ-πάθεια, μια ομάδα δηλαδή διαταραχών που περιλαμβάνει επίσης τη νόσο του Pick (PiD), τον φλοιοβασικό εκφυλισμό (CBD), την NFT κυρίαρχη μορφή της γεροντικής άνοιας (NFT-SD), την αργυρόφιλη ασθένεια των κόκκων (AGD), την προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και το σύμπλεγμα παρκινσονισμού- άνοιας του Γκουάμ (Guam PDC) (Armstrong et al., 2009). Η σύνθεση του ταυ διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών αυτών νόσων (Armstrong et al., 2009).

Γ.Απώλεια Συνάψεων και νευροεκφυλισμός

Ένα βασικό χαρακτηριστικό της νόσου AD είναι η παρουσία ενεργοποιημένων μικρογλοίων, των μακροφάγων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που βρίσκονται σε στενή σχέση με τις αμυλοειδείς πλάκες (Walker et al., 2005). Η ενεργοποιημένη μικρογλοία παράγει κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-α, η ιντερλευκίνη (IL)-1β και το μονοξείδιο του αζώτου (NO), που μπορεί να επιδεινώσουν ή να μετριάσουν τη νευροφλεγμονή (Walker et al., 2005). Η μαζική νευρωνική και συναπτική απώλεια αντιπροσωπεύει το ένα βασικό χαρακτηριστικό της νόσου AD (Delbeuck et al., 2003). Μια συναπτική βλάβη στο φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα προκαλεί εξασθένηση της μνήμης και γενικά παρατηρείται στα πρώτα στάδια της νόσου (Overk et al., 2014). Οι συναπτικοί μηχανισμοί απώλειας περιλαμβάνουν ελείμματα στην αξονική μεταφορά, μιτοχονδριακή βλάβη, οξειδωτικό στρες και άλλες διαδικασίες όπως η συσσώρευση Αβ και ταυ στις συναπτικές θέσεις (Overk et al., 2014). Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν τελικά σε απώλεια δενδριτικών ατράκτων, προσυναπτικών τελικών προϊόντων και αξονικής δυστροφίας (Overk et al., 2014). Οι συναπτικές πρωτεΐνες χρησιμεύουν ως βιοδείκτες για την ανίχνευση απώλειας συνάψεων και της σοβαρότητας, όπως η νευρογρανίνη, μια μετασυναπτική νευρωνική πρωτεΐνη τύπου βισινίνης

πρωτεΐνη -1 (postsynaptic neuronal protein, visinin-like protein-1 , VILIP-1) και η συναπτοταγμίνη-1 (Lleo et al., 2019) (Tarawneh et al., 2016). Ο νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με την νόσο AD στον κροταφικό λοβό ακολουθεί ένα ξεχωριστό μοτίβο. Αρχικά επηρεάζεται ο ενδορινικός φλοιός και μετά προχωρά στην περιοχή του ιππόκαμπου και στα βασικά δίκτυα του πρόσθιου εγκεφάλου(Delbeuck et al., 2003) . Η ατροφία αυτών των περιοχών του εγκεφάλου και του ιππόκαμπου συνολικά ποικίλλει με λεκτικά επεισοδιακά ελλείμματα μνήμης σε ασθενείς με νόσο AD(Delbeuck et al., 2003). Σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, ο νευροεκφυλισμός εξαπλώνεται στους κροταφικούς λοβούς, επηρεάζοντας τελικά τα περισσότερα φλοιώδη στρώματα(Delbeuck et al., 2003). Η ακριβής χρονική αλληλουχία δεν είναι γνωστή και αποτελεί αντικείμενο συζήτησης.

Προτάθηκαν διάφορες υποθέσεις ως αιτία για τη νόσο AD αλλά δύο από αυτές πιστεύεται ότι αποτελούν τη βασική αιτιολογία : μερικοί θεωρούν ότι η απώλεια στη χολινεργική λειτουργία είναι ένας κρίσιμος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο (χολινεργική υπόθεση) , ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η αλλαγή σε παραγωγή και επεξεργασία της β-πρωτεΐνης του αμυλοειδούς είναι ο κύριος παράγοντας έναρξης (υπόθεση αμυλοειδούς) . Ωστόσο, προς το παρόν, δεν υπάρχει αποδεκτή θεωρία για την εξήγηση της παθογένειας της νόσου AD (Armstrong et al., 2019) (Anand et al., 2013).

2. Δείκτες αξιολόγησης γνωστικών διαταραχών

Η χρήση ενός τυποποιημένου γνωστικού τεστ είναι σημαντική για την επίσημη νευροψυχολογική αξιολόγηση ασθενών με γνωστική έκπτωση , ενώ αρκετά συχνά χρησιμοποιούνται το Mini-Mental State Examination (MMSE) και το Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Το MMSE είναι μια αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας με χρήση 30 ερωτήσεων που εκτιμά την προσοχή και τον προσανατολισμό, τη μνήμη, την καταγραφή, την ανάκληση, τον υπολογισμό, τη γλώσσα και την ικανότητα σχεδίασης ενός σύνθετου πολυγώνου (Folstein 1975) (Arevalo-Rodriguez et al., 2015). Βαθμολογείται δηλαδή σε μια κλίμακα 30 βαθμών, με στοιχεία που αξιολογούν τον προσανατολισμό (χρονικό και χωρικό, 10 βαθμοί), τη μνήμη (καταγραφή και ανάκληση, 6 βαθμοί), την προσοχή/συγκέντρωση (5 βαθμοί), τη γλώσσα (προφορικό και γραπτό λόγο, 8 βαθμοί), και την οπτικοχωρική λειτουργία (1 βαθμός) (Burns et al., 1998). Στην έναρξή του, το MMSE δεν σχεδιάστηκε για τον εντοπισμό πρώιμων σταδίων άνοιας. Η παρουσία γνωστικής έκπτωσης καθορίζεται από τη συνολική βαθμολογία και παραδοσιακά ένα όριο 23/24 έχει χρησιμοποιηθεί για την επιλογή ασθενών με ύποπτη γνωστική έκπτωση ή άνοια αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι

κοινωνικοπολιτισμικές μεταβλητές, η ηλικία και η εκπαίδευση, μεταξύ άλλων παραγόντων, θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις ατομικές βαθμολογίες (Arevalo-Rodriguez et al., 2015).

Το Montreal Cognitive Assessment (MoCA) αναπτύχθηκε με στόχο να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς στην αναγνώριση της MCI και μια αρχική έκδοση του κάλυπτε 10 γνωστικούς τομείς, ενώ πραγματοποιήθηκε επαναληπτική τροποποίηση του μετά από περίπου 5 χρόνια κλινικής χρήσης (Nasreddine et al., 2005). Η τελική αναθεωρημένη έκδοση του MoCA, που καλύπτει πλέον οκτώ γνωστικούς τομείς (Nasreddine et al., 2005). Βαθμολογείται και αυτό σε μια κλίμακα 30 βαθμών, με στοιχεία που αξιολογούν την καθυστερημένη ανάκληση λέξεων (5 βαθμοί), την οπτικοχωρική/εκτελεστική λειτουργία (7 βαθμοί, περιλαμβάνει σχέδιο ρολογιού), τη γλώσσα (6 βαθμοί), την προσοχή/συγκέντρωση (6 βαθμοί), και τον προσανατολισμό (6 βαθμοί) και στην αρχική δημοσίευση του, οι βαθμολογίες $\leq 25/30$ έδειξαν την παρουσία σημαντικής γνωστικής έκπτωσης (Nasreddine et al., 2005).

Χρήσιμο στην ανίχνευση της γνωστικής εξασθένησης, ιδιαίτερα στην ανίχνευση της νόσου του Αλτσχάιμερ και της μετωπο-κροταφικής άνοιας είναι και η γνωστική εξέταση του Addenbrooke III, όπου είναι μια δοκιμασία που αποτελείται από τεστ προσοχής, προσανατολισμού, μνήμης, γλώσσας, οπτικής αντίληψης και οπτικοχωρικών δεξιοτήτων (Bruno et al., 2019). Το ACE-III είναι μια τεχνική ανίχνευσης που μπορεί να διαφοροποιήσει ασθενείς με και χωρίς γνωστική έκπτωση, είναι ευαίσθητη στα πρώιμα στάδια της άνοιας και είναι διαθέσιμη σε διαφορετικές γλώσσες (Bruno et al., 2019). Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να ληφθούν τα βέλτιστα όρια για τις διαφορετικές εκδόσεις και να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος διαφορετικών μεταβλητών ηλικίας, φύλου, IQ και εκπαίδευσης στην απόδοση του τεστ (Bruno et al., 2019).

Υπάρχουν και άλλα διαθέσιμα γνωστικά τεστ για την αξιολόγηση της MCI. Σε μία μεταανάλυση του 2018 εκτιμήθηκαν 8 γνωστικά τεστ (ACE-R, CERAD, CDT-Sunderland, IQCODE, Memory Alteration Test, MMSE, MoCA, and Qmci) και φάνηκε ότι είχαν συγκρίσιμη διαγνωστική ακρίβεια με το MMSE να έχει τη χαμηλότερη ευαισθησία από τα περισσότερα εξ αυτών (Breton et al., 2018).

3. Γνωστική έκπτωση και παράγοντες κινδύνου

Σε μελέτες διάρκειας άνω των 5 ετών, έχουν υπολογιστεί ετήσιοι ρυθμοί εξέλιξης από MCI σε άνοια μεταξύ 8 και 15%, αλλά υπάρχει σημαντική διακύμανση (16% στην ομάδα της Πρωτοβουλίας Νευροαπεικόνισης της Νόσου Alzheimer) (Dunne et al., 2020). Παράγοντες που

έχουν προταθεί ότι επιταχύνουν αυτή την εξέλιξη είναι επιγραμματικά, ο υπότυπος της αμνησίας, η γνωστική εξασθένηση ή και εξασθένηση σε πολλαπλούς γνωστικούς τομείς, η απεικονιστική αύξηση έντασης της λευκής ουσίας, η φορεία του APOE4, μη φυσιολογική AB ή και ταυ σε ανάλυση ENY ή στο PET, η σημαντική ατροφία (εστιακά στον ιππόκαμπο ή σφαιρική εγκεφαλική ατροφία/κοιλιακή διεύρυνση που δεν συμβαδίζει με την ηλικία), προσωπικά στοιχεία έκπτωσης, κατάθλιψη ευθραυστότητα, παραλήρημα και κακή γλυκαιμική ρύθμιση (Dunne et al., 2020).

Όσον αφορά τη νόσο AD θεωρείται μια πολυπαραγοντική ασθένεια που σχετίζεται με διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως αύξηση της ηλικίας, γενετικοί παράγοντες, τραυματισμοί στο κεφάλι, αγγειακές παθήσεις, λοιμώξεις και περιβαλλοντικοί παράγοντες (βαρέα μέταλλα, ιχνοστοιχεία και άλλα). Ακολουθώντας θα αναλύσουμε επιγραμματικά τους βασικούς παράγοντες κινδύνου της νόσου, χωρίζοντας τους σε γενετικούς και επίκτητους.

A. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Η πρώιμη νόσος εμφανίζεται συνήθως λόγω μεταλλάξεων στα γονίδια APP, PSEN1 και PSEN2 (γονίδια πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς, πρεσενιλίνης 1 και 2, αντίστοιχα), ενώ η νόσος της όψιμης μορφής σχετίζεται κυρίως με πολυμορφισμό στο γονίδιο APOE (γονίδιο απολιποπρωτεΐνης E), ιδιαίτερα η παρουσία του ε4 αλληλόμορφου (Giri et al., 2016) (Cacace et al., 2016).

Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και κωδικοποιείται από το γονίδιο APOE και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Υπάρχουν τρία αλληλόμορφα APOE που περιγράφονται (ε2, ε3 και ε4, τα οποία δημιουργούν τις ισομορφές apoE2, apoE3 και apoE4), που υπάρχουν στον πληθυσμό διαφορετικές συχνότητες (Serrano-Pozo et al., 2021). Το αλληλόμορφο APOE ε4 παραμένει ο ισχυρότερος γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη σποραδική νόσο Alzheimer και το αλληλόμορφο APOE ε2 ο ισχυρότερος γενετικός προστατευτικός παράγοντας μετά από πολλαπλές μελέτες συσχέτισης μεγάλης κλίμακας σε επίπεδο γονιδιώματος και μετα-αναλύσεις συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Serrano-Pozo et al., 2021). Ωστόσο, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμες θεραπείες που απευθύνονται στο APOE (Serrano-Pozo et al., 2021). Παρόλα αυτά αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν επιτυχείς σε μοντέλα ποντικών που εκφράζουν αλληλόμορφα του ανθρώπινου APOE, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης ή της μείωσης των επιπέδων APOE, της ενίσχυσης της λιπίδωσής της, του αποκλεισμού των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του APOE και του πεπτιδίου β-αμυλοειδούς και της γενετικής αλλαγής του APOE4 σε APOE3 ή

ΑΡΟΕ2 ισομορφές, αλλά η αναγωγή των αποτελεσμάτων σε ανθρώπινες κλινικές δοκιμές αποτελεί πρόκληση(Serrano-Pozo et al., 2021).

Οι αιτίες της συσχέτισης με την αροΕ δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως, αν και έχουν προταθεί ορισμένοι μηχανισμοί και έχουν παρουσιαστεί σταθερά αποτελέσματα σε κλινικές και in vitro μελέτες (Kim et al., 2009) (Hauser et al., 2011). Μεταξύ αυτών των μελετών, μερικές δείχνουν ότι η αροΕ είναι ικανή να συνδεθεί με το πεπτίδιο Αβ (Kim et al., 2009) (Hauser et al., 2011). Ενώ η ισόμορφη αροΕ4 συνδέεται με το πεπτίδιο Αβ προάγοντας τον πολυμερισμό του σε ινίδια και την εναπόθεσή του, οι μορφές αροΕ2 και αροΕ3 είναι πιο αποτελεσματικές στην προώθηση της κάθαρσης αυτού του πεπτιδίου, μειώνοντας την εναπόθεσή του στον εγκεφαλικό ιστό(Kim et al., 2009) (Hauser et al., 2011). Το ΑροΕ έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα και μπορεί να δράσει στην ανάπτυξη των νευρώνων, με τα αροΕ2 και αροΕ3 να έχουν καλύτερη απόδοση από το αροΕ4^{42,43}. Επιπλέον, παρατηρείται ότι τα θραύσματα της αροΕ που παράγονται από την πρωτεάση έχουν τοξικά αποτελέσματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε νευρωνικό τραυματισμό και να ευνοήσουν την εναπόθεση πεπτιδίου Αβ (Kim et al., 2009) (Hauser et al., 2011).

Τέλος έχει παρατηρηθεί ότι η γενετική ποικιλομορφία στο γονίδιο του υποδοχέα ενεργοποίησης της έκφρασης των μυελοειδών κυττάρων 2 (TREM2) σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για νόσο AD ενώ η ικανότητα απομάκρυνσης των εναποθέσεων πεπτιδίου Αβ μειώνεται στην ανεπάρκεια του υποδοχέα TREM2 και αυτό ευνοεί τη συσσώρευση πλακών αμυλοειδούς(Xiang et al., 2004) (Gussago et al., 2018). Το γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p21 και η πρωτεΐνη TREM2 είναι ένας εκφραζόμενος υποδοχέας στην επιφάνεια της μικρογλοίας, δηλαδή των φαγοκυτταρικών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει τη λειτουργία της ρύθμισης των φαγοκυτταρικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Gussago et al., 2018). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο η ανεπάρκεια στο γονίδιο αυξάνει την αναλογία κινδύνου για τη νόσο πρέπει ακόμη να αποσαφηνιστεί καλύτερα.

B. Επίκτητοι παράγοντες κινδύνου

Ένας αριθμός επίκτητων παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου AD. Μεταξύ αυτών των παραγόντων είναι οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία.

Οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις και η νόσος AD μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου, που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται. Εγκεφαλοαγγειακές αλλαγές όπως αιμορραγικά ή ισχαιμικά έμφρακτα, αγγειοπάθειες και αλλαγές στη λευκή ουσία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο άνοιας (Zlokovic et al., 2011). Σύμφωνα με τη θεωρία του «διπλού εγκεφαλικού επεισοδίου» της νόσου AD, αγγειακοί παράγοντες κινδύνου («πρώτο εγκεφαλικό») οδηγούν σε δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μείωση της εγκεφαλικής ροής αίματος, με μειωμένη παροχή αίματος στην περιοχή (Zlokovic et al., 2011). Αυτό το συμβάν οδηγεί σε νευρωνική βλάβη από μονοπάτια σχετιζόμενα ή και μη σχετιζόμενα με το αμυλοειδές (Zlokovic et al., 2011). Αρχικά η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού οδηγεί σε κακή αιμάτωση και συσσώρευση νευροτοξικών μορίων, συμβάντα που σχετίζονται με την εμφάνιση πολλαπλών εστιακών ισχαιμικών εμφράκτων και μικροτραυματισμών που προκύπτουν από την υποξία, προκαλώντας έτσι νευρωνική βλάβη (Zlokovic et al., 2011). Στο μονοπάτι που σχετίζεται με το αμυλοειδές, η αγγειακή βλάβη οδηγεί σε αυξημένη έκφραση και επεξεργασία του APP, με αποτέλεσμα την αύξηση του Αβ πεπτιδίου (Zlokovic et al., 2011). Επιπλέον, βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση του Αβ πεπτιδίου (Zlokovic et al., 2011). Η συσσώρευση αμυλοειδούς στον εγκέφαλος («δεύτερο εγκεφαλικό») ενισχύει τη νευρωνική δυσλειτουργία και επιταχύνει τη διαδικασία του νευροεκφυλισμού (Zlokovic et al., 2011). Συνεργικά η συσσώρευση του Αβ πεπτιδίου και η υπο-αιμάτωση οδηγούν σε υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του, προάγοντας τον σχηματισμό του NFT (Zlokovic et al., 2011).

Η παχυσαρκία όπως και άλλα μεταβολικά νοσήματα που θα συζητηθούν παρακάτω φαίνεται ότι σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης νόσου AD, ενώ μάλιστα σε μία μεταανάλυση των (Gudala et al, 2013) φαίνεται οι ασθενείς αυτοί να έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που αναπτύχθηκε από τους (Profenno et al 2010) η παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος - ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg / m}^2$) είναι σημαντικά και ανεξάρτητα συνδεδεμένη με τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου AD. Άλλη μια μεταανάλυση που διεξάγεται από τους (Anstey et al. 2011) αναφέρει ότι τόσο το χαμηλό βάρος όσο και το υπερβολικό βάρος αλλά και η παχυσαρκία στη μέση ηλικία συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου AD στα τέλη της ζωής. Είναι πιθανό η παχυσαρκία να συνεισφέρει στην νόσο AD με διαφορετικούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένου της αύξησης της διάσπασης του APP και της παραγωγής Αβ, της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και αδιποκινών, μέσω μηχανισμών οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, αντίστασης στην ινσουλίνη καθώς και άλλων μοριακών μηχανισμών (Picone et al., 2020).

Έχει αναφερθεί σε μελέτες ότι η υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου AD, πιθανώς μέσω των αλλαγών που προκαλεί στα αγγειακά τοιχώματα που οδηγούν σε υποαιμάτωση, ισχαιμία και εγκεφαλική υποξία, η οποία είναι ικανή να οδηγήσει στη συσσώρευση APP και Αβ και στην τόνωση της έκφρασης της πρεσενιλίνης, που εμπλέκεται στη σύνθεση του Αβ ή και να οδηγήσει σε δυσλειτουργία στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ένα γεγονός που σχετίζεται με τη γένεση της νόσου του AD (KLivingston et al., 2017) (Skoog et al., 2006). Και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο έχουν σχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης της νόσου AD όπως το κάπνισμα, χωρίς να έχει διευκρινισθεί αν ο κίνδυνος σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση της νόσου (Weuve et al., 2018). Για παράδειγμα είναι πιθανό το κάπνισμα να συνεισφέρει σε αγγειοεγκεφαλοπαθητική νόσο που με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο της άνοιας ακόμα και αν δε σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη αμυλοειδών πλακών ή συσσωμάτωσή του.

Άλλη μία μεταβολική διαταραχή που έχει μελετηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 που φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου AD (Salas et al., 2018) (Li et al., 2015). Διάφοροι μηχανισμοί για αυτή τη συσχέτιση προτείνονται, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ινσουλινικής ανεπάρκειας, των μειωμένων υποδοχέων ινσουλίνης και εξασθενημένη σηματοδότηση ινσουλίνης, της τοξικότητας της υπεργλυκαιμίας, παρενέργειες λόγω προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, εγκεφαλοαγγειακής βλάβης, αγγειακής φλεγμονής, τροποποίηση στην αμυλοείδωση (Salas et al., 2018) (Li et al., 2015). Σήμερα, παρά τις περισσότερες από 2000 δημοσιεύσεις αναφέρονται στην νόσο AD και τον διαβήτη, με τον υποκείμενο σύνδεσμο μεταξύ αυτών των δύο διαταραχών να είναι ακόμα ασαφής (Salas et al., 2018).

Τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα έχουν προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου AD. Οι μελέτες έχουν δείξει 10% υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης σε ασθενείς με νόσο AD, σε σύγκριση με υγιή άτομα (Popp et al., 2013). Παρόλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί αφού στη διάθεση μας έχουμε περισσότερες μελέτες με ζωικά μοντέλα. Επίσης σε αντίθεση με τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης που διεξήγαγαν οι (Song et al., 2013) όπου παρατήρησαν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου AD σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες, μια μετα-ανάλυση των (McGuinness B et al., 2016) δεν παρατηρήστε διαφορά στην έκβαση της νόσου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που έχουν συσχετίσει και άλλους παράγοντες κινδύνου με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου

AD όπως η αϋπνία και η διαταραχή του ύπνου, το άγχος και η κατάθλιψη (Irwin et al., 2019) (Kuo et al., 2020) (Z Shi et al., 2018). Παρόλα αυτά υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες ώστε να έχουμε ασφαλή αποτελέσματα

Γ. Προστατευτικοί παράγοντες

Πέρα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και ορισμένοι παράγοντες που μειώνουν τον κίνδυνο ασθένειας όπως το γνωστικό απόθεμα (cognitive reserve) , η σωματική δραστηριότητα και η διαίτα. Το 2019, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) δημοσίευσε συστάσεις για τη μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης και άνοιας, όπου συνιστά ανεπιφύλακτα τη σωματική δραστηριότητα, τη διακοπή του καπνίσματος και τη διαχείριση της υπέρτασης και του διαβήτη (World Health Organization, 2019). Είναι αντικείμενο έντονης έρευνας στην εποχή μας η εύρεση πιθανών προστατευτικών παραγόντων ώστε να αποφευχθεί ή να καθυστερήσει η εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης.

Η θεωρία της γνωστικής εφεδρίας προέκυψε μετά από παρατήρηση ασυμφωνίας σε ιστοπαθολογικές αναλύσεις μεταξύ του βαθμού της εγκεφαλικής βλάβης που βρέθηκε και της σοβαρότητας της γνωστικής έκπτωσης (Xu et al., 2015). Η θεωρία της γνωστικής εφεδρίας υποθέτει ότι το χάσμα μεταξύ εγκεφαλικής βλάβης και κλινικών εκδηλώσεων αποδίδεται στη γνωστική εφεδριακή ικανότητα (Xu et al., 2015). Το γνωστικό απόθεμα αναφέρεται στην ικανότητα του εγκεφάλου να κάνει ευέλικτη και αποτελεσματική χρήση των γνωστικών δικτύων (δίκτυα συνδέσεων νευρώνων με νευρώνων) για να μπορέσει ένα άτομο να συνεχίσει να εκτελεί γνωστικές εργασίες παρά τις εγκεφαλικές αλλαγές όπως η συσσώρευση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης ταυ (Stern et al., 2018). Πολλοί παράγοντες συνδέονται με μεγαλύτερη γνωστική εφεδρεία όπως : μορφωτικό επίπεδο, επαγγελματικές δραστηριότητες, ψυχαγωγικές και σωματικές δραστηριότητες και η ποιότητα του δικτύου κοινωνικών σχέσεων (Tucker et al., 2011) (Xu et al., 2015).

Μια συστηματική ανασκόπηση του 2014 διαπίστωσε ότι και η άσκηση έχει θετική επίδραση στις συνολικές γνωστικές λειτουργίες και μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό γνωστικής έκπτωσης στους ανθρώπους με νόσο Αλτσχάιμερ (Farina et al., 2014) . Ακολούθως μια μετα-ανάλυση το 2016 διαπίστωσε ότι η αερόβια άσκηση καθώς και ο συνδυασμός αερόβιας με αναερόβια άσκηση είχαν θετικές επιδράσεις σε γνωστικές λειτουργίες σε άτομα με άνοια λόγω νόσου Αλτσχάιμερ (Groot et al., 2016). Ακόμα μια προγενέστερη μετα-ανάλυση των (Hamer et al., 2009) είχε δείξει ότι η σωματική άσκηση είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο της νόσου AD κατά 45%. Αυτή η προστατευτική δράση σχετίζεται σε διάφορους μηχανισμούς, όπως η

μείωση της αρτηριακής πίεσης, η παχυσαρκία και η προφλεγμονώδης δραστηριότητα καθώς και η βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων και της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Άλλα ωφέλη της άσκησης είναι η καλύτερη εγκεφαλική ροή αίματος και, κατά συνέπεια, καλύτερη οξυγόνωση σημαντικών περιοχών για τη γνωστική λειτουργία (Hamer et al., 2009). Πιστεύεται επίσης ότι η σωματική δραστηριότητα είναι σε θέση να αποτρέψει την νόσο AD αυξάνοντας νευροτροφικούς παράγοντες όπως ο BDNF (εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας), IGF-1 (Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας), VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), διεγείροντας τη νευρογένεση και τη συναπτική πλαστικότητα και μειώνοντας τις ελεύθερες ρίζες στον ιππόκαμπο, καθώς και αυξάνοντας το eNOS (συνθάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου) (Hamer et al., 2009). Οι ακριβείς μηχανισμοί της συσχέτισης μένει να αποδειχτούν.

Σημαντική είναι και η σχέση μεταξύ της διατροφής και του κινδύνου της ανάπτυξης της νόσου AD, όπως φάνηκε σε μελέτες με συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα που συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ή υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου (de Wilde et al., 2017). Σε μία συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε μελέτες από το 1997-2015 φάνηκε ότι 50 από τις 64 μελέτες που ανασκοπήθηκαν είχαν ανακαλύψει συσχέτιση μεταξύ διατροφής και νόσου AD, καθιστώντας τη διατροφή έναν πολλά υποσχόμενο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο (Yusufon et al., 2016).

4. Γνωστική έκπτωση και διατροφή

Εκτός από τις μελέτες που αφορούν τη νόσο AD, σημαντικό κομμάτι της έρευνας έχει στραφεί και στην έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των γνωστικών διαταραχών, ακόμα και πριν την επίσημη διάγνωση της νόσου. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, ακόμα και στο πρώιμο στάδιο της MCI μπορεί να εξυπηρετούν δύο στόχους: 1) συμπτωματική βελτίωση, δηλαδή βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και των μη γνωστικών συμπτωμάτων και 2) τροποποίηση της νόσου, δηλαδή πρόληψη ή καθυστέρηση της περαιτέρω γνωστικής έκπτωσης πριν εμφανιστεί κλινικά άνοια. Λόγω της έλλειψης ικανής φαρμακευτικής αγωγής που να αναστέλλει την πρόοδο από MCI σε νόσο AD, καθώς και λιγότερων δεδομένων για νεώτερους ασθενείς ή για ασθενείς με γνωστική έκπτωση συγκριτικά με τη νόσο AD, έχει αναγνωρισθεί ένα κενό στη βιβλιογραφία. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η συλλογή των υπάρχοντων δεδομένων, μετά από αναζήτηση στο PubMed και στο Google Scholar, στην κατεύθυνση των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών καθώς και των ομάδων τροφίμων που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης γνωστικής έκπτωσης σε νεότερους

ασθενείς από τη συνήθη ηλικία εμφάνισης της νόσου AD, δηλαδή σε ηλικιακές ομάδες 50-65 ετών .

4.1 Μακροθρεπτικά συστατικά

4.1.1 Λιπίδια

Οι παθολογικές αλλαγές στη νόσο του Alzheimer (AD), όπως προαναφέρθηκε , πιστεύεται ότι είναι το απότοκο πολλών βιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με τον ανώμαλο μεταβολισμό της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς, τη ρύθμιση της φωσφορυλίωσης του ταυ, την επαγωγή οξειδωτικού στρες και φλεγμονωδών καταρρακτών και την απορύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων που επηρεάζουν την ομοιόσταση της μεμβράνης (Costa et al., 2017). Φωσfolιπίδια και σχετιζόμενα με αυτά μόρια αποτελούν το 60% του μη υδάτινου τμήματος του εγκεφάλου και είναι τα κύρια συστατικά του νευρώνα και των νευρογλοιακών κυττάρων ενώ η αύξηση των ακόρεστων φωσfolιπιδίων και του μήκους της αλυσίδας αυξάνουν την ρευστότητα της μεμβράνης και τη συνδεσιμότητα και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών(Costa et al., 2017). Αρκετές είναι οι μελέτες στη βιβλιογραφία που λόγω της παθοφυσιολογίας της νόσου, έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο των λιπιδίων που προσλαμβάνονται από τη διατροφή και στην επίδραση τους σε γνωστικές λειτουργίες. Τα περισσότερα αποτελέσματα που έχουμε αφορούν τις επιδράσεις των ω3 λιπαρών οξέων στην εμφάνιση MCI ή και νόσο AD.

Αρχικά, σε μία παλαιότερη μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2012, για το ρόλο των ω3 λιπαρών οξέων σε γνωστικά υγιείς ή και ασθενείς με νόσο AD ή ήπια γνωστική έκπτωση, δέκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ασθενείς ηλικίας άνω των 57 ετών, συνδυάστηκαν ποσοτικά και φάνηκε μόνο σε άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή μια θετική επίδραση στην άμεση ανάκληση ($p = 0,034$) και σε προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας ($p = 0,035$), αλλά όχι σε υγιή άτομα(Mazereeuw et al., 2012). Τα ω3 λιπαρά οξέα όμως δεν ωφέλησαν τους ασθενείς με νόσο AD όπως μετρήθηκε με την εξέταση Mini-Mental State Examination (MMSE) ή την Κλίμακα αξιολόγησης της νόσου Alzheimer-Cognitive Subscale (ADAS-cog) (Mazereeuw et al., 2012).Ακολούθως σε μία μεταανάλυση 6 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των (Zhang- Xiao-Wei et al, 2015) που αφορά τη χορήγηση συμπληρωμάτων ω3 σε ασθενείς άνω των 55 ετών , σε δόσεις που κυμαίνονται από 400 έως 1800 mg με διάρκεια χορήγησης από 3 έως 40 μήνες φάνηκε ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μειώνουν στατιστικά σημαντικά τον ρυθμό της γνωστικής έκπτωσης, σύμφωνα με τη βαθμολογία MMSE ($p = 0,003$) , αν και στην ανάλυση υποομάδων , ευεργετικά ήταν τα αποτελέσματα κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 70 ετών. Την

ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε και μία μεταανάλυση από τους (Forbes et al, 2015) που μελετούσε το αποτέλεσμα των διατροφικών παρεμβάσεων σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές διάρκειας ≥ 3 μήνες που είχαν δημοσιευτεί το 2003-2013 και αφορούσαν τις γνωσιακές επιδόσεις ενηλίκων που δεν είχαν άνοια, πάνω από τα 40 έτη. Στις μετα-αναλύσεις, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα δεν έδειξαν σημαντική επίδραση στις βαθμολογίες του Mini-Mental State Examination (MMSE) (τέσσερις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές- RCTs, μέση διαφορά 0,06, 95% CI -0,08 – 0,19).

Ακόμα σε μία μεταανάλυση των (Zhang Yu et al, 2015) που περιλάμβανε 21 προοπτικές μελέτες με 181,580 συμμετέχοντες με ηλικίες από 30-100 ετών και χρόνο παρακολούθησης μεταξύ 2.1–21 έτη φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος (Pooled RRs) εκδήλωσης MCI ήταν 0.71 (95% CI: 0.59, 0.82; $P = 0.733$, $I^2 = 0\%$) για μία αύξηση της πρόσληψης κατά 8g/ ημέρα PUFA. Ακόμα μία αύξηση 0.1g/ημέρα πρόσληψης δοκοσαεξανοϊκού οξέος σχετίσθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας (RR: 0.86; 95% CI: 0.76, 0.96; $P = 0.001$, $I^2 = 92.7\%$) και νόσου AD (RR: 0.63; 95% CI: 0.51, 0.76; $P = 0.001$, $I^2 = 94.5\%$). Το DHA που προέρχεται από τα ψάρια συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας και νόσου AD αλλά χωρίς γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης.

Ακολούθως το 2017 δημοσιεύτηκε μια ανάλυση 22 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ,χρησιμοποιώντας το Γενικευμένο Γραμμικό Μοντέλο (*Generalized Linear Model*) παλινδρόμησης που αφορούσε ενήλικες με ηλικίες συνήθως κάτω από τα 65 έτη ,υγιείς γνωστικά ή με MCI ή με νόσο AD, όπου φάνηκε στην πλειοψηφία των μελετών (59%) βελτίωση σε γνωστικές λειτουργίες μετά από χορήγηση ω3 PUFA έναντι Placebo (εικονικού φαρμάκου) , ($p = 0.018$) (Kuszeowski et al., 2017). Παρόλα αυτά οι βελτιώσεις αυτές ήταν περιορισμένες σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς όπως η μνήμη ανάκλησης και αναγνώρισης , ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και εκτελεστικές λειτουργίες (Kuszeowski et al., 2017) . Η χρήση των συμπληρωμάτων έδειξε ακόμα μία τάση στην αύξηση της αγγειοδιαστολής , ενώ μένει να αποδειχτεί αν τελικά αυξάνουν την διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και αν αυτός ο παθογενετικός μηχανισμός επιδρά στις γνωστικές λειτουργίες (Kuszeowski et al., 2017) .

Σε μία μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2020 από τους (Alex et al., 2020) και αφορά ασθενείς χωρίς γνωσιακές διαταραχές ή με MCI , χρησιμοποιήθηκαν 25 μελέτες με μέση ηλικία ασθενών από 20 έως και 75 έτη , ανάλογα τη μελέτη και φάνηκε ότι τα αποτελέσματα της χρήσης ω3 συμπληρωμάτων από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν επίδραση στη συνολική γνωστική λειτουργία παρά μόνο ένα μικρό όφελος, όσον αφορά τη

μνήμη. Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία μεταανάλυση από τους (Brainard J et al., 2020) στην οποία και περιλήφθηκαν 38 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες άνω των 40 ,και αξιολόγησε τη χρήση ω3, ω6, ή ολικά PUFAs συμπληρωμάτων με διάρκεια πάνω από 24 εβδομάδες και καταληκτικό σημείο την νεοεμφανιζόμενη επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας .Φάνηκε μικρή επίδραση μόνο των ω3 λιπαρών οξέων στη γνωστική έκπτωση. Συγκεκριμένα η μεταανάλυση προτείνει πολύ μικρή επίδραση των ω3 λιπαρών οξέων σε εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης (RR 0.99, 95% CI 0.92-1.06, 5 RCTs, 33,296 participants, $I^2 = 0\%$) , ενώ τα αποτελέσματα αύξησης του α λινελοϊκού, των ω6 και των ολικών PUFAs παραμένουν ασαφή.

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) στη μέση ηλικία με τον κίνδυνο άνοιας στη μετέπειτα ζωή αξιολογήθηκε και σε μία πληθυσμιακή μελέτη κοορτής των (Nozaki et al., 2021) που δημοσιεύτηκε το 2021 και δεν περιλαμβάνεται στις προηγούμενες μετααναλύσεις. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε τη διατροφική πρόσληψη (μέση πρόσληψη το 1995 και το 200) και τη γνωστική ικανότητα (2014-2015) σε 1.127 συμμετέχοντες (ηλικίας 45-64 ετών το 1995) με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης και προσαρμογή για παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κατάσταση καπνίσματος, συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, ιστορικά καρκίνου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και σακχαρώδους διαβήτη, κατάθλιψη. Σημαντικά μειωμένοι κίνδυνοι άνοιας έναντι της μη άνοιας (MCI και γνωστικά φυσιολογικοί ενήλικες) σχετίστηκαν με την αυξημένη πρόσληψη ψαριού , EPA, DHA, και DPA (εικοσδυαδοκοσαπεντανοϊκό οξύ), ενώ το ALA (α-λινολενικό οξύ) δε σχετίστηκε με μείωση κινδύνου άνοιας.

Τα νευροπροστατευτικά οφέλη της χορήγησης DHA μελετήθηκαν και σε συνδυασμό με χορήγηση φυλλικού οξέος σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που δημοσιεύτηκε το 2021 από τους (Bai et al., 2021). Εκατονεξήντα ασθενείς με MCI ,πάνω από 60 ετών , τυχαιοποιήθηκαν για 6 μήνες σε 4 ομάδες , ανάλογα το συμπλήρωμα που ελάμβαναν: (i) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα) + DHA (800 mg/ημέρα), (ii) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα), (iii) DHA (800 mg/ημέρα) και (iv) εικονικό φάρμακο, για 6 μήνες, ενώ επαναξιολογήθηκαν και σε 12 μήνες .Τελικά φάνηκε ότι το φυλλικό οξύ και το DHA βελτίωσαν τις γνωστικές λειτουργίες και μείωσαν την παραγωγή του Αβ σε ασθενείς με MCI ενώ ο συνδυασμός τους φάνηκε πιο ευεργετικός στη μείωση των σχετιζόμενων με το Αβ δεικτών στον ορό.

Συνδυασμό βιταμινών με DHA είχε και η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Arellanes et al., 2020) , όπου 33 γνωστικά υγιείς ενήλικες, άνω των 58 ετών , ελάμβαναν καθημερινά για 6

μήνες σύμπλεγμα βιταμινών B (1 mg βιταμίνης B12, 100 mg βιταμίνης B6 και 800 mcg φυλλικού οξέος την ημέρα) και τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε και 2.152 mg DHA την ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν και με οσφυονωτιαία παρακέντηση και με μαγνητική τομογραφία. Παρατηρήθηκε αύξηση 28% στην τιμή του DHA του ENY και 43% αύξηση στο EPA του ENY ,στην ομάδα που έλαβε DHA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αύξηση της τιμής του EPA του ENY σε μη-APOE4 φορείς μετά τη λήψη συμπληρωμάτων ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη από τους φορείς APOE4. Παρόλα αυτά ,η αλλαγή στους όγκους του εγκεφάλου και στις γνωστικές βαθμολογίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.

Η πλειοψηφία των μελετών στη βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί, όπως αναλύθηκε, στο ρόλο των ω3 λιπαρών οξέων, ενώ λιγότερα είναι τα δεδομένα , όπως θα δούμε παρακάτω, που αφορούν τις σχέσεις άλλων διαιτητικών λιπιδίων με τη γνωστική έκπτωση.

Ξεκινώντας με τις διαθέσιμες συγχρονικές μελέτες, δημοσιεύτηκε το 2019 μια συγχρονική μελέτη των (MacDonald-Wicks et al., 2019) σε 2750 ασθενείς ηλικίας 55-85 ετών αξιολόγησε με χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων συχνότητας και επικαιροποιημένων γνωστικών δοκιμασιών την πρόσληψη πολυακόρεστων (PUFA), μονοακόρεστων (MUFA), κορεσμένων (SFA) ή και ολικών ω3 λιπαρών οξέων. Καμία ομάδα δεν είχε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στο MMSE , ενώ μόνο η ομάδα των ω6 λιπαρών οξέων εμφάνισε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στο ARCS σκορ (Ακουστικό-Καταγραφικό-Γνωστικό-Οπτικό) και στους τομείς του που εξετάστηκαν. Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μια συγχρονική μελέτη των (Fan et al., 2019) σε 672 ενήλικες 35-64 ετών, από τους οποίους οι 85 είχαν MCI, έγινε αξιολόγηση με χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων συχνότητας (FFQ), γνωστικών δοκιμασιών (MMSE,MoCA) και μετρήσεις λιπιδίων στον ορό. Τελικά , η αυξημένη ηλικία ($P = 0,002$) και το κάπνισμα ($P = 0,028$) συσχετίστηκαν θετικά με τη συχνότητα του MCI, ενώ το μορφωτικό επίπεδο ($P = 0,005$) και η κατανάλωση αλκοόλ ($P = 0,003$) είχαν και τα δύο αρνητική συσχέτιση με τη συχνότητα του MCI . Τα αυξημένα επίπεδα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) ($P = 0,032$), τα υψηλά επίπεδα SFA στο ($P = 0,023$) και τα υπερβολικά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) ($P = 0,033$) στον ορό, συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη συχνότητα MCI. Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε στο ίδιο δείγμα ,ακολουθώντας, μια συγχρονική μελέτη οι εθελοντές χωρίστηκαν ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος τους σε ομάδα φυσιολογικού βάρους , υπέρβαρων και παχύσαρκων (Duan et al., 2020). Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες κορεσμένων

λιπαρών οξέων (SFAs) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος ($p < 0,05$) και οι παχύσαρκοι είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα πλάσματος ολικών SFAs και ολικών μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος ($p < 0,05$) (Duan et al., 2020). Τελικά, τα επίπεδα πλάσματος των SFA, των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και των MUFAs συσχετίστηκαν αρνητικά με τις γνωστικές λειτουργίες σε παχύσαρκα άτομα, αλλά δεν έδειξαν συσχέτιση σε άτομα με φυσιολογικό βάρος και υπέρβαρα άτομα (Duan et al., 2020). Στη συγχρονική μελέτη των (Matura et al., 2021), μια υψηλή αναλογία SFA/ω3 PUFA σχετίστηκε σημαντικά ($p < 0,05$) με χειρότερη απόδοση λεκτικής μνήμης και με χαμηλότερο όγκο φαιάς ουσίας σε περιοχές του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού που σχετίζονται με διαδικασίες μνήμης. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μια συγχρονική μελέτη των (Karazurna et al., 2021) που αξιολόγησε τη διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων, σε 8,942 ενήλικες με μέση ηλικία τα 56 έτη. Χρησιμοποιώντας εικοσιτετράωρες διατροφικές ανακλήσεις, κατηγοριοποίησε τους ασθενείς με βάση τις συνήθειες τους, σε: (ομάδα 1) κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (SFA), ζωικής προέλευσης MUFA και τρανς λιπαρών οξέων, (ομάδα 2) SFA βραχείας έως μεσαίας αλυσίδας, (ομάδα 3) πολυακόρεστα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλυσίδας (PUFA) και (ομάδα 4) SFA πολύ μακράς αλυσίδας και MUFA και PUFA φυτικής προέλευσης. Τελικά, τα SFA βραχείας έως μεσαίας αλυσίδας συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες βαθμολογίες για τη συνολική γνωστική λειτουργία καθώς και καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες αντικατάστασης συμβόλου ψηφίων (DSS), σύντομης λεκτικής εκμάθησης ισπανικών και αγγλικών και δοκιμασίες ανάκλησης ($P < 0,05$). Η ομάδα (1) και (4) συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα μόνο στο DSS ($P < 0,05$).

Όσον αφορά τις προοπτικές μελέτες, έχουμε διαθέσιμες τρεις μετααναλύσεις. Σε αυτές δεν περιλαμβάνεται η προοπτική μελέτη των (Naqvi et al., 2011) για τη διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων των συμμετείχαν 482 γυναίκες, από τις οποίες οι 51 είχαν έκπτωση σε >2 γνωστικούς τομείς, ηλικίας 60 ετών και άνω και διάρκειας παρακολούθησης τα 3 έτη. Δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων SFA ($P=0.69$), ολικών λιπαρών οξέων TFA ($P=0.54$) ή διαιτητικής χοληστερόλης DC ($P=0.64$) και τη γνωστική έκπτωση. Αντίθετα, η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων MUFA συσχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική γνωστική έκπτωση, με σημαντικότερα αποτελέσματα σε τομείς της όρασης και της μνήμης ($P=0.03$).

Ακολούθως δημοσιεύτηκε μια μεταανάλυση των (Ruan et al., 2017) που αφορούσε 4 προοπτικές μελέτες και εξέταζε τη σχέση της διαιτητικής πρόσληψης λίπους με τον κίνδυνο άνοιας και νόσου Alzheimer. Αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από 8630 ενήλικες ασθενείς και φάνηκε ότι η υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αύξηση κατά 39% για τη νόσο AD (RR: 1.39; 95% CI: 1.00, 1.94) και 105% για την άνοια (RR: 2.05; 95% CI: 1.06, 3.98). Μάλιστα φάνηκε ότι η αύξηση κατά 4g / ημέρα των κορεσμένων λιπαρών οξέων στη διατροφή σχετίστηκε με 15% υψηλότερο κίνδυνο νόσου AD (RR: 1.15; 95% CI: 1.01, 1.31). Δε βρέθηκε όμως σημαντική σχέση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης λιπαρών οξέων ή μονοακόρεστων ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο νόσου AD ή άνοιας. Παρόμοια αποτελέσματα έχουμε και από μια μεταανάλυση των (Cao et al., 2019) που ανέλυσε 9 προοπτικές μελέτες και έδειξε ότι η κατηγορία ασθενών που κατανάλωνε τη μεγαλύτερη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης (RR = 1.40; 95% CI: 1.02-1.91) και νόσου AD (RR: 1.87, 95% CI: 1.09-3.20), ενώ δεν προέκυψε συσχέτιση με τα ακόρεστα και τα ολικά λιπαρά οξέα. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις μετααναλύσεις ήταν άνω των 65 ετών.

Τέλος σε μία πολύ πρόσφατη μεταανάλυση για τα λιπαρά οξέα των (Zhu et al., 2021) που δημοσιεύτηκε το 2021 και αφορούσε δεκατέσσερις προοπτικές μελέτες με χρόνο παρακολούθησης άνω των 2 ετών και 54177 συμμετέχοντες άνω των 40 ετών, εκ των οποίων οι 1696 ήταν ασθενείς με νόσο AD, οι 1118 ασθενείς με άνοια και οι 2889 ασθενείς με MCI, φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος (pooled RR) μόνο για MCI έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πρόσληψη των ω 3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω -3 PUFA) (RR=0,86, 95% CI=0,75-0,98), χωρίς ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=0,0\%$). Αντίθετα η πρόσληψη ολικών λιπαρών οξέων, κορεσμένων λιπαρών οξέων, χοληστερόλης, μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs), πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs), ω -3 PUFAs, ω -6 PUFAs, εικοσιδυοεξανοϊκού οξέος (DHAs) και εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPAs) δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο της νόσου AD. Τελικά σε αυτή την τελευταία μεταανάλυση που αφορούσε κυρίως προοπτικές μελέτες και το ρόλο των διαιτητικών λιπών στην εμφάνιση MCI, άνοιας ή νόσου AD, αποδείχτηκε μόνο ένας προστατευτικός ρόλος των ω 3 λιπαρών οξέων στην εκδήλωση ήπιας γνωστικής έκπτωσης (MCI).

Στη βιβλιογραφία έχουν μελετηθεί και τα τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας (MCTs) ως μέσο αύξησης επιπέδων κετόνης στον ορό, που φαίνεται ότι γενικά παίζει ρόλο στην παραγωγή ενέργειας στον εγκέφαλο ασθενών με νόσο AD λόγω μείωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης

(Avgerinos et al., 2020). Σέ μία μεταανάλυση των (Avgerinos et al., 2020) όπου συμπεριλήφθηκαν 12 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με 422 συμμετέχοντες με νόσο AD ή MCI , φάνηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, τα MCT αύξησαν το β-υδροξυβουτυρικό ενώ αποδείχθηκε και μια τάση προς τη γνωστική βελτίωση στην αξιολόγηση με το ADAS-Cog και σημαντική γνωστική βελτίωση στη συνδυασμένη αξιολόγηση ADAS-Cog και MMSE (SMD = -0,289; 95 % CI (-0,551, -0,027), $I^2 = 0$ %). Ο κίνδυνος μεροληψίας των υπάρχουσών μελετών απαιτεί μελλοντικές δοκιμές που να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα.

4.1.2. Πρωτεΐνες

Ο υποσιτισμός , η χαμηλή πρωτεϊνική πρόσληψη και η ακούσια απώλεια βάρους αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση (MCI) και νόσο του Alzheimer (AD), με πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς : την αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, την πτωχή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, τη μειωμένη διατροφική πρόσληψη ή έναν συνδυασμό αυτών των τριών (Doorduijn et al., 2019). Σε μία μεταανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2019 των (Doorduijn et al., 2019) μελετήθηκε η πρόσληψη πρωτεΐνης καθώς και η συνολική ενεργειακή πρόσληψη σε ασθενείς με νόσο AD ή MCI συγκριτικά με υγιείς γνωστικά στην ομάδα ελέγχου. Στην αναζήτηση βρέθηκαν 6 μελέτες με ασθενείς με νόσο AD έναντι της ομάδας ελέγχου , αλλά καμία δεν αφορούσε ασθενείς με MCI. Σε 4 μελέτες δε φάνηκε διαφορά σε ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη, σε μία φάνηκε υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών σε ασθενείς με νόσο AD και αντίθετα σε μία άλλη χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης σε ασθενείς με νόσο AD. Στη μεταανάλυση των δεδομένων δεν φάνηκε διαφορά σε ενεργειακή πρόσληψη ή σε πρόσληψη πρωτεΐνης (2 g/d, 95% CI: - 4, 9; P = 0.47). Παρόλα αυτά υπήρχε μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες ($I^2 > 70\%$) , στο σχεδιασμό των μελετών και στα χαρακτηριστικά του δείγματος , οπότε δεν έχουμε ασφαλή αποτελέσματα και χρειάζονται περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας σε ασθενείς με MCI ή AD. Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν ήταν άνω των 65 ετών και δεν ήταν στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Ακολούθως δημοσιεύτηκε μία μεταανάλυση των (Coelho-Junior et al., 2021) , όπου μελετά τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεϊνών και της γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες > 60 ετών . Αφορούσε 9 συγχρονικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως και το 2020 , με δείγμα 4929 ενηλίκων. Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης πρωτεΐνης και της συνολικής γνωστικής λειτουργίας σε ενήλικες , ανεξαρτήτως φύλου. Παρόλα αυτά σε κάποιες μελέτες φάνηκε

θετική συσχέτιση σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς, συγκεκριμένα στη μνήμη, σε οπτικοχωρική και λεκτική ευχέρεια, ταχύτητα επεξεργασίας και διαρκής προσοχή.

Σε αυτές τις μεταanalύσεις δεν περιλαμβάνεται η συγχρονική μελέτη των (Fernando et al., 2018) , όπου για την αξιολόγηση σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες , χρησιμοποιήθηκαν και απεικονιστικές μέθοδοι με χρήση του Pib Pet scan. Συμμετείχαν 541 γνωστικά υγιείς ενήλικες άνω των 60 ετών και φάνηκε ότι όσο υψηλότερη ήταν η κατανάλωση πρωτεΐνης τόσο λιγότερο πιθανό ήταν το υψηλό φορτίο Αβ στον εγκέφαλο , όπως αξιολογήθηκε απεικονιστικά αλλά και από μετρήσεις στον ορό. Έτσι τονίσθηκε ένας πιθανός προστατευτικός ρόλος της πρωτεΐνης, σε αντίθεση με τις διαιτητικές ίνες που δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και δύο προοπτικές μελέτες που αφορούν την πρόσληψη πρωτεϊνών και τη γνωστική έκπτωση. Σε μία προοπτική μελέτη των (Kinoshita et al., 2020), με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 8.5 έτη , εκτιμήθηκε η πρωτεϊνική πρόσληψη συνολικά αλλά και σε επίπεδο αμινοξέων , σε 427 συμμετέχοντες 60-82 ετών χωρίς γνωστική έκπτωση. Φάνηκε ότι η πρόσληψη λυσίνης, φαινυλαλανίνης, θρεονίνης και αλανίνης είναι σημαντική για τη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης. Τέλος, στην προοπτική μελέτη των (Yeh et al., 2021), συμμετείχαν 49.493 γυναίκες και 27.842 άνδρες και η αξιολόγηση έγινε με χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων συχνότητας και ενός δείκτη υποκειμενικής αξιολόγησης της γνωστικής έκπτωσης (SCD). Φάνηκε ότι η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης σχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες SCD σε σύγκριση με ισοθερμιδική πρόσληψη υδατανθράκων. Ακόμα οι πηγές φυτικής πρωτεΐνης σχετίστηκαν με χαμηλότερες πιθανότητες SCD σε σύγκριση με τις πηγές ζωικής πρωτεΐνης.

Εκτός από μελέτες που αφορούν τη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών και τη γνωστική έκπτωση, υπάρχουν και κάποιες παρεμβάσεις στη βιβλιογραφία, με χορήγηση συμπληρωμάτων καρνοσίνης/αρσενίνης, που είναι ουσιαστικά ένα διπεπτίδιο από συνένωση αλανίνης και ιστιδίνης και το παράγωγο του και θεωρείται αντιοξειδωτικός παράγοντας (Caruso et al., 2021) . Σε μια μεταανάλυση των (Caruso et al., 2021) , μελετήθηκαν 5 παρεμβάσεις και τελικά φάνηκε βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών, όπου δόθηκε συμπλήρωμα 1g/ημέρα για 12 εβδομάδες, με ηλικίες άνω των 60 ετών.

Στις μεταanalύσεις που προαναφέρθηκαν , δεν περιλαμβάνεται η παρέμβαση των (Kita et al., 2018) , όπου 101 υγιείς ενήλικες , 45 έως 64 ετών, με αίσθημα ανησυχίας για τις γνωστικές

τους λειτουργίες έλαβαν καθημερινά για 12 εβδομάδες πεπτίδιο ορού γάλακτος ή εικονικό φάρμακο. Τελικά η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε βελτίωση σε βαθμολογίες λεκτικής ευχέριας, ενώ καλύτερα ήταν τα αποτελέσματα σε αυτές τις δοκιμασίες αλλά και σε δοκιμασίες μνήμης στην υποομάδα με μεγαλύτερο υποκειμενικό αίσθημα κόπωσης. Ακόμα, μία τυχαιοποιημένη κλινική παρέμβαση των (Yuda et al., 2020), εξέτασε ειδικά τις επιδράσεις του πεπτιδίου Met-Lys-Pro (MLP) που προέρχεται από καζεΐνη , σε 268 ενήλικες άνω των 40 ετών. Τελικά βελτίωσε σημαντικά τις υποκλίμακες από το ADAS-Cog (Γνωστική κλίμακα αξιολόγησης νόσου AD) που ελέγχθηκαν ,αλλά όχι τη συνολική βαθμολογία στο ADAS-Cog σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

4.1.3 Υδατάνθρακες

Σε ζωικά μοντέλα, οι υδατάνθρακες φαίνεται να αυξάνουν τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς, την ταυ φωσφορυλίωση και την ατροφία του ιππόκαμπου και οδηγούν σε ανάπτυξη νόσου Alzheimer (AD) (Gentreau et al., 2020) . Αντίθετα σε επιδημιολογικές μελέτες, οι συγχρονικές αναλύσεις για την επίδραση της κατανάλωσης υδατανθράκων στη γνωστική λειτουργία είναι ασυνεπής (Gentreau et al., 2020).

Στη συστηματική ανασκόπηση των (Οοί et al., 2011) , αναζητήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να αφορούν την επίδραση των υδατανθράκων σε γνωστικές λειτουργίες ενηλίκων άνω των 55 ετών , που να είναι γνωστικά υγιείς ή με ήπια γνωστική έκπτωση. Βρέθηκε μόνο μία παρέμβαση να πληροί τα κριτήρια αυτά , που αφορούσε 44 ενήλικες , ηλικίας 60 – 80 ετών και τους δόθηκε ένα ρόφημα γλυκόζης σε σύγκριση με ένα ρόφημα ζαχαρίνης για μία μόνο φορά και τελικά η ομάδα της γλυκόζης είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στην τροποποιημένη δοκιμασία Stroop και σε δοκιμασίες διαίρεσης της προσοχής , αλλά τα αποτελέσματα αυτά είναι αρκετά επισφαλή και δείχνουν το κενό στη βιβλιογραφία για μελέτες που αφορούν υδατάνθρακες και τις επιδράσεις τους στις συνολικές γνωστικές ικανότητες των ενηλίκων.

Ακολουθως, σε μία συγχρονική μελέτη των (Ding et al., 2018) , όπου συμμετείχαν 661 ενήλικες κάτω των 65 ετών (12.1% με MCI, 87.9% με φυσιολογική γνωστική λειτουργία), η υψηλή ποσοστιαία πρόσληψη λίπους και πρωτεΐνης σχετίσθηκε με αυξημένη συχνότητα MCI ενώ η αυξημένη ποσοστιαία πρόσληψη υδατανθράκων σχετίσθηκε με μειωμένη συχνότητα MCI. Η σχέση της διατροφικής πρόσληψης σε επίπεδο μακροθρεπτικών συστατικών μελετήθηκε και σε μία συγχρονική μελέτη των (Doorduijn et al., 2020) , με παρόμοιο σχεδιασμό , που αφορούσε 219 συμμετέχοντες από το <<NUDAD project>> , από τους οποίους οι 71 ήταν

ασθενείς με άνοια AD (ηλικία 68 ± 8 ετών), οι 52 με MCI (67 ± 8 ετών, 42% γυναίκες) και οι 96 μάρτυρες (62 ± 7 ετών, 52% γυναίκες). Η ενεργειακή και διατροφική τους πρόσληψη αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια (FFQ). Οι ασθενείς με MCI ή AD τελικά δε φάνηκε να διαφέρουν από την ομάδα ελέγχου στην ολική ενεργειακή πρόσληψη ($p > 0.05$), ούτε στην πρόσληψη πρωτεΐνης, υδατανθράκων ή και λίπους. Ακόμα δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση με το MMSE σκορ ή τους βιοδείκτες της νόσου AD και με τη διατροφική πρόσληψη.

Τέλος οι υδατάνθρακες και γενικά τα μακροθρεπτικά συστατικά εκτιμήθηκαν και σε μία συγχρονική μελέτη των (Zhou et al., 2021), με χρήση ενός προγνωστικού διατροφικού δείκτη (PNI) και μελέτη της συσχέτισης του με τη γνωστική έκπτωση σε 2564 ηλικιωμένους ασθενείς. Η μείωση σε πρόσληψη πρωτεϊνών, διαιτητικών ινών, ολικών κορεσμένων λιπαρών οξέων και πολλαπλών μικροθρεπτικών συστατικών αφορούσε την ομάδα με χαμηλό PNI. Οι πιθανότητες γνωστικής έκπτωσης ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα με φυσιολογικό PNI συγκριτικά με αυτή που είχε χαμηλό και φάνηκε ότι ήταν ένας καλός προγνωστικός δείκτης εκδήλωσης γνωστικής έκπτωσης.

Ενδιαφέρον έχουν και οι συγχρονικές μελέτες που αφορούν συγκεκριμένα το ρόλο της ζάχαρης. Στη μελέτη των (Ye et al., 2011) η πρόσληψη ζάχαρης σχετίστηκε με χειρότερα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες. Στη μελέτη των (Chang et al., 2019), έλαβαν μέρος 1209 εθελοντές άνω των 60 ετών και φάνηκε ότι η υψηλότερη πρόσληψη ολικών σακχάρων, ελεύθερων σακχάρων, σακχαρόζης, λακτόζης, ποτών με ζάχαρη, κέικ με ζάχαρη και επιδόρπια σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερο σκορ MMSE. Ο προσαρμοσμένος σχετικός λόγος (OR) για τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης ήταν 3,30 (95% CI 2,15–5,08) για τα συνολικά σάκχαρα και 3,58 (95% CI 2,32–5,52) για τα ελεύθερα σάκχαρα, συγκρίνοντας τα υψηλότερα με τα χαμηλότερα ποσοστά πρόσληψης. Ακόμα στη συγχρονική μελέτη των (Ford et al., 2021) όπου έλαβαν μέρος 837 ενήλικες, φάνηκε ότι η πρόσληψη ζάχαρης σχετίστηκε αντιστρόφως με την συνολική γνώση ($p < 0,001$), την επεισοδιακή μνήμη ($p = 0,0026$), τη σημασιολογική μνήμη ($p < 0,001$), τη μνήμη εργασίας ($p = 0,015$) και την ταχύτητα αντίληψης ($p < 0,001$).

Από τα δεδομένα που έχουμε από προοπτικές μελέτες, ξεκινώντας με τη μελέτη των (Roberts et al., 2012), όπου πήραν μέρος 937 ενήλικες με μέση ηλικία τα 79.5 έτη, χωρίς γνωσιακές διαταραχές στην αρχή της μελέτης και μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 3.5 έτη, φάνηκε ότι ο κίνδυνος για MCI ή άνοια ήταν αυξημένος σε ασθενείς με υψηλή ποσοστιαία πρόσληψη υδατανθράκων, αλλά μειωμένος σε υψηλή ποσοστιαία πρόσληψη λίπους και πρωτεΐνης. Οι ασθενείς αυτοί όμως ήταν μεγαλύτεροι από την ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Την ίδια

χρονολογία δημοσιεύτηκε και μια προοπτική μελέτη των (Cherbuin et al., 2012) ,διάρκειας 2-4 ετών , όπου χρησιμοποιήθηκαν απεικονιστικοί μέθοδοι αξιολόγησης με MRI, σε 266 γνωστικά υγιείς ασθενείς, ηλικίας 60-64 ετών. Φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, εντός του φυσιολογικού εύρους ($<6,1$ mmol/L), σχετίστηκαν με μεγαλύτερη ατροφία του υποκάμπου και της αμυγδαλής (αλλαγή του όγκου τους κατά 6-10%) που είναι δομές που σχετίζονται με τη γήρανση και τις νευροεκφυλιστικές της διεργασίες. Ακόμα στην προοπτική μελέτη των (Simeon et al., 2015) όπου συμμετείχαν 5062 γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών, το γλυκαιμικό φορτίο σχετίσθηκε αντίστροφα με τις γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών. Ακολούθως, δημοσιεύτηκε μία προοπτική μελέτη διάρκειας 10 ετών, των (Gopinath et al., 2016) σε 1609 ενήλικες άνω των 49 που αφορούσε τη συμβολή των, υδατανθράκων στην επιτυχημένη γήρανση , όπως αυτή ορίζεται από την υποκειμενική απουσία γνωστικής έκπτωσης, συμπτωμάτων κατάθλιψης καθώς και αναπνευστικών και χρόνιων προβλημάτων υγείας. Ο δείκτης αυτός ήταν πολυπαραγοντικός και δεν αφορούσε μόνο τις γνωστικές λειτουργίες. Φάνηκε ότι η πρόσληψη υδατανθράκων και σακχάρων και ο γλυκαιμικός δείκτης δεν σχετίσθηκαν σημαντικά με αυτόν τον δείκτη ευημερίας κατά τη γήρανση ,αλλά η υψηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών συγκριτικά με τη χαμηλότερη, σχετίσθηκε με μεγαλύτερες πιθανότητες γήρανσης με επιτυχία , με λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR), 1,79 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,13-2,84).

Ενδιαφέρον έχουν και τα δεδομένα από την προοπτική μελέτη της Βαλτιμόρης, όπου ασθενείς με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 19 έτη , εκτιμούνται εργαστηριακά και νευροψυχολογικά ανά τακτά διαστήματα και πρόσφατα δημοσιεύτηκε ανάλυση από τους (An et al., 2018) σε πτωματικά δείγματα από 47 δότες με ηλικία θανάτου από 62 έως 99 έτη. Οι προοπτικές αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας σχετίσθηκαν με υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης στον εγκεφαλικό ιστό. Φάνηκε ακόμα ότι η υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης στον εγκεφαλικό ιστό, η μειωμένη γλυκολυτική ροή και η χαμηλότερη GLUT3 σχετίσθηκαν με τη σοβαρότητα της παθολογίας της νόσου AD και την έκφραση των συμπτωμάτων της νόσου AD.

Ακολούθως δημοσιεύθηκε η προοπτική μελέτη των (Milte et al., 2019), όπου συμμετείχαν 617 ενήλικες , 55-65 ετών, που αξιολογήθηκαν διατροφικά και γνωστικά το 2010 και ακολούθως το 2014. Οι διαιτητικές ίνες τελικά σχετίσθηκαν με καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες. Και στην προοπτική μελέτη των (Vercambre et al., 2009) οι πιθανότητες γνωστικής

έκπτωσης αυξήθηκαν σημαντικά με τη μείωση της πρόσληψης διαλυτών διαιτητικών ινών, αφορούσε όμως ηλικιωμένες γυναίκες.

Σε μία προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα των (Gentreau et al., 2020) με δείγμα 2777 ενήλικες γνωστικά υγιείς κατά την έναρξη και μέση παρακολούθηση τα 12 έτη ,φάνηκε ότι τα απογευματινά σνακ υψηλού γλυκαιμικού δείκτη σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε φορείς APOE-ε4 (HR = 1.27 [1.03-1.56]), ενώ ο γλυκαιμικός δείκτης σχετίστηκε με καλύτερες επιδόσεις σε συνολικούς γνωστικούς τομείς και σε οπτική μνήμη($p < 0.01$). Τελικά, η υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων συσχετίστηκε με μακροπρόθεσμο κίνδυνο άνοιας σε φορείς APOE-ε4 , αλλά η κατανάλωση τους φαίνεται να προάγει τη βραχυπρόθεσμη γνωστική απόδοση. Δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικού δείκτη και μετρήσεων της Αβ στον ορό. Η μελέτη αυτή έχει ενδιαφέρον λόγω του διαφορετικού σχεδιασμού της, όμως αφορούσε ασθενείς άνω των 65 ετών , και όχι στην ηλικιακή ομάδα που θα μελετήσουμε.

Οι υδατάνθρακες αλλά και συνολικά τα μακροθρεπτικά συστατικά εξετάσθηκαν και σε μία προοπτική μελέτη των (Leng et al., 2019) , όπου συμμετείχαν 5643 γυναίκες άνω των 60 ετών χωρίς MCI ή άνοια κατά την αρχή της παρακολούθησης. Από τους υδατάνθρακες , μόνο η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης σχετίστηκε με γρηγορότερη γνωστική έκπτωση και αύξησε τον κίνδυνο για MCI ή άνοια. Ακόμα η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μείωσε τον κίνδυνο για MCI ή άνοια , ενώ η υψηλή πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης σχετίστηκε με πιο αργή γνωστική έκπτωση. Από την ανάλυση δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τα μονο-/ πολυ- ακόρεστα και trans λιπαρά οξέα, τη ζωική πρωτεΐνη και τους υδατάνθρακες (εκτός από ζάχαρη). (Πίνακας 1)

Πίνακας 1 :Μακροθρεπτικά συστατικά και γνωστική έκπτωση

Μελέτη	Είδος	Δείγμα	Σχεδιασμός	Αποτελέσματα
(Ding et al., 2018)	Συγχρονική μελέτη	661 ενήλικες <65 ετών 80 (12.1%) με MCI, 581 (87.9%) με φυσιολογική γνωστική λειτουργία	Γνωστική αξιολόγηση με το MoCA και το MMSE Διατροφική αξιολόγηση με ερωτηματολόγια ποσοστιαίας διατροφικής συχνότητας (FFQ)	Υψηλή % πρόσληψη λίπους ($P=0.004$), και % πρωτεΐνης σχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα MCI ενώ αυξημένη % πρόσληψη υδατανθράκων σχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα MCI

(MacDonald-Wicks et al., 2019)	Συγχρονική μελέτη	2750 ασθενείς ηλικίας 55-85 ετών	Αξιολόγηση με ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων (FFQ) και δοκιμασίες (ARCS, MMSE).	Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσίασαν μόνο τα ω6 λιπαρά οξέα στους γνωστικούς τομείς που αναλύθηκαν στο ARCS , και όχι τα PUFA, MUFA, SFA ή και ολικά ω3 λιπαρά οξέα . Χωρίς σημαντικές συσχετίσεις σε καμία ομάδα με το MMSE
(Fan et al., 2019)	Συγχρονική μελέτη	675 ενήλικες 35-64 ετών Από αυτούς , οι 85 είχαν MCI	Αξιολόγηση με ερωτηματολόγια ποσοστιαίας διατροφικής συχνότητας (FFQ) και με γνωστικές δοκιμασίες (MMSE , MoCA)	Η αυξημένη ηλικία (P = 0,002) και το κάπνισμα (P = 0,028) συσχετίστηκαν θετικά με το MCI, ενώ το μορφωτικό επίπεδο (P = 0,005) και η κατανάλωση αλκοόλ (P = 0,003) είχαν και τα δύο αρνητική συσχέτιση με το MCI. Τα αυξημένα επίπεδα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFAs) , στον ορό (P = 0,032), τα υψηλά επίπεδα SFA στο πλάσμα (P = 0,023) και τα υπερβολικά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) (P = 0,033) συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη συχνότητα MCI.
(Matura et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	101 γνωστικά υγιείς ενήλικες 42.3 ± 21.3 ετών	Διατροφική, γνωστική και απεικονιστική αξιολόγηση με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI)	Μια υψηλή αναλογία SFA/(ω3) PUFA σχετίστηκε σημαντικά (p < 0,05) με φτωχότερη απόδοση λεκτικής μνήμης και με χαμηλότερο GMV (όγκος φαιάς ουσίας) σε περιοχές του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού που υποστηρίζουν

				διαδικασίες μνήμης.
(Duan et al., 2020)	Συγχρονική μελέτη	672 ενήλικες 35-64 ετών	Κατηγοριοποίηση εθελοντών σε ομάδες , ανάλογα το δείκτη μάζας σώματος BMI (φυσιολογικό βάρος, υπέρβαροι και παχύσαρκοι) Αξιολόγηση με ερωτηματολόγια ποσοστιάς διατροφικής συχνότητας (FFQ) και με γνωστικές δοκιμασίες (MMSE , MoCA)	Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFAs) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογικό βάρος ($p < 0,05$). Οι παχύσαρκοι πληθυσμοί είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα πλάσματος ολικών SFAs και ολικών μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος ($p < 0,05$). Τα επίπεδα πλάσματος των SFA, των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και των MUFAs συσχετίστηκαν αρνητικά με τις γνωστικές λειτουργίες σε παχύσαρκα άτομα, αλλά δεν έδειξαν συσχέτιση σε άτομα με φυσιολογικό βάρος και υπέρβαρα άτομα.
(Ye et al., 2011)	Συγχρονική μελέτη	737 ενήλικες 45-75 ετών	Αξιολόγηση με γνωστικές δοκιμασίες όπως το MMSE και η δοκιμασία Stroop και χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων συχνότητας	Η μεγαλύτερη πρόσληψη ολικών σακχάρων, πρόσθετων σακχάρων και ποτών με ζάχαρη , σχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερη βαθμολογία MMSE. Ο προσαρμοσμένος σχετικός λόγος για τη γνωστική εξασθένηση ήταν 2,23 (95 % CI 1,24, 3,99) για τα συνολικά σάκχαρα και 2,28 (95 % CI 1,26, 4,14) για τα πρόσθετα σάκχαρα, συγκρίνοντας το

				υψηλότερο με το χαμηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης.
(Karazurna et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	8,942 ενήλικες Μέση ηλικία 56 έτη	Μετά από 24ωρες διατροφικές ανακλήσεις χωρίστηκαν σε ομάδα (1) κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (SFA), ζωικής προέλευσης MUFA και τρανς λιπαρών οξέων , (2) SFA βραχείας έως μεσαίας αλυσίδας , (3) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ωμέγα-3 πολύ μακριάς αλυσίδας (PUFA) και (4) SFA πολύ μακράς αλυσίδας και MUFA και PUFA φυτικής προέλευσης	Τα SFA βραχείας έως μεσαίας αλυσίδας συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες βαθμολογίες για τη συνολική γνωστική λειτουργία καθώς και δοκιμασίες αντικατάστασης συμβόλου ψηφίων (DSS) , σύντομης λεκτικής εκμάθησης ισπανικών και αγγλικών και δοκιμασίες ανάκλησης (P<0,05) Η ομάδα 1 και 4 συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα μόνο στο DSS (P<0,05).
(Doorduijn et al, 2020)	Συγχρονική μελέτη	219 συμμετέχοντες από το <<NUDAD project>> ,από τους οποίους 71 ασθενείς με άνοια AD (ηλικία 68 ± 8 ετών, 58% γυναίκες, MMSE 24 ± 3), 52 με MCI (67 ± 8 ετών, 42% γυναίκες, MMSE 26 ± 2) και 96 μάρτυρες (62 ± 7 ετών, 52% γυναίκες, MMSE 28 ± 2).	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια (FFQ), MMSE και βιοδείκτες νόσου AD.	Οι ασθενείς με MCI ή AD τελικά δε φάνηκε να διαφέρουν από την ομάδα ελέγχου στην ολική ενεργειακή πρόσληψη (p>0.05) , ούτε στην πρόσληψη πρωτεΐνης , υδατανθράκων ή και λίπους , ούτε βρέθηκε συσχέτιση με MMSE σκορ ή βιοδείκτες της νόσου AD με τη διατροφική πρόσληψη
(Zhou et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	2,564 ενήλικες	Συσχέτιση προγνωστικού	Μείωση σε πρόσληψη πρωτεϊνών, διαιτητικών

			διατροφικού δείκτη (PNI) με γνωστική έκπτωση	ινών, ολικών κορεσμένων λιπαρών οξέων και πολλαπλών μικροθρεπτικών συστατικών σε ομάδα με χαμηλό PNI PNI ήταν ένας καλός προγνωστικός δείκτης εκδήλωσης γνωστικής έκπτωσης Φυσιολογικό PNI σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα γνωστικής έκπτωσης από το χαμηλό
(Chang et al. 2019)	Συγχρονική μελέτη	1209 εθελοντές άνω των 60 ετών	Συμπλήρωση ερωτηματολογίων γνωστικής συχνότητας και γνωστική αξιολόγηση με το MMSE	Η υψηλότερη πρόσληψη ολικών σακχάρων , ελεύθερων σακχάρων, σακχαρόζης, λακτόζης, ποτών με ζάχαρη, κέικ με ζάχαρη και επιδόρππων βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερο σκορ MMSE. Τα φρούτα σχετίστηκαν με καλύτερη βαθμολογία MMSE. Ο προσαρμοσμένος σχετικός λόγος (OR) για τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης ήταν 3,30 (95% CI 2,15–5,08) για τα συνολικά σάκχαρα και 3,58 (95% CI 2,32–5,52) για τα ελεύθερα σάκχαρα, συγκρίνοντας τα υψηλότερα με τα χαμηλότερα ποσοστά πρόσληψης.
(Ford et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	837 ενήλικες	Συμπλήρωση ερωτηματολογίων γνωστικής συχνότητας και γνωστική αξιολόγηση	Η πρόσληψη ζάχαρης σχετίστηκε αντιστρόφως με την συνολική γνώση ($p < 0,001$), την επεισοδιακή μνήμη ($p = 0,0026$), τη

				σημασιολογική μνήμη ($p<0,001$), τη μνήμη εργασίας ($p=0,015$) και την ταχύτητα αντίληψης ($p<0,001$).
(Navgi et al., 2011)	Προοπτική μελέτη	482 γυναίκες , 51 με έκπτωση σε >2 γνωστικούς τομείς , > 60 ετών	Διατροφική και γνωστική αξιολόγηση Διάρκεια παρακολούθησης : 3 έτη	Δε φάνηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την πρόσληψη SFA ($P=0.69$), ολικών λιπαρών οξέων ($P=0.54$) ή διαιτητικής χοληστερόλης ($P=0.64$) και τη γνωστική έκπτωση . Η πρόσληψη MUFA σχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική γνωστική έκπτωση , με σημαντικότερα αποτελέσματα σε τομείς της όρασης και της μνήμης ($P=0.03$).
(Roberts et al., 2012)	Προοπτική μελέτη	937 ηλικιωμένοι με μέση ηλικία τα 79.5 έτη χωρίς γνωσιακές διαταραχές στην αρχή της μελέτης	Μέσος χρόνος παρακολούθησης τα 3,5 έτη Αξιολόγηση με νευρολογικές και νευροψυχιατρικές δοκιμασίες Ακόμα χρήση ερωτηματολογίων FFQ	Ο κίνδυνος για MCI ή άνοια ήταν αυξημένος σε ασθενείς με υψηλή % πρόσληψη υδατανθράκων ($P=0.004$), αλλά μειωμένος σε υψηλή % πρόσληψη λίπους ($P=0.03$), και % πρόσληψη πρωτεΐνης ($P=0.03$)
(Cherbuin et al., 2012)	Προοπτική μελέτη	266 γνωστικά υγιείς ασθενείς χωρίς ΣΔτ2, ηλικίας 60-64 ετών	Χρήση MRI Διάρκεια παρακολούθησης 2-4 έτη	Τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την ατροφία του υποκάμπτου και της αμυγδαλής και αντιπροσώπευαν 6%-10% στην αλλαγή του όγκου του
(Simeon et al., 2015)	Προοπτική μελέτη	5062 γυναίκες ηλικίας 30-69	Έναρξη μελέτης μεταξύ 1993-1997, επαναξιολόγηση το	Το γλυκαιμικό φορτίο σχετίστηκε αντίστροφα με τις γνωστικές λειτουργίες

		ετών	2008-2009 Αξιολόγηση γνωστικών λειτουργιών μέσω συνεντεύξεων από το τηλέφωνο	των εθελοντών ($\beta = -.02$, 95% CI $-.03$, $-.01$)
(Milte et al., 2019)	Προοπτική μελέτη	617 ενήλικες , 55-65 ετών	Διατροφική και γνωστική αξιολόγηση το 2010 και 1014	Η κατανάλωση ψωμιού με υψηλότερες διαιτητικές ίνες ($B = 1,32$, 95% CI 0,42, 2,23) σχετίστηκε με καλύτερα γνωστικά αποτελέσματα
(Nozaki et al., 2021)	Πληθυσμιακή μελέτη κοορτής	1.127 συμμετέχοντες ηλικίας 45-64 ετών το 1995	Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης (μέση πρόσληψη το 1995 και το 2000) και γνωστικής ικανότητας (2014- 2015) με χρήση λογιστικής παλινδρόμησης	Σημαντικά μειωμένοι κίνδυνοι άνοιας έναντι της μη άνοιας (MCI και γνωστικά φυσιολογικοί ενήλικες) σχετίστηκαν με την αυξημένη πρόσληψη ψαριού , EPA, DHA, και DPA, ενώ το ALA δε σχετίστηκε με μείωση κινδύνου άνοιας.
(Arellanes et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	33 ενήλικες, 58– 90 ετών , γνωστικά υγιείς	Σε 33 άτομα χορηγήθηκε σύμπλεγμα βιταμινών B (1 mg βιταμίνης B12, 100 mg βιταμίνης B6 και 800 mcg φυλλικού οξέος την ημέρα) και τυχαιοποιήθηκαν σε 2.152 mg DHA την ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες.	Αύξηση 28% στο DHA του ENY και 43% αύξηση στο EPA του ENY ,στην ομάδα που έλαβε DHA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο Η αύξηση της EPA του ENY σε μη-APOE4 φορείς μετά τη λήψη συμπληρωμάτων ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη από τους φορείς APOE4. Η αλλαγή στους όγκους του εγκεφάλου και στις γνωστικές βαθμολογίες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων.
(Bai et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	160 ασθενείς με MCI > 60 ετών	Τυχαιοποίηση για 6 μήνες σε 4 ομάδες ,	Το φυλλικό οξύ και το DHA βελτίωσαν τις

			ανάλογα το συμπλήρωμα που ελάμβαναν: (i) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα) + DHA (800 mg/ημέρα), (ii) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα), (iii) DHA (800 mg/ημέρα) και (iv) εικονικό φάρμακο, για 6 μήνες, ενώ επαναξιολογήθηκαν και σε 12 μήνες	γνωστικές λειτουργίες και μείωσαν την παραγωγή του Αβ σε ασθενείς με MCI ενώ ο συνδυασμός τους φάνηκε πιο ευεργετικός στη μείωση των σχετιζόμενων με το Αβ δεικτών στον ορό.
(Gopinath et al., 2016)	Προοπτική μελέτη	1609 ενήλικες άνω των 49	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας και με έναν δείκτη ευημερίας κατά τη γήρανση που αφορά την υποκειμενική απουσία γνωστικής έκπτωσης, συμπτωμάτων κατάθλιψης καθώς και αναπνευστικών και χρόνιων προβλημάτων υγείας. Διάρκεια παρακολούθησης :10 έτη	Η πρόσληψη υδατανθράκων και σακχάρων και ο γλυκαιμικός δείκτης δεν σχετίστηκαν σημαντικά με αυτόν τον δείκτη ευημερίας κατά τη γήρανση ,αλλά η υψηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών συγκριτικά με τη χαμηλότερη, σχετίστηκε με μεγαλύτερες πιθανότητες γήρανσης με επιτυχία , με λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR), 1,79 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,13-2,84).
(An et al., 2018)	Μελέτη αυτοψίας , μέρος της προοπτικής μελέτης της Βαλτιμόρης	Ανάλυση πτωματικών ιστών από 47 δότες με ηλικία θανάτου $86,6 \pm 9,5$ έτη (εύρος 62,9–99,2), μετά από κλινική και εργαστηριακή παραλούθηση	Μέτρηση σε πτωματικά δείγματα της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον εγκέφαλο και αξιολόγηση των αναλογίων των γλυκολυτικών αμινοξέων, σερίνης, γλυκίνης και	Η υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης στον εγκεφαλικό ιστό, η μειωμένη γλυκολυτική ροή και η χαμηλότερη GLUT3 σχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της παθολογίας της νόσου AD και την έκφραση των συμπτωμάτων της νόσου

		~19 έτη	αλανίνης προς τη γλυκόζη. Επίσης, ποσοτικοποίηση των επιπέδων πρωτεΐνης των νευρωνικών (GLUT3) και των αστροκυτταρικών (GLUT1) μεταφορέων γλυκόζης. Τέλος, αξιολόγηση των σχεσεων μεταξύ της γλυκόζης του πλάσματος που μετρήθηκε πριν από το θάνατο και της γλυκόζης του εγκεφαλικού ιστού. Μέση παρακολούθηση 19 έτη	AD. Οι προοπτικές αυξήσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας σχετίσθηκαν με υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης στον εγκεφαλικό ιστό.
(Leng, Payne, Rapp & Vitolins, 2019)	Προοπτική μελέτη	5643 γυναίκες ≥ 60 ετών χωρίς MCI ή άνοια κατά την αρχή της παρακολούθησης Μέση διάρκεια 7.5 έτη	Αξιολόγηση με τροποποιημένο Mini Mental (3MSE) Εξέταση μακροθρεπτικών συστατικών : υδατάνθρακες, πρωτεΐνη, λίπος	Η υψηλή πρόσληψη ζάχαρης σχετίσθηκε με γρηγορότερη γνωστική έκπτωση ($p = 0.0179$) και αύξησε κίνδυνο για MCI ή άνοια ($p = 0.0022$). Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μείωσε τον κίνδυνο για MCI ή άνοια ($p = 0.0247$). Η υψηλή πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης σχετίστηκε με πιο αργή γνωστική έκπτωση ($p = 0.0490$). Όχι στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από μονο-/πολυ- ακόρεστα και trans λιπαρά οξέα, ζωική πρωτεΐνη, υδατάνθρακες (εκτός από ζάχαρη)
(Gentreau et al., 2020)	Προοπτική μελέτη	2777 ενήλικες >65 ετών χωρίς άνοια	Ερωτηματολόγια διατροφικής	Τα απογευματινά σνακ υψηλού γλυκαιμικού

			συχνότητας (FFQ) και νευροψυχολογικά τεστ Σε υποσύνολο 378 εθελοντών μετρήθηκε Αβ στον ορό Αξιολόγηση διάγνωσης άνοιας κάθε 2-3 χρόνια, διάρκεια 12 χρόνια	δείκτη σχετίσθηκαν με αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε φορείς APOE-ε4 (HR = 1.27 [1.03-1.56]). Ο γλυκαιμικός δείκτης σχετίσθηκε με καλύτερες επιδόσεις σε συνολικούς γνωστικούς τομείς και σε οπτική μνήμη($p < .01$). Δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικού δείκτη και μετρήσεις Αβ
(Fernando et al., 2018)	Συγχρονική μελέτη	541 γνωστικά υγιείς (όχι MCI ή άνοια) ενήλικες άνω των 60	Αξιολόγηση με μέτρηση Αβ : (1) απεικονιστικά με Pib Pet scan και (2) στον ορό Χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων	Όσο υψηλότερη ήταν η κατανάλωση πρωτεΐνης τόσο λιγότερο πιθανό ήταν το υψηλό φορτίο Αβ στον εγκέφαλο , $p < 0.005$ (πιθανός προστατευτικός ρόλος πρωτεΐνης) Όχι στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για διαιτητικές ίνες
(Kinoshita et al., 2020)	Προοπτική μελέτη	427 συμμετέχοντες 60-82 ετών χωρίς γνωστική έκπτωση	Διατροφική αξιολόγηση και χρήση MMSE Διάρκεια παρακολούθησης ~ 8.5 έτη	Τα OR (95% CIs) για τη γνωστική έκπτωση ήταν 2,40 (1,21–4,75) για τη λυσίνη, 2,05 (1,02–4,09) για τη φαινυλαλανίνη, 2,18 (1,09–4,34) για τη θειονίνη (1,06–4,15) για την αλανίνη Η πρόσληψη λυσίνης, φαινυλαλανίνης, θρεονίνης και αλανίνης είναι σημαντική για τη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης.
(Yeh et al.,	Προοπτική μελέτη	49.493 γυναίκες	Χρήση διατροφικών	Η υψηλότερη πρόσληψη

2021)		από τη Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας (NHS) (1984–2006) και 27.842 άνδρες από τη Μελέτη παρακολούθησης επαγγελματιών υγείας (HPFS) (1986–2002)	ερωτηματολογίων συχνότητας και αξιολόγηση υποκειμενικής γνωστικής έκπτωσης (SCD) το 2008 και το 2012 ή το 2012 και το 2014	πρωτεΐνης συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες SCD σε σύγκριση με ισοθερμική πρόσληψη υδατανθράκων . Οι πηγές φυτικής πρωτεΐνης συσχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερες πιθανότητες SCD σε σύγκριση με τις πηγές ζωικής πρωτεΐνης
(Kita et al., 2018)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	101 υγιείς ενήλικες , 45 έως 64 ετών, με αίσθημα ανησυχίας για τις γνωστικές τους λειτουργίες	Έλαβαν είτε πεπτίδιο ορού γάλακτος είτε εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες.	Βελτίωση σε βαθμολογίες λεκτικής ευχέριας σε ομάδα παρέμβασης , ενώ καλύτερα αποτελέσματα σε αυτές τις δοκιμασίες και σε δοκιμασίες μνήμης , εμφάνιζε η υποομάδα με μεγαλύτερο υποκειμενικό αίσθημα κόπωσης
(Yuda et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	268 γνωστικά υγιείς ενήλικες άνω των 40 ετών	200 μg/ημέρα ενός πεπτιδίου (Met-Lys-Pro) που προέρχεται από την καζεΐνη , έναντι εικονικού φαρμάκου Διάρκεια 24 εβδομάδες	Το πεπτίδιο Met-Lys-Pro (MLP) βελτίωσε σημαντικά τις υποκλίμακες από το ADAS-Cog που ελέγχθηκαν ,αλλά όχι τη συνολική βαθμολογία ADAS-Cog σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου

SFA : Κορεσμένα λιπαρά οξέα, MUFA : Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, PUFA : Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

GLUT : μεταφορέας γλυκόζης, EPA : εικοσαπενταενοϊκό οξύ, DHA : δοκοσαξεξανοϊκό οξύ, DPA δοκοσαπεντανοϊκό οξύ, ALA : α-λινολεϊκό οξύ

4.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά

Οι θεραπείες για τη νόσο του Alzheimer (AD) που στρέφονται κατά της εξέχουσας νευροπαθολογίας της αμυλοειδούς πλάκας δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί αποτελεσματικές παρά τις πολλές κλινικές δοκιμές φάσης III, ενώ υπάρχουν αρκετές άλλες νευροχημικές ανωμαλίες που συμβαίνουν στον εγκέφαλο της νόσου και έχουν στρέψει την προσοχή σε νέους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους και σε ιχνοστοιχεία όπως ο σίδηρος, ο χαλκός, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο καθώς και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά (Vinceti et al., 2019) . Τα στοιχεία που αφορούν την ήπια γνωστική εξασθένηση είναι πιο περιορισμένα.

4.2.1 Πολυφαινόλες – Φλαβονοειδή- Καροτενοειδή

Έχει αναφερθεί η αποτελεσματικότητα των φλαβονοειδών στην πρόληψη της νόσου AD και των γνωστικών δυσλειτουργιών σε ζωικά μοντέλα, τα οποία υποδηλώνουν τη θεραπευτική χρήση τους στη διαχείριση νευρολογικών διαταραχών με διάφορους μηχανισμούς που συνήθως έχουν αντιαμυλοειδογόνο δράση, στοχεύοντας βασικά ένζυμα που εμπλέκονται στην παθολογική παραγωγή και συσσώρευση αμυλοειδών πλακών (Aβ) (Vepsäläinen et al., 2013) (Onozuka et al., 2008) . Ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία , η πλειοψηφία των μελετών που έχουν δημοσιευτεί αφορούν ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών και λιγότερες εστιάζουν στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Στη συγχρονική μελέτη των (Nakamoto et al., 2018), όπου συμμετείχαν 403 άνδρες και 373 γυναίκες ηλικίας 60-81 ετών, η ισοφλαβόνη σόγιας σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης, στις γυναίκες.

Στην προοπτική μελέτη των (Butchart et al., 2011) επαναξιολογήθηκαν με νευροψυχολογικές δοκιμασίες μετά από 59 έτη, εθελοντές που είχε μετρηθεί ο γνωστικός τους δείκτης εφυΐας (IQ) όταν ήταν 11 έτων. Φάνηκε αρχικά μόνο μια σημαντική σχέση μεταξύ φλαβονών και αποτελεσμάτων σε λεκτικές δοκιμασίες, που όμως μετά την ανάλυση με συγχυτικούς παράγοντες δεν επιβεβαιώθηκε.

Η ομάδα των (Yeh et al., 2021) δημοσίευσε μία προοπτική μελέτη που αξιολόγησε γνωστικά και διατροφικά 49.493 γυναίκες (20-45 ετών) από τη Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας (NHS) και 27.842 άνδρες (40-75 ετών) από τη Μελέτη παρακολούθησης επαγγελματιών υγείας (HPFS) και απέδειξε ότι η υψηλότερη πρόσληψη ολικών φλαβονοειδών σχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες υποκειμενικού αισθήματος γνωστικής έκπτωσης (SCD). Ισχυρότερες ήταν οι συσχετίσεις για φλαβόνες , φλαβανόνες και ανθοκυανίνες. Πολλά τρόφιμα πλούσια σε φλαβονοειδή, όπως φράουλες, πορτοκάλια, γκρέιπφρουτ, χυμοί εσπεριδοειδών, μήλα/αχλάδια, σέλινο, πιπεριές και μπανάνες, συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερες πιθανότητες SCD.

Η συσχέτιση της πρόσληψης φλαβονοειδών με την εμφάνιση άνοιας εκτιμήθηκε και σε μία προοπτική μελέτη των (Bondonno et al., 2021) , όπου έλαβαν μέρος 55.985 εθελοντές , ηλικίας 52-60 ετών, με διάρκεια παρακολούθησης τα 23 έτη. Χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης άνοιας σχετίστηκε με τη μέτρια σε σύγκριση με τη χαμηλή πρόσληψη φλαβονολών (HR:0,90 [0,82,

0,99]), ολιγο-πολυμερών φλαβανόλης (HR: 0,87 [0,79, 0,96]), ανθοκυανίνων (HR:0,84 [0,76, 0,93]), φλαβανονών (HR: 0,89 [0,80, 0,99]) και φλαβόνων (HR: 0,85 [0,77,0,95]). Μία μέτρια πρόσληψη τροφών πλούσιων σε φλαβονοειδή , συνέβαλε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης άνοιας, αν και όταν εξετάσθηκε για τον τύπο της άνοιας λόγω νόσου AD , η σχέση αυτή δε διατηρήθηκε.

Ο ρόλος των φλαβονοειδών εκτιμήθηκε και σε μία μικρή πιλοτική μελέτη των (Bergland et al., 2019) όπου 27 ασθενείς άνω των 50 ετών με MCI ή στεφανιαία νόσο κατανάλωναν για 16 εβδομάδες κάψουλες με 160 mg φυσικών καθαρών ανθοκυανινών. Τελικά φάνηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε ομάδα παρέμβασης σε γνωστικά τεστ που σχετίζονταν με μάθηση, ανάκληση και δοκιμασίες χρωμάτων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν αρκετά ασαφή και χρήζουν παραπάνω έρευνας. Ακόμα , μία πιλοτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης , των (Decroix et al., 2019) εκτίμησε τον ρόλο των φλαβανολών από το κακάο (CF) . Συνολικά 11 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και άλλοι 11 υγιείς μάρτυρες κατανάλωναν CF (900 mg CF) και εικονικό φάρμακο (15 mg CF) 2 ώρες πριν από γνωστικές δοκιμασίες και οι αντιδράσεις τους αξιολογούνταν από το σήμα BOLD στην fMRI. Οι εθελοντές είχαν μέση ηλικία τα 41.2 ($\pm$ 15.8) έτη . Φάνηκε ότι η πρόσληψη των φλαβανολών από το κακάο βελτίωσε τον χρόνο αντίδρασης στις γνωστικές δοκιμασίες που ελέγχθηκαν και αύξησε το σήμα BOLD στις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΣΔτ1 και τους αντίστοιχους ασθενείς ελέγχου.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Bensalem et al., 2019) συμμετείχαν 215 γνωστικά υγιείς ασθενείς , 60-70 ετών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε 600 mg/ημέρα από ένα πλούσιο σε πολυφαινόλες συμπλήρωμα από σταφύλια και βατόμουρο που περιέχει 258 mg φλαβονοειδή (PEGB) ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες. Τελικά η ομάδα παρέμβασης βελτίωσε δοκιμασίες ανάκλησης αλλά δεν είχε καμία επίδραση στις υπόλοιπες γνωστικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν. Παρόλα αυτά, μία υποομάδα ατόμων από την ομάδα παρέμβασης με τις υψηλότερες γνωστικές διαταραχές βελτίωσε σημαντικά τη λεκτική επεισοδιακή μνήμη.

Ακολούθως , λόγω της συσχέτισης της αγγειακής λειτουργίας και δεικτών φλεγμονής με νευροεκφυλιστικές καταστάσεις , η ομάδα του (do Rosario et al, 2021), δημοσίευσε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή όπου αφορούσε την επίδραση των φλαβονοειδών σε ασθενείς με MCI. Έλαβαν μέρος 31 ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση ,που κατανάλωναν για 8 εβδομάδες ,καθημερινά, 250 mL χυμού φρούτων και τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες : α)

υψηλή δόση ανθοκυανινών (201 mg) β) ανθοκυανίνες χαμηλής δόσης (47 mg) γ) ομάδα ελέγχου. Τελικά η ημερήσια υψηλή δόση ανθοκυανινών μείωσε τις συγκεντρώσεις του TNF-α ,συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες.Οι ανθοκυανίνες δεν άλλαξαν άλλους βιοδείκτες φλεγμονής(IL-6, IL-1β, crp), παράγοντες μικροαγγειακής λειτουργίας ή παραμέτρους αρτηριακής πίεσης.Η μελέτη αυτή αναφέρεται γιατί εξετάζει μηχανισμούς φλεγμονής ασθενείς με MCI, αν και ήταν άνω των 65 ετών , οπότε δεν εμπεριέχεται στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Η ομάδα των (Ahles et al., 2020) δημοσίευσε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για το ρόλο των ανθοκυανινών στην πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης σε 101 υγιείς υπέρβαρους ενήλικες, σε ηλικίες 40-60 ετών , χρησιμοποιώντας ένα συμπλήρωμα με εκχύλισμα από το φυτό Αρώνια η μελανόκαρπη (AME). Οι εθελοντές ελάμβαναν για 24 εβδομάδες , 90 mg ή 150 mg AME ή εικονικό φάρμακο . Τελικά το AME βελτίωσε μόνο την ψυχοκινητική ταχύτητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε δόση 90 mg AME (μεταβολή = -3,37, $p = 0,009$), ενώ η προσοχή, η γνωστική ευελιξία και ο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) δεν επηρεάστηκαν.

Τέλος στη μελέτη παρέμβασης των (Ni et al., 2021), έλαβαν μέρος 36 ασθενείς άνω των 50 ετών, με υποκειμενικό αίσθημα γνωστικής έκπτωσης (SCD) και μετά από καθημερινή λήψη συμπληρώματος πολυφαινολών τσαγιού για τρεις μήνες , αξιολογήθηκαν με γνωστικές δοκιμασίες και με φασματοφωτομετρίας εγγύς υπερύθρου (NIR). Στο τέλος της μελέτης παρουσίασαν αύξηση εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιοχές του προμετωπιαίου ,σωματοαισθητικού και προκινητικού φλοιού και στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα, ενώ βελτιώθηκαν σημαντικά και οι γνωστικές λειτουργίες των ασθενών (μνήμη, γλώσσα και υποκειμενική γνωστική ικανότητα).

Η αναδυόμενη βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι η διατροφική λουτεΐνη μπορεί να έχει σημαντικές λειτουργίες στη γνωστική υγεία, αλλά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να τεκμηριωθούν τα αποτελέσματά της στην ανθρώπινη γνωστική λειτουργία. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μεταανάλυση των (Li J. et al., 2021) που μελετά τη συνολική επίδραση στους γνωστικούς τομείς , της λουτεΐνης , που ανήκει στην κατηγορία των καροτενοειδών που βρίσκονται συνήθως στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το αβοκάντο και τα αυγά. Η διατροφική λουτεΐνη σχετίστηκε με μικρές βελτιώσεις στη γνωστική απόδοση στη σύνθετη προσοχή (SMD 0,02, 95% CI -0,27 έως 0,31), στην εκτελεστική λειτουργία (SMD 0,13, 95% CI -0,26 έως 0,51) και στη μνήμη (SMD 0,03, - 95% CI 0,26 έως 0,32), αλλά η επίδρασή του δεν ήταν σημαντική. Αν και η διατροφική λουτεΐνη δεν βελτίωσε σημαντικά τη γνωστική απόδοση, τα στοιχεία σε

πολλές μελέτες υποδηλώνουν ότι η λουτεΐνη μπορεί ωστόσο να αποτρέψει τη γνωστική έκπτωση, ειδικά τις εκτελεστικές λειτουργίες.

Ξεχωριστά θα αναλυθεί η κουρκουμίνη , ένα ενεργό πολυφαινολικό σύμπλεγμα που προέρχεται από τον κουρκουμά. Μία μεταανάλυση 6 παρεμβάσεων, των (Zhu L. et al., 2018) , έδειξε ότι με τα υπάρχοντα δεδομένα , οι ενήλικες που λάμβαναν κουρκουμίνη είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες που αφορούν τη μνήμη ($SMD = 0.33$, 95% όρια εμπιστοσύνης $[CI] [0.05, 0.62]$, $p = 0.02$) , ενώ αντίθετα , οι θεραπευόμενοι ασθενείς με νόσο AD είχαν μία τάση να έχουν χειρότερα αποτελέσματα στη δοκιμασία MMSE ($SMD = -0.90$, 95% $CI [1.48, -0.32]$; $p = 0.002$). Ακολούθως δημοσιεύτηκε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Cox et al., 2020) όπου 80 ενήλικες ηλικίας άνω των 50 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε καθημερινά συμπλήρωμα με 80mg κουρκουμίνη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες . Τελικά η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες πρόσφατης μνήμης.

4.2.2 Βιταμίνη Ε

Μικρότερος είναι ο αριθμός των μελετών που αφορούν την βιταμίνη Ε και την γνωστική έκπτωση. Σε μία παλαιότερη παρέμβαση των (Petersen et al, 2005), τυχαιοποιήθηκαν 769 ασθενείς με MCI , ηλικίας άνω των 55 ετών, σε ομάδα που λάμβανε (i) 2000 IU βιταμίνης Ε την ημέρα,(ii) 10 mg δονεπεζίλης και (iii) εικονικό φάρμακο. Δε φάνηκε διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης νόσου AD μεταξύ ομάδας που λάμβανε βιταμίνη Ε και placebo ($P=0.91$).

Ακολούθως δημοσιεύτηκε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από τους (Alavi Naeini et al., 2013) , όπου 256 ενήλικες με MCI, ηλικίας 60-75 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε 300 mg βιταμίνης Ε και 400 mg βιταμίνης C ή placebo καθημερινά για ένα 1 έτος. Παρα τον συνδυασμό των αντιοξειδωτικών , τα MMSE σκορ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες.

Οι επιδράσεις της βιταμίνης Ε σε γνωστικές λειτουργίες μελετήθηκαν και σε 3786 άντρες άνω των 60 ,από τη μελέτη PREADVISE, οι οποίοι είχαν τυχαιοποιηθεί σε ομάδα που ελάμβανε : (i) βιταμίνη Ε (400 IU/ημέρα),(ii)σελήνιο (200 μg/ημέρα), (iii)βιταμίνη Ε + σελήνιο ή (iv) εικονικό φάρμακο και ακολούθως παρακολουθήθηκαν προοπτικά (Kryscio et al., 2017). Τελικά η συχνότητα εμφάνισης άνοιας (4,43%) δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των τεσσάρων ομάδων της μελέτης(Kryscio et al., 2017).

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μια συγχρονική μελέτη των (Alghadir et al., 2021) που αφορούσε 106 ενήλικες 56-81 ετών, που όμως δεν απέδειξε τελικά σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης E και γνωστικών λειτουργιών των ενηλίκων. Και στην αφηγηματική ανασκόπηση των (Lakhan et al., 2021) από τις 22 μελέτες που βρέθηκαν, περίπου οι μισές ανέφεραν έστω και μικρό νευροπροστατευτικό όφελος βιταμίνης E , τοκοφερολών και τοκοτριενολών στην ήπια γνωστική έκπτωση.

Η βιταμίνη E εκτιμήθηκε και μαζί με τις βιταμίνες A, B1, B6, φυλλικό οξύ, B12, C, D και E και F2-α-ισοπροσάνης σε μία συγχρονική μελέτη των (Ulstein et al., 2017), ώστε να ελέγξουν αν οι ανεπάρκειες βιταμινών παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη πρώιμης γνωστικής έκπτωσης. Έγιναν μετρήσεις σε 136 ασθενείς άνω των 60 ετών ,που χωρίστηκαν ανάλογα με το αν είχαν MCI, πρώιμη νόσο AD ή αν ήταν γνωστικά υγιείς. Τελικά οι συγκεντρώσεις των βιταμινών δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις 3 ομάδες. Οι συνδυασμένες επιδράσεις θρεπτικών συστατικών με βιταμίνες αξιολογήθηκαν και στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Power et al., 2020), όπου τυχαιοποιήθηκαν 20 ενήλικες με MCI σε ομάδα (i) που καταναλώνει συμπλήρωμα με ω3 μαζί με καροτενοειδή και βιταμίνη E (ii) ομάδα εικονικού φαρμάκου και τελικά φάνηκε μία τάση σε βελτίωση επεισοδιακής μνήμης και συνολική γνωστική ικανότητα σε ομάδα παρέμβασης , αλλά η μελέτη αυτή αφορά ασθενείς άνω των 65 ετών , που δεν ανήκουν στην ομάδα που μελετάμε .

4.2.3 Σελήνιο

Όσον αφορά το σελήνιο , η ομάδα του (Vinceti et al., 2017) μελέτησε τις ποσότητες διάφορων ειδών σεληνίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) σε 56 ασθενείς με MCI (οι μισοί ήταν κάτω των 65 και οι υπόλοιποι άνω των 65 ετών) μη αγγειακής προέλευσης και ακολούθως τους παρακολούθησε για 42 μήνες. Τελικά οι 21 από τους 56 εμφάνισαν νόσο AD και απέδειξαν ότι υψηλότερες ποσότητες μιας δυνητικά τοξικής μορφής ανόργανου σεληνίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να προβλέψουν τη μετατροπή από ήπια γνωστική εξασθένηση σε άνοια Alzheimer. Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε το 2019 (Vinceti et al., 2019) μία μελέτη ασθενών μαρτύρων , όπου συμμετείχαν 56 ασθενείς με MCI και 33 με νόσο AD και πάλι μετά από μετρήσεις στο ENY απέδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης σε σελήνιο στο κεντρικό νευρικό σύστημα με την ασθένεια. Αυτό ίσχυε και κατά την αξιολόγηση της έκθεσης σε ανόργανο Se, ενώ ο κίνδυνος σχετίστηκε θετικά με την έκθεση σε ορισμένα είδη Se, τα περισσότερα από τα οποία συνδέονται με σεληνοπρωτεΐνες. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αντικρουόμενα με την προηγούμενη μελέτη, αν και οι ασθενείς με

MCI ανήκαν στο ίδιο δείγμα , κάτι που η ομάδα απέδωσε σε αποτυχία του σχεδιασμού <<ασθενών μαρτύρων>> να αποδείξει την αιτιολογική σχέση , ενώ ενδεχομένως ο σχεδιασμός αυτός μπορεί αντ 'αυτού να προσφέρει πληροφορίες για την παθολογική διαδικασία που υποκρύπτεται στην εξέλιξη της νόσου.

Η χρήση συμπληρωμάτων σεληνίου δεν έδειξε μέχρι στιγμής θετικά αποτελέσματα, όπως φάνηκε και στην μελέτη PREADVISE που έχει συζητηθεί ανωτέρω (Kryscio et al., 2017).

4.2.4 Βιταμίνη D

Κομμάτι της έρευνας για την MCI και τη νόσο AD αφορά και τη βιταμίνη D, μιας και φαίνεται ότι έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες, αυξάνει τους νευροτροφικούς παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας των νευρών, προλαμβάνει τη συσσώρευση αμυλοειδούς και προάγει την κάθαρση του, ενώ μειώνει και το φωσφορυλιωμένο του (Sultan et al., 2020). Μάλιστα σε μία παλαιότερη μελέτη, σε ασθενείς με νόσο AD, παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), το οποίο θα ευνοούσε την εμφάνιση της νόσου (Gezen-Ak et al., 2012) .Ωστόσο μέχρι και το 2020 δεν είχε διεξαχθεί μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στη γνωστική λειτουργία ασθενών με νόσο AD, ενώ σε μικρότερες ή κοόρτες μελέτες, τα αποτελέσματα της χρήσης υψηλών δόσεων βιταμίνης D στη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών είναι αποκλίνοντα (Sultan et al., 2020).

Όπως είχε φανεί στη συστηματική ανασκόπηση των (Annweiler et al., 2009) , δεν υπήρχαν δεδομένα από προοπτικές μελέτες αλλά από τις διαθέσιμες συγχρονικές μελέτες είχαν βρεθεί τρεις μελέτες με θετική σχέση μεταξύ συγκέντρωσης βιταμίνης D και γνωστικών λειτουργιών και άλλες τρεις χωρίς εύρεση συσχέτισης.

Σε μία συγχρονική μελέτη των (Al-Amin et al., 2018), σε ασθενείς με MCI είχε φανεί ότι η ανεπάρκεια D συσχετίζεται με μείωση του συνολικού όγκου του ιππόκαμπου και έλλειμμα σύνδεσης σε 13 περιοχές με τον δεξιό ιππόκαμπο στο κέντρο του διαταραγμένου δικτύου, όπως φάνηκε από MRI απεικονιστικά. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει πιθανή γνωστική επιδείνωση σε ασθενείς , σύμφωνα με τα απεικονιστικά ευρήματα.

Σε μία μεταανάλυση των (Chai et al., 2019), που αφορούσε 12 προοπτικές μελέτες κοόρτης και 4 συγχρονικές μελέτες ,φάνηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και τόσο της άνοιας όσο και της νόσου AD. Ακόμα ισχυρότερες ήταν μάλιστα οι συσχετίσεις

μεταξύ της σοβαρής ανεπάρκειας βιταμίνης D ($< 10 \text{ ng/ml}$) και της νόσου AD σε σύγκριση με τη μέτρια ανεπάρκεια της βιταμίνης (D : $10\text{-}20 \text{ ng/ml}$).

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μία παρέμβαση που δεν περιλαμβάνεται στη μεταανάλυση , από τους (Yang et al., 2020) , όπου 183 ασθενείς άνω των 60 ετών , με MCI, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε (i) βιταμίνη D 800 IU/ημέρα και (ii) εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Η ομάδα που χορηγήθηκε η D παρουσίασε βελτίωση δεικτών γνωστικής λειτουργίας και μείωση του μήκους τελομερούς λευκοκυττάρου (TL), που χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης οξειδωτικού στρες στη μελέτη. Μία ακόμα τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Zajac et al., 2020) δημοσιεύτηκε την ίδια χρονολογία, με 436 ενήλικες άνω των 60 ετών, διάρκειας 6 μηνών. Τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε ημερησίως απλή κάψουλα μανιταριού ή εμπλουτισμένη κάψουλα με 600μg D3 ή 600μg D2 και ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τελικά δε φάνηκε σε καμία ομάδα στατιστικά σημαντική βελτίωση στους γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν.

4.2.5 Ψευδάργυρος

Μία διαθέσιμη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή βρέθηκε, των (Maylor et al., 2006) , για τις επιδράσεις του ψευδάργυρου στις γνωστικές λειτουργίες , στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Αφορά 387 υγιείς ενήλικες ηλικίας 55-87 ετών, που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που ελάμβανε 15 mg ή 30 mg ψευδάργυρου την ημέρα και ομάδα placebo (εικονικού φαρμάκου) για 6 μήνες, ενώ έγιναν πολλαπλές μετρήσεις της οπτικής μνήμης, της πρόσφατης μνήμης, της προσοχής και του χρόνου αντίδρασης , χρησιμοποιώντας νευροψυχολογικές δοκιμασίες του Κέιμπριτζ (Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery). Οι νεότεροι ενήλικες (< 70 ετών) ξεπέρασαν τους ηλικιωμένους σε όλες τις δοκιμασίες αλλά είχαμε μόνο δύο στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις επιδράσεις του συμπληρώματος Zn στους τομείς που ελέγχθηκαν. Είχε ευεργετική επίδραση και στις δύο δοσολογίες στην πρόσφατη χωρική μνήμη, που διατηρήθηκε μόνο στους 3 μήνες και μια επιζήμια επίδραση στη δοσολογία των 15 mg/ημέρα για την αξιολόγηση της προσοχής.

Το 2015, δημοσιεύτηκε μια μεταανάλυση 27 μελετών ,των (Ventriglia et al., 2015), που αφορούσε ασθενείς με νόσο AD, ή και χωρίς γνωστικές διαταραχές (ομάδα ελέγχου), άνω των 50 ετών και τα επίπεδα ψευδαργύρου στο αίμα και στο ENY. Ο ψευδάργυρος στο αίμα φαίνεται σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς με νόσο AD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, αλλά όταν έγινε υποανάλυση σύμφωνα με την ηλικία, η διαφορά αυτή δε διατηρήθηκε. Ενδεχομένως οι μειωμένες τιμές που παρατηρήθηκαν να υποδεικύουν μια πιθανή διατροφική

ανεπάρκεια ψευδαργύρου και πιθανή εμπλοκή του μεταβολισμού του χαλκού στους ασθενείς με νόσο AD, όπως προτάθηκε από τους συγγραφείς.

Τέλος , έχουμε διαθέσιμες δύο πιο πρόσφατες συγχρονικές μελέτες που αφορούν τον ψευδάργυρο. Οι (Socha et al., 2021) που μελέτησαν 100 ασθενείς 54-93 ετών με πρώιμη ή μέτρια νόσο AD, καθώς και 60 υγιή άτομα , ηλικίας 52–83 ετών, έδειξαν ότι σημαντικά χαμηλότερες ήταν συγκεντρώσεις σεληνίου και ψευδάργυρου και υψηλότερη η αναλογία χαλκού : ψευδάργυρο στον ορό ασθενών με νόσο AD, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με συγκέντρωση χαλκού στον ορό πάνω από το κανονικό, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές MMSE. Ακόμα, στη μελέτη των (Gong et al., 2021) που αφορούσε ενήλικες άνω των 60 ετών , ο χαλκός και ο ψευδάργυρος σχετίστηκαν θετικά με τις επιδράσεις σε ορισμένα από τα γνωστικά τεστ που ελέγχθηκαν.

4.2.6 Βιταμίνη C

Στην μελέτη κοορτής των (Pearson et al., 2017) , χαμηλότερα επίπεδα ήπιας γνωστικής εξασθένησης παρατηρήθηκαν σε εκείνους με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα. Στη συστηματική ανασκόπηση των (Travica et al., 2017), χρησιμοποιήθηκαν 36 μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιείς συμμετέχοντες και 14 σε άτομα με γνωστικά προβλήματα (συμπεριλαμβανομένης της νόσου Άλτσχάιμερ και της άνοιας). Οι μελέτες κατέδειξαν υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στις γνωστικά υγιείς ομάδες συμμετεχόντων σε σύγκριση με τις ομάδες με γνωστικά προβλήματα. Καμία συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων βιταμίνης C και γνωστικής λειτουργίας, όπως αξιολογήθηκε από το MMSE σκορ, δεν ήταν εμφανής στα άτομα με γνωστική εξασθένηση.

4.2.7 Συνδυασμός βιταμινών – ανόργανων στοιχείων και άλλων συστατικών της δίαιτας

Σε μία συστηματική ανασκόπηση των (D’Cunha et al., 2018) που δημοσιεύτηκε το 2018 και αφορούσε 25 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (διάρκεια ≥ 1 έτος, συμμετέχοντες ≥ 100 , δημοσίευση το 2006-2016), αξιολογήθηκαν γενικά παρεμβάσεις που αφορούσαν θρεπτικά συστατικά από τη διατροφή (Nutraceuticals) ως μέσο μετριασμού της γνωστικής έκπτωσης των ηλικιωμένων. Οι παρεμβάσεις αυτές αφορούσαν τη βιταμίνη B , τα ω3 λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικές βιταμίνες και βότανα. Όσον αφορά τις παρεμβάσεις που αφορούσαν τη βιταμίνη B , σε 4 μελέτες φάνηκε βελτίωση σε διαφορετικούς γνωστικούς τομείς . Ακόμα μία

μελέτη που αφορούσε τα DHA έδειξε γνωστικά οφέλη σε μη φορείς του apoE e4. Οι υπόλοιπες παρεμβάσεις που εξετάσθηκαν δεν είχαν αξιοσημείωτα οφέλη με τα εν λόγω θρεπτικά συστατικά στη βελτίωση γνωστικών λειτουργιών των ηλικιωμένων και χρειάζεται παραπάνω έρευνα ώστε να έχουμε ασφαλή αποτελέσματα. Στις μελέτες που αναλύθηκαν, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνω των 65 και δε μπορούμε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία συστηματική ανασκόπηση των (Butler et al., 2018) για τη χρήση συμπληρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών B, C, E, D και Ca, σόγιας, β-καροτίνης, συμπληρωμάτων πολλαπλών συστατικών και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. Από τις 38 δοκιμές, με χαμηλό έως μέτριο κίνδυνο μεροληψίας, που ελέγχθηκαν, λίγες εξέτασαν τις επιδράσεις τους σε ασθενείς με MCI ή νόσο Alzheimer και αυτές δεν υπέδειξαν κανένα όφελος. Το ημερήσιο φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12 σχετίστηκαν με βελτιώσεις στην απόδοση σε ορισμένα αντικειμενικά μετρούμενα τεστ μνήμης που ήταν στατιστικά σημαντικά αλλά αμφίβολης κλινικής σημασίας, ενώ η βιταμίνη E δεν είχε κανένα όφελος στη γνωστική λειτουργία, με στοιχεία όμως μέτριας ισχύος.

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία μεταανάλυση των (Rutjes et al., 2018) που αξιολόγησε τα αποτελέσματα χορήγησης βιταμινών και ιχνοστοιχείων σε γνωστικά υγιείς ασθενείς, άνω των 40 ετών, μόνο σε μελέτες με διάρκεια τουλάχιστον άνω των τριών μηνών. Συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες με 27,882 συμμετέχοντες, που σύγκριναν το φυλλικό οξύ, τη βιταμίνη B12, τη βιταμίνη B6, ή και συνδυασμό τους με εικονικό φάρμακο. Φάνηκε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης B σε γνωστικά υγιείς ενήλικες, είχαν μικρή ή καθόλου επίδραση σε συνολικές γνωστικές λειτουργίες, μέχρι τα 5 έτη (SMD από -0.03 έως 0.06) και πιθανώς καμία επίδραση στα 5-10 έτη (SMD -0.01), ενώ τα δεδομένα για την επίπτωση της άνοιας και της γνωστικής έκπτωσης ήταν λίγα και πτωχής ποιότητας. Συμπεριλήφθηκαν ακόμα 8 μελέτες με 47.840 συμμετέχοντες, που αφορούσαν μία ή παραπάνω αντιοξειδωτικές βιταμίνες: β-καροτένιο, βιταμίνη C ή βιταμίνη E. Για τις συνολικές γνωστικές λειτουργίες υπήρξε μικρή ένδειξη για όφελος από το β-καροτένιο, μετά από μέση χορήγηση 18 ετών (MD 0.18 βαθμοί TICS -τηλεφωνικός δείκτης γνωστικής αξιολόγησης, 95% CI 0.01 -0.35) και της βιταμίνης C μετά από 5 με 10 χρόνια (MD 0.46 βαθμοί TICS, 95% CI 0.14 - 0.78), αλλά όχι νωρίτερα. Αξιολογήθηκαν ακόμα στοιχεία από τρεις δοκιμές σύνθετων συμπληρωμάτων (συνδυασμοί βιταμινών B, αντιοξειδωτικές βιταμίνες και μέταλλα) με 6306 συμμετέχοντες. Μόνο από τη μία δοκιμή που αξιολόγησε τη συνολική γνωστική λειτουργία, υπήρχαν στοιχεία χαμηλής

βεβαιότητας για μικρή ή καθόλου επίδραση στο TICS (MD μετά από μέσο όρο 8,5 ετών 0,12, 95% CI -0,14 έως 0,38). Ακολούθως το 2019 δημοσιεύτηκε μία μεταανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των (McCleery et al., 2019) που αξιολογούσε τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β σε ασθενείς με MCI και την επίδραση τους στην πρόοδο της άνοιας. Συμπεριέλαβαν 5 μελέτες με 879 συμμετέχοντες και χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β (συχνά συνδυασμός B6, B12, φυλλικού) και διαφορετικές δοσολογίες, αλλά σε καμία δεν είχαμε αποτελέσματα που να αφορούν την επίπτωση της άνοιας ενώ τα αποτελέσματα για τις συνολικές γνωστικές λειτουργίες ήταν χαμηλής ποιότητας. Μικρές επιδράσεις της βιταμίνης Β φάνηκαν μόνο σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς (εκτελεστικές λειτουργίες, ταχύτητα επεξεργασίας, επεισοδιακή μνήμη). Από τις μελέτες που αναλύθηκαν, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνω των 55 ετών.

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία μεταανάλυση των (Ford et al., 2019) όπου αξιολόγησε 31 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β σε άτομα με και χωρίς υπάρχουσα γνωστική έκπτωση. Δέκα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές 1925 συμμετεχόντων με προϋπάρχουσα γνωστική εξασθένηση και 21 δοκιμές 15.104 συμμετεχόντων χωρίς γνωστική εξασθένηση είχαν ολοκληρωθεί, χωρίς να βρίσκουν αξιοσημείωτο γνωστικό όφελος, με εξαίρεση δύο δοκιμές που έδειξαν μια μέτρια και κλινικά αβέβαιη βελτίωση σε άτομα με αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος. Οι μελέτες αυτές αφρούσαν ενήλικες άνω των 50 ετών. Τα συμπληρώματα βιταμίνης Β δεν παρουσίασαν βελτίωση στις MMSE βαθμολογίες για άτομα με γνωστική εξασθένηση (μέση διαφορά 0,16, 95% διάστημα εμπιστοσύνης - 0,18 έως 0,51) και χωρίς γνωστική εξασθένηση (μέση διαφορά 0,04, 95% διάστημα εμπιστοσύνης - 0,10 έως 0,18) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αυξημένη ολική ομοκυστεΐνη του πλάσματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης και άνοιας, αν και τα διαθέσιμα στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δεν δείχνουν προφανές γνωστικό όφελος από τη μείωση της ομοκυστεΐνης χρησιμοποιώντας βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Οι υπάρχουσες δοκιμές ποικίλλουν σημαντικά ως προς τον τύπο του συμπληρώματος, τον πληθυσμό του δείγματος, την ποιότητα της μελέτης και τη διάρκεια της θεραπείας, καθιστώντας έτσι δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από τα υπάρχοντα δεδομένα.

Ακολούθως δημοσιεύτηκε και το 2021 μία μεταανάλυση των (Li et al., 2021) που αφορούσε την επίδραση συμπληρωμάτων για τη βιταμίνη Β σε γνωστικές λειτουργίες. Αφορούσε ενήλικες άνω των 50 ετών, γνωστικά υγιείς ή με MCI και συνολικά αναλύθηκαν 21

τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με 7571 συμμετέχοντες. Φάνηκε ότι υπάρχει σημαντική επίδραση στις συνολικές γνωστικές λειτουργίες (15 RCTs, SMD: 0,36, 95 % CI: 0,18 έως 0,54, $P < 0,01$) και στα επίπεδα ομοκυστεΐνης (11 RCT, MD: -4,59; 95 %CI: -5,51 έως -3,67, $P < 0,01$), αλλά δεν υπάρχει καμία επίδραση στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών (10 RCT, SMD: 0,06; 95 % CI: -0,12 έως 0,25, $P = 0,49$), στην επεισοδιακή μνήμη (15 RCT, SMD: 0,10; 95 % CI: -0,04 έως 0,25, $P = 0,16$) και σε εκτελεστικές λειτουργίες (11 RCTs, SMD: -0,21, 95 % CI: -0,49 έως 0,06, $P = 0,13$).

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία μεταανάλυση των (Wang et al., 2021) που συμπεριέλαβε 20 προοπτικές και 50 συγχρονικές μελέτες και έδειξε ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών Β σχετίζεται με επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης, ειδικά σε πληθυσμούς που έλαβαν παρέμβαση μεγάλης διάρκειας. Η ανάλυση δείχνει επίσης ότι η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος από τη διατροφή, αλλά όχι Β12 ή Β6, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε ηλικιωμένο πληθυσμό.

Η βιταμίνη Β12 αξιολογήθηκε και σε μία ανάλυση δεδομένων των (McLimans et al, 2020) , από δύο προοπτικές μελέτες (1. Πρωτοβουλία Νευροαπεικόνισης της νόσου του Alzheimer -ADNI , 2. Αυστραλιανή μελέτη απεικόνισης, βιοδεικτών και τρόπου ζωής για τη Γήρανση -AIBL) με ασθενείς που ήταν γνωστικά υγιείς ή έπασχαν από νόσο AD ή MCI. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν και απεικονιστικές μέθοδοι με MRI και FDG PET και τελικά η υψηλότερη Β12 σχετίστηκε αρνητικά με τη φαιά ουσία στο δεξιό προσφηνοειδές λόβιο και άμφω σε μετωπιαίους λοβούς , κυρίως στους ασθενείς με MCI στη μελέτη ADNI, ενώ στην AIBL σχετίστηκε με περισσότερη φαιά ουσία σε δεξιά αμυγδαλή και δεξιό κροταφικό λοβό. Τελικά ενδιαφέρον έχει ότι η Β12 παρουσίαζε διαφορετικά εγκεφαλικά μοτίβα, ενώ τα αποτελέσματα επηρεάζονταν και από παράγοντες όπως η πρωτεΐνη ταυ στο ENY. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σημαντικά γιατί χρησιμοποιήθηκαν και απεικονιστικές μέθοδοι τεκμηρίωσης αλλά η ηλικιακή ομάδα που μελετήθηκε ήταν άνω των 65 ετών , οπότε δε μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για το ηλικιακό δείγμα που μελετάμε.

Την ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε άλλη μια παρέμβαση που αφορούσε το φυλλικό οξύ , αυτή τη φορά σε συγχορήγηση με DEA, των (Li et al., 2020). Τυχαιοποιήθηκαν 240 ενήλικες , άνω των 60 ετών, με MCI σε 4 ομάδες : (i) Φυλλικό οξύ (FA) 800 μg/d + DHA 800 mg/d, (ii) FA 800 μg/d, (iii) DHA 800 mg/d και (iv) placebo, με διάρκεια έξι μήνες. Η καθημερινή χορήγηση FA, DHA και του συνδυασμού τους βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις γνωστικές λειτουργίες και μείωσε τις φλεγμονώδεις κυττοκίνες στο πλάσμα σε ασθενείς με MCI . Μάλιστα ο συνδυασμός τους

φάνηκε πιο ευεργετικός. Απέδειξαν ακόμα ότι το φυλλικό οξύ μαζί με το DHA δεν βελτίωσαν μόνο τις γνωστικές λειτουργίες αλλά μείωσαν και την παραγωγή του Αβ σε ασθενείς με MCI.

Το φυλλικό οξύ εκτιμήθηκε και σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Kwok et al., 2020) , που αφορούσε όμως ενήλικες άνω των 65 ετών. Μελετήθηκε η συνδυασμένη παρέμβαση με μεθυλοκοβαλαμίνη και φυλλικό οξύ σε ασθενείς με MCI. Τυχαιοποιήθηκαν 279 ασθενείς με MCI , και ομοκυστεΐνη ορού $\geq 10,0$ $\mu\text{mol/L}$ σε ομάδες ελάμβαναν : (i) B12 500 μg και φυλλικό οξύ 400 μg μία φορά την ημέρα είτε (ii) δύο δισκία εικονικού φαρμάκου, για 24 μήνες. Τελικά δε φάνηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε κλίμακες αξιολόγησης της άνοιας στην ομάδα παρέμβασης, ενώ στην υποανάλυση η χρήση ασπιρίνης είχε μάλιστα αρνητική αλληλεπίδραση μαζί με τα συμπληρώματα Β στη γνωστική λειτουργία. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2 :Μικροθρεπτικά συστατικά και γνωστική έκπτωση

Μελέτη	Είδος	Δείγμα	Σχεδιασμός	Αποτελέσματα
(McLimans et al, 2020)	Ανάλυση δεδομένων από μελέτες κοορτής	ADNI : Εθελοντές με 1) φυσιολογική γνωστική λειτουργία (CN) = 39, 2) με MCI=73 και 3) με νόσο AD=31 AIBL : Εθελοντές με 1) φυσιολογική γνωστική λειτουργία (CN) = 311, 2) με MCI=59 και 3) με νόσο AD=31 Ηλικία >65 ετών	Ανάλυση δεδομένων από την <<Πρωτοβουλία Νευροαπεικόνισης της νόσου του Alzheimer>> (ADNI) και την <<Αυστραλιανή μελέτη απεικόνισης, βιοδεικτών και τρόπου ζωής για τη Γήρανση>> (AIBL). Αξιολόγηση : MRI, FDG PET	ADNI : Υψηλότερη B12 σχετίσθηκε αρνητικά με τη φαιά ουσία στο δεξιό προσφηνοειδές λόβιο και άμφω σε μετωπιαίους λοβούς , κυρίως στους ασθενείς με MCI η πάνω από ένα ορισμένο όριο της πρωτεΐνης ταυ AIBL : Υψηλότερη B12 σχετίσθηκε με περισσότερη φαιά ουσία σε δεξιά αμυγδαλή και δεξιό κροταφικό λοβό
(Kwok et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	279 ασθενείς με MCI ≥ 65 ετών και ομοκυστεΐνη ορού $\geq 10,0$ $\mu\text{mol/L}$	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε είτε μεθυλοκοβαλαμίνη 500 μg και φυλλικό οξύ 400 μg μία φορά την ημέρα είτε δύο	Στον 24 ^ο μήνα δε φάνηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε κλίμακες αξιολόγησης της άνοιας στην ομάδα παρέμβασης Στην υποανάλυση η χρήση ασπιρίνης είχε αρνητική

			δισκία εικονικού φαρμάκου για 24 μήνες. Αξιολόγηση : Κλίμακα αξιολόγησης κλινικής άνοιας (CDR) ,(CDR_SOB), z score μνήμης και εκτελεστικής λειτουργίας, βαθμολογία κλίμακας κατάθλιψης Hamilton (HDRS).	αλληλεπίδραση μαζί με τα συμπληρώματα Β στη γνωστική λειτουργία
(Li et al, 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	240 ενήλικες με MCI , άνω των 60 ετών	Τυχαιοποίηση σε 4 ομάδες : (i) Φυλλικό οξύ (FA) 800 μg/d + DHA 800 mg/d, (ii) FA 800 μg/d, (iii) DHA 800 mg/d και (iv) placebo Διάρκεια 6 μήνες Αξιολόγηση με δείκτες γνωστικής λειτουργίας όπως το FSIQ Μέτρηση ιντερλευκινών -1β και -6	Η καθημερινή χρήση FA, DHA και του συνδυασμού τους βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις γνωστικές λειτουργίες και μείωσε τις φλεγμονώδεις κυττοκίνες στο πλάσμα σε ασθενείς με MCI. Ο συνδυασμός τους φάνηκε πιο ευεργετικός
(Bai et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	160 ασθενείς με MCI ,πάνω από 60 ετών	Τυχαιοποίηση σε 4 ομάδες : (i) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα) + DHA (800 mg/ημέρα), (ii) φυλλικό οξύ (0,8 mg/ημέρα), (iii) DHA (800 mg/ημέρα) και (iv) εικονικό φάρμακο Διάρκεια 6 μήνες Επανεκτίμηση σε 12 μήνες	Το φυλλικό οξύ και το DHA βελτίωσαν τις γνωστικές λειτουργίες και μείωσαν την παραγωγή του Αβ σε ασθενείς με MCI ενώ ο συνδυασμός τους φάνηκε πιο ευεργετικός στη μείωση των σχετιζόμενων με το Αβ δεικτών στον ορό
(Al-Amin et al., 2018)	Συγχρονική μελέτη	56 ενήλικες ασθενείς με MCI	Με βάση τα επίπεδα 25-OHD ορού, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν	Σημαντική μείωση του συνολικού όγκου του ιππόκαμπου στην ομάδα με ανεπάρκεια 25(OH)D ορού,

			σε ανεπάρκεια (<12 ng/mL, n = 27) ή σε μη ανεπαρκή (>12 ng/mL, n = 29) Αξιολόγηση με MRI	έλλειμμα σύνδεσης σε 13 περιοχές με τον δεξιό ιππόκαμπο
(Yang et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	183 ασθενείς με MCI >60 ετών	Τυχαιοποίηση σε 2 ομάδες : (i) βιταμίνη D 800 IU/ημέρα , n = 93 και (ii) εικονικό φάρμακο, n = 90 Διάρκεια 12 μήνες Αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας (FSIQ) και βιοδεικτών σε 6 και 12 μήνες	Βελτίωση δεικτών γνωστικής λειτουργίας σε ομάδα παρέμβασης (p < 0.001) και μείωση Ακόμα μείωση οξειδωτικού στρες (πιθανός μηχανισμός) σε ομάδα παρέμβασης, όπως εκτιμήθηκε από μήκος τελομερούς λευκοκυττάρου (TL)
(Zajac et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	436 υγιείς ενήλικες άνω των 60 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που ελάμβανε μανιτάρι εμπλουτισμένο με βιταμίνη D2 (600 μg/ημ), ή βιταμίνη D3 (600 μg/ ημέρα), ή απλή κάψουλα μανιταριών (NA) Διάρκεια 6 μήνες	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με πρόσληψη βιταμίνης D και τις γνωστικές δοκιμασίες των εθελοντών
(Socha et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	100 ασθενείς 54-93 ετών με πρώιμη ή μέτρια νόσο AD, καθώς και 60 υγιή άτομα , ηλικίας 52–83 ετών.	Συμπλήρωση ερωτηματολογίων γνωστικής συχνότητας και γνωστική αξιολόγηση με το MMSE	Παρατηρήθηκαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις Se και Zn και υψηλότερη αναλογία Cu:Zn στον ορό ασθενών με AD, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με συκέντρωση Cu στον ορό πάνω από το κανονικό, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές MMSE.
(Gong et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	Ενήλικες άνω των 60 ετών	Προσδιορισμός τιμών χαλκού και ψευδαργύρου στον ορό με φασματομετρία μάζας και γνωστική αξιολόγηση	Ο χαλκός και ο ψευδάργυρος σχετίστηκαν θετικά με τις επιδράσεις σε ορισμένα από τα γνωστικά τεστ που ελέγχθηκαν

(Maylor et al., 2006)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	387 υγιείς ενήλικες ηλικίας 55-87 ετών	Ομάδα που λάμβανε 15 mg ή 30 mg ψευδάργυρου την ημέρα και ομάδα placebo (εικονικού φαρμάκου) Διάρκεια 6 μήνες	Στις γνωστικές δοκιμασίες που ελέγχθηκαν, οι νεότεροι ενήλικες (< 70 ετών) ξεπέρασαν τους ηλικιωμένους σε όλα τα τεστ. Μόνο δύο στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις επιδράσεις του συμπληρώματος Zn στη γνωστική λειτουργία, με ευεργετική επίδραση (αλλά μόνο στους 3 μήνες) των 15 και 30 mg/ημέρα στην πρόσφατη χωρική μνήμη και μια επιζήμια επίδραση των 15 mg/ημέρα για την αξιολόγηση της προσοχής.
(Pearson et al., 2017)	Μελέτη κοορτής	504 ενήλικες, περίπου 50 ετών	Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης C , συγκεντρώσεων στο πλάσμα και γνωστικών λειτουργιών	Χαμηλότερα επίπεδα ήπιας γνωστικής εξασθένησης παρατηρήθηκαν σε εκείνους με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα
(Alghadir et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	106 ενήλικες, 56-81 ετών	Γνωστική και διατροφική αξιολόγηση	Τα επίπεδα βιταμίνης E δε σχετίσθηκαν με γνωστικές ικανότητες των ενηλίκων
(Petersen et al, 2005)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	769 ασθενείς με MCI και ηλικία άνω των 55 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε (i) 2000 IU βιταμίνης E την ημέρα, (ii) 10 mg δονεπεζίλης και (iii) εικονικό φάρμακο Διάρκεια 3 έτη	Δε φάνηκε διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης νόσου AD μεταξύ ομάδας που λάμβανε βιταμίνη E και placebo (P=0.91)
(Alavi Naeini et al., 2013)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	256 ενήλικες με MCI, ηλικίας 60-75 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε 300 mg βιταμίνης E και 400 mg βιταμίνης C ή placebo Διάρκεια 1 έτος	MMSE scores μετά από 6- (25.88 ± 0.17) και 12-μήνες με αντιοξειδωτικά συμπληρώματα (26.8 ± 0.17) δε διέφεραν από την ομάδα ελέγχου (25.86 ± 0.18 και

				26.59 ± 0.18)
(Kryscio et al., 2017)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Μελέτη Preadvise 2002) Και ακολούθως προοπτική (2009–2015)	3,786 άντρες άνω των 60	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που ελάμβανε : (i) βιταμίνη Ε (400 IU/ημέρα), (ii) σελήνιο (200 μg/ημέρα), (iii) βιταμίνη Ε + σελήνιο ή (iv) εικονικό φάρμακο.	Η συχνότητα εμφάνισης άνοιας (4,43%) δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των τεσσάρων ομάδων της μελέτης.
(Power et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	20 ενήλικες με MCI ,άνω των 69 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα (i) που καταναλώνει συμπλήρωμα με ω3+καροτενοειδή +βιταμίνη Ε (ii) ομάδα εικονικού φαρμάκου Διάρκεια 12 μήνες	Τάση σε βελτίωση επεισοδιακής μνήμης και συνολική γνωστική ικανότητα σε ομάδα παρέμβασης Σε ομάδα placebo παρατηρείται επιδείνωση ή στασιμότητα σε αυτές τις μετρήσεις (p > 0.05)
(Nakamoto et al., 2018)	Συγχρονική μελέτη	403 άνδρες και 373 γυναίκες ηλικίας 60-81 ετών	Διατροφική και γνωστική αξιολόγηση (MMSE)	Η συνολική πρόσληψη σόγιας και ισοφλαβόνων σόγιας (p=0.026) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης στις γυναίκες
(Butchart et al., 2011)	Προπτική μελέτη	1091 άνδρες και γυναίκες που γεννήθηκαν το 1936, στους οποίους το IQ μετρήθηκε στην ηλικία των 11 ετών και επαναξιολογήθηκαν στα 70 έτη	Επαναξιολόγηση εθελοντών με νευροψυχολογικές δοκιμασίες , μετά από 59 έτη	Αρχικά φάνηκε σημαντική σχέση μόνο μεταξύ φλαβόνων και λεκτικών δοκιμασιών , που μετά την ανάλυση με συγχυτικούς παράγοντες δεν επιβεβαιώθηκε
(Yeh et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	49.493 γυναίκες (20-45 ετών) από τη Μελέτη Νοσηλευτών Υγείας (NHS) (1984–2006) και	Χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων συχνότητας και αξιολόγηση υποκειμενικής γνωστικής έκπτωσης	Η υψηλότερη πρόσληψη ολικών φλαβονοειδών συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες SCD Ισχυρότερες συσχετίσεις για

		27.842 άνδρες (40-75 ετών) από τη Μελέτη παρακολούθησης επαγγελματιών υγείας (HPFS) (1986–2002)	(SCD) το 2008 και το 2012 ή το 2012 και το 2014	φλαβόνες , φλαβανόνες και ανθοκυανίνες Πολλά τρόφιμα πλούσια σε φλαβονοειδή, όπως φράουλες, πορτοκάλια, γκρέιπφρουτ, χυμοί εσπεριδοειδών, μήλα/αχλάδια, σέλινο, πιπεριές και μπανάνες, συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερες πιθανότητες SCD.
(Bondonno et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	55.985 ασθενείς 52-60 ετών	Αξιολόγηση πρόσληψης φλαβονοειδών και εμφάνισης συνολικά άνοιας και υποτύπων της Διάρκεια παρακολούθησης 23 έτη	Η εμφάνιση άνοιας συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο σε μέτρια σε σύγκριση με χαμηλή πρόσληψη φλαβονολών (HR: 0,90 [0,82, 0,99]), ολιγο-πολυμερή φλαβανόλης (HR: 0,87 [0,79, 0,96]), ανθοκυανίνες (HR: 0,84 [0,76, 0,93]), φλαβανόνες (HR: 0,89 [0,80, 0,99]) και φλαβόνες (HR: 0,85 [0,77, 0,95]). Για την αγγειακή άνοια, μέτριες προσλήψεις από φλαβονόλες (HR: 0,69 [0,53, 0,89])ολιγομερή και πολυμερή φλαβανόλης (HR: 0,65 [0,51, 0,83]) συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο. Η πρόσληψη φλαβονοειδών δεν συσχετίστηκε σημαντικά με νόσο Αλτσχάιμερ ή απροσδιόριστη άνοια.
(Decroix et al., 2019)	Μελέτη διασταυρού-μενης μετάβασης	22 ασθενείς , με ή χωρίς ΣΔτ2 41.2 (± 15.8) έτη	Κατανάλωση 900 mg CF και εικονικού φαρμάκου (15 mg CF) 2 ώρες πριν από γνωστικές δοκιμασίες και οι αντιδράσεις	Η πρόσληψη φλαβανολών από το κακάο (CF) βελτίωσε βελτίωσε τον χρόνο αντίδρασης στις γνωστικές δοκιμασίες που ελέγχθηκαν και αύξησε το σήμα BOLD

			τους αξιολογούνταν από το σήμα BOLD στην fMRI.	στις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΣΔτ1 και τους αντίστοιχους ασθενείς ελέγχου.
(Bergland et al., 2019)	Πιλοτική μελέτη	27 ασθενείς με (MCI) (n = 8) ή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (n = 19) και 24 φυσιολογικοί μάρτυρες (NC) (n = 20) Ηλικία >50 ετών	Η ομάδα των ασθενών με MCI ή ΣΝ κατανάλωνε κάψουλες με 160 mg φυσικών καθαρών ανθοκυανινών , δύο φορές την ημέρα Αξιολόγηση με δείγματα αίματος και γνωστικών τεστ Διάρκεια 16 εβδομάδες	Στατιστικά σημαντική βελτίωση σε ομάδα παρέμβασης σε γνωστικά τεστ που σχετίζονταν με μάθηση, ανάκληση και δοκιμασίες χρωμάτων
(Bensalem et al., 2019)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	215 γνωστικά υγιείς ασθενείς , 60-70 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε 600 mg/ημέρα PEGB (πλούσιο σε πολυφαινόλες συμπλήρωμα από σταφύλια και βατόμουρο που περιέχει 258 mg φλαβονοειδή) ή εικονικό φάρμακο για 6 μήνες.	Βελτίωση σε δοκιμασίες ανάκλησης Ακόμα βελτίωση της λεκτικής επεισοδιακής μνήμης σε υποομάδα ατόμων από ομάδα παρέμβασης , με τις υψηλότερες γνωστικές διαταραχές
(Ahles et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	101 υπέρβαροι ενήλικες , 40 – 60 ετών	Χορήγηση συμπληρώματος πλούσιου σε ανθοκυανίνες από το φυτό Αρώνια η μελανόκαρπη (AME) Κατανάλωση 90 mg AME, 150 mg AME ή εικονικού φαρμάκου για 24 εβδομάδες	Το AME βελτίωσε την ψυχοκινητική ταχύτητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (90 mg AME: μεταβολή = -3,37, p = 0,009). Η προσοχή, η γνωστική ευελιξία και ο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) έμειναν αμετάβλητοι
(do Rosario et al, 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική	31 ασθενείς με MCI άνω των 65	Κατανάλωση 250 mL χυμό φρούτων	Η ημερήσια υψηλή δόση ανθοκυανινών με βάση τα

	δοκιμή	ετών με μέσο BMI 26.1 kg/m ²	καθημερινά για 8 εβδομάδες, κατανεμημένοι σε τρεις ομάδες: α) υψηλή δόση ανθοκυανινών (201 mg). β) ανθοκυανίνες χαμηλής δόσης (47 mg) γ) ομάδα ελέγχου Διάρκεια 8 εβδομάδες	φρούτα μείωσε τις συγκεντρώσεις του TNF-α ,συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες(P=0.002) Οι ανθοκυανίνες δεν άλλαξαν άλλους βιοδείκτες φλεγμονής(IL-6, IL-1β, cgr), παράγοντες μικροαγγειακής λειτουργίας ή παραμέτρους αρτηριακής πίεσης
(Ni et al., 2021)	Μελέτη παρέμβασης	36 ασθενείς άνω των 50 με υποκειμενικό αίσθημα γνωστικής έκπτωσης	Λήψη συμπληρώματος πολυφαινόλων από τσάι (τσάι Shentai, με γινσενοσίδη 6,8 g/100 g, πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού 6,3 g/100 g, και ολιγοπεπτίδια 14,8 g/100 g) για 90 ημέρες Δύο ταμπλέτες, δύο φορές την ημέρα Χρήση Φασματοφωτομετρίας Εγγύς Υπερύθρου NIR	Στο τέλος της παρέμβασης , αύξηση εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιοχές του προμετωπιαίου ,σωματοαισθητικού και προκινητικού φλοιού και στη δεξιά κάτω μετωπιαία έλικα Ακόμα βελτιώθηκαν σημαντικά οι γνωστικές λειτουργίες των ασθενών (μνήμη, γλώσσα και υποκειμενική γνωστική ικανότητα)
(Vinceti et al., 2019)	Ασθενών Μαρτύρων	56 ασθενείς με MCI και 33 με νόσο AD	Μετρήσεις SE και σχετιζόμενων με αυτό στοιχείων στο ENY ασθενών και μαρτύρων	Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συνολικής έκθεσης σε Se στο KNΣ με την ασθένεια. Αυτό ίσχυε και κατά την αξιολόγηση της έκθεσης σε ανόργανο Se, ενώ ο κίνδυνος σχετίστηκε θετικά με την έκθεση σε ορισμένα είδη Se, τα περισσότερα από τα οποία συνδέονται με σεληνοπρωτεΐνες.
(Vinceti et al., 2017)	Προοπτική μελέτη	56 ασθενείς με MCI μη αγγειακής προέλευσης	Προσδιορισμός συγκεντρώσεων ειδών σεληνίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό Ακολούθως αξιολόγηση σχέσης σε	21 / 56 εμφάνισαν νόσο AD Υψηλότερες ποσότητες μιας δυνητικά τοξικής μορφής ανόργανου σεληνίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να προβλέψουν τη

			μετατροπή σε νόσο AD Διάρκεια παρακολούθησης 42 μήνες	μετατροπή από ήπια γνωστική εξασθένηση σε άνοια Alzheimer. (hazard ratio(σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος) 3.1 (95% confidence interval 1.0-9.5) σε ασθενείς με τιμές συγκέντρωσης του στο ENY πάνω από το μέσο όρο, συγκριτικά με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις
(Ulstein et al., 2017)	Συγχρονική μελέτη	73 ασθενείς με MCI ή ήπια μορφή νόσου AD και 63 που ταιριάζουν ηλικιακά στην ομάδα ελέγχου Ηλικία άνω των 60	Μέτρηση βιταμινών στον ορό : A, B1, B6, φυλλικού οξέος, B12, C, D και E και F2-α-ισοπροστάνης Αξιολόγηση με MMSE	Οι συγκεντρώσεις των βιταμινών δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις 3 ομάδες (p≤0.05) Δεν υποστηρίχθηκε η υπόθεση ότι οι ανεπάρκειες βιταμινών παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη πρώιμης γνωστικής έκπτωσης
(Cox et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	80 ενήλικες ηλικίας 50-80 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε καθημερινά συμπλήρωμα με 80mg κουρκουμίνη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες	Καλύτερα αποτελέσματα σε πρόσφατη μνήμη , στην ομάδα παρέμβασης

Cu :Χαλκός, Zn : Ψευδάργυρος , Se : Σελήνιο, DHA : Εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ

4.3 Ομάδες τροφίμων

Αρκετά δεδομένα στη βιβλιογραφία ελέγχουν και τις επιδράσεις συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων στην MCI και τη νόσο AD. Σε μία συστηματική ανασκόπηση των (Solfrizzi, V.et,al 2017) φάνηκε ότι ορισμένα τρόφιμα ή ομάδες τροφίμων που παραδοσιακά θεωρούνται επιβλαβή, όπως τα αυγά και το κόκκινο κρέας, έχουν αποκατασταθεί εν μέρει, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει αρνητική συσχέτιση των γνωστικών λειτουργιών με κορεσμένα λιπαρά οξέα και προστατευτική δράση έναντι της γνωστικής έκπτωσης έχει η αυξημένη κατανάλωση ψαριών και η υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), ιδιαίτερα ω-3 PUFA. Ακολούθως θα αναφερθούν

στοχευμένα κάποιες βασικές ομάδες τροφίμων , αναζητώντας στη βιβλιογραφία μελέτες που αφορούν γνωστική έκπτωση σε άτομα στην ηλικιακή ομάδα 50-65 ετών .

4.3.1 Αλκοολούχα Ποτά

Εξετάζοντας αρχικά τα αλκοολούχα ποτά, σε μία μεταανάλυση 15 προοπτικών μελετών που δημοσιεύθηκε το 2009 από τους (Anstey et al., 2009) , για τις σχέσεις μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και γνωστικής έκπτωσης ή άνοιας σε ενήλικες άνω των 50 ετών , με μέσο χρόνο παρακολούθησης 2 με 8 έτη , φάνηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος (RRs) για άνοια σε ήπια με μέτρια συγκριτικά με καθόλου κατανάλωση αλκοόλ ήταν 0.72 (95% CI = 0.61–0.86) για τη νόσο AD , 0.75 (95% CI = 0.57–0.98) για την αγγειακή άνοια και 0.74 (95% CI = 0.61–0.91) για οποιαδήποτε τύπου άνοια. Όταν όσοι κατανάλωναν αλκοόλ συγκρίθηκαν με όσους δεν κατανάλωναν, είχαν μειωμένο κίνδυνο νόσου AD (RR = 0,66, 95% CI = 0,47–0,94) και οποιαδήποτε τύπου άνοιας (RR = 0,53, 95% CI = 0,53– 0,82) αλλά όχι σημαντική διαφορά σε γνωστική έκπτωση. Τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι ασφαλή και μπορεί να αντανakλούν σφάλμα της δειγματοληψίας.

Ακολούθως , η μεταανάλυση των (Lao et al., 2020) , εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ διαφορετικής ποσοτικής έκθεσης σε αλκοόλ με τον κίνδυνο εξέλιξης σε MCI ή και πρόοδο σε άνοια στους ασθενείς με MCI (PDM) άνω των 43 ετών. Συμπεριλήφθηκαν 6 προοπτικές μελέτες που συμπεριέλαβαν 4244 ασθενείς και η κατανάλωση αλκοόλ κατηγοριοποιήθηκε σε ελαφριά, μέτρια και βαριά. Τελικά παρατηρήθηκε μια,όχι σταθερή, γραμμική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ (ποτά/εβδομάδα) και κινδύνου για MCI (Plinear = 0.0396). Φάνηκε με ένα ποτό την εβδομάδα μια αύξηση κινδύνου για MCI κατά 3.8% (RR, 1.038; 95% CI 1.002–1.075). Η βαριά πρόσληψη αλκοόλ (>14 ποτά την εβδομάδα) σχετίσθηκε με υψηλότερο κίνδυνο για PDM (RR = 1.76; 95% CI 1.10–2.82). Βρέθηκε ακόμα μία μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ και κινδύνου για PDM και πάνω από 16 ποτά/εβδομάδα (P nonlinear = 0.0038, HR = 1.42; 95% CI 1.00–2.02), ή 27.5 g/ημέρα(P nonlinear = 0.0047, HR = 1.46; 95% CI 1.00–2.11) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για PDM.

Άλλη μία μεταανάλυση που να αφορά το αλκοόλ αλλά και άλλα ροφήματα δημοσιεύτηκε ακολούθως από τους (Ran et al,2021). Μελετήθηκαν 29 προοπτικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως το 2020 και αφορούσαν τα δοσοεξαρτώμενα αποτελέσματα του καφέ, του αλκοόλ και του τσαγιού στη γνωστική έκπτωση των ενηλίκων. Φάνηκε ότι συγκριτικά με όσους δεν πίνουν, μία χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ (<11g/ημέρα) θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης ή άνοιας, αλλά δε βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με όσους

κατανάλωναν >11g/ημέρα. Όσον αφορά τον καφέ , η χαμηλή κατανάλωση του μείωνε τον κίνδυνο γνωστικών ελλειμάτων (<2.8 κούπες/ημέρα) ή άνοιας (<2.3 κούπες την ημέρα) , ενώ η κατανάλωση πράσινου τσαγιού ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας της γνωστικής υγείας(σχετικός κίνδυνος, 0.94; 95% όρια εμπιστοσύνης, 0.92–0.97) , με ένα ποτήρι τσάι την ημέρα να μειώνει κατά 6% τον κίνδυνο για γνωστική έκπτωση. Στην ανάλυση υποομάδων , για τις ηλικίες κάτω των 60 ετών δε διατηρήθηκε η προστατευτική δράση του καφέ, ενώ η συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και γνωστικής υγείας αφορούσε κατανάλωση κάτω από 7.5 g/ημέρα.

Υπάρχει και μία διαθέσιμη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Fukuda et al., 2020) , που αφορά τις επιδράσεις της πρόσληψης ώριμων πικρών οξέων λυκίσκου (MHBA) , δηλαδή ενός συστατικού της μύρας που έχει μελετηθεί εκτενώς σε ζωικά μοντέλα. Τυχαιοποιήθηκαν εκατό ενήλικες , ηλικίας 45 – 69 ετών, σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (n = 50) και σε ομάδα καθημερινής πρόσληψης MHBA (n = 50) για 12 εβδομάδες. Οι γνωστικές δοκιμασίες που αξιολογούσαν τη διαιρεμένη προσοχή ήταν σημαντικά υψηλότερες (p=0,045) στα άτομα που έλαβαν MHBA. Ακόμα η τρανσθυρετίνη, που είναι ένας πιθανός δείκτης γνωστικής εξασθένησης, ήταν σημαντικά υψηλότερη την 12^η εβδομάδα στην ομάδα MHBA από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,048). Μάλιστα, η υποομάδα με αντιληπτό υποκειμενικό αίσθημα γνωστικής έκπτωσης (SCI) είχε σημαντική βελτίωση σε γνωστικά τεστ ανάκλησης μνήμης και δε χρειάστηκε ιατρική βοήθεια, συγκριτικά με την άλλη ομάδα.

4.3.2 Ροφήματα (τσάι και καφές)

Εκτός από το αλκοόλ , εκτεταμένη βιβλιογραφική έρευνα αφορά και τα μη αλκοολούχα ροφήματα και συγκεκριμένα, το τσάι και τον καφέ. Το 2017 δημοσιεύτηκε μία μεταανάλυση 26 μελετών παρατήρησης (ασθενών μαρτύρων , συγχρονικές και προοπτικές) από τους (Liu et al., 2017) που αφορά τις γνωστικές επιδράσεις του τσαγιού. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν ενήλικες άνω των 50 ετών . Η συνολική συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι η πρόσληψη τσαγιού θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο γνωστικών διαταραχών (OR = 0,65, 95% CI = 0,58-0,73). Οι αναλύσεις των υποομάδων που διεξήχθησαν με βάση το σχεδιασμό της μελέτης, τον πληθυσμό, τη συχνότητα κατανάλωσης τσαγιού και τον τύπο των γνωστικών διαταραχών, ακολούθως έδειξαν ότι η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε σημαντικά με τη μειωμένη συχνότητα εμφάνισης γνωστικών διαταραχών σε όλες τις υποομάδες βάσει του σχεδιασμού της μελέτης και της συχνότητας κατανάλωσης τσαγιού. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο γνωστικής

εξασθένησης , ήπιας γνωστικής εξασθένησης MCI, γνωστικής έκπτωσης και μη ομαδοποιημένων γνωστικών διαταραχών. Δεν έχουμε αποτελέσματα για την επίδραση στη νόσο του AD.

Ακόμα το 2020 δημοσιεύτηκε μία συστηματική ανασκόπηση των (Chen et al., 2020), που αφορά την κατανάλωση καφεΐνης και τη σχέση της με την MCI και τη νόσο AD, σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας από 52 έτη και πάνω. Η βιβλιογραφική αναζήτηση εντόπισε 61 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1990 και 2020. Τα αποτελέσματα της καφεΐνης ήταν πιο συχνά θετικά στις γυναίκες και όταν καταναλώνονταν σε μέτριες ποσότητες (100–400 mg/ημέρα) όπως και όταν καταναλώνονταν σε καφέ ή πράσινο τσάι. Επιπλέον, τέσσερις μελέτες αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της γνωστικής λειτουργίας σε άτομα με γνωστική εξασθένηση και η πλειοψηφία (3/4) των μελετών ανέφεραν θετικά αποτελέσματα.

Τέλος , όπως προαναφέρθηκε, στην μεταανάλυση των (Ran et al., 2021) , η χαμηλή κατανάλωση του καφέ μείωνε τον κίνδυνο γνωστικών ελλειμμάτων και άνοιας , ενώ η κατανάλωση πράσινου τσαγιού ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας της γνωστικής υγείας, με τα αποτελέσματα να τροποποιούνται μερικώς κατά την ανάλυση ηλικιακών υποομάδων.

Ακόμα , σε μία προοπτική μελέτη των (Miao et al., 2021) που δημοσιεύτηκε πρόσφατα και δεν περιλαμβάνεται στις μεταanalύσεις, και αφορούσε 1865 ενήλικες με διάρκεια παρακολούθησης 15-20 έτη, τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ζάχαρης στα ποτά είχαν υψηλότερο κίνδυνο για άνοια και νόσο AD σε σχέση με άτομα χωρίς πρόσληψη, με HR 2,80 (95%CI 2,24–3,50) για όλες τις άνοιες και 2,55 (95%CI 1,55–4,18) για την άνοια νόσου AD. Τα ίδια αποτελέσματα εμφανίστηκαν στην υποομάδα για άτομα με διάμεση πρόσληψη ζάχαρης στα ποτά.

4.3.3 Ψάρια

Αρκετές μελέτες αφορούν και τις επιδράσεις των ψαριών στη γνωστική έκπτωση των ενηλίκων. Όπως προαναφέρθηκε , στη μεταανάλυση των (Zhang Yu et al,2015) , το DHA που προέρχεται από τα ψάρια συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας και νόσου AD αλλά χωρίς γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης.

Ακολούθως στη μεταανάλυση των (Zeng et al., 2017) που αφορούσε 9 προοπτικές μελέτες και 28.754 εθελοντές άνω των 55 ετών, αναλύθηκε η σχέση της κατανάλωσης ψαριού με την

άνοια λόγω νόσου AD (DAT), καθώς και την MCI και την άνοια οποιασδήποτε αιτίας (DAC). Φάνηκε ότι οι άνθρωποι με υψηλότερη πρόσληψη ψαριού είχαν 20% μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης DAT , ενώ 100g/εβδομάδα αύξηση σε πρόσληψη ψαριού μείωσε τον κίνδυνο για DAT κατά 12% (RR = 0.88, 95%CI = 0.79–0.99). Παρόλα αυτά δε βρέθηκαν αντίστοιχα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον κίνδυνο εκδήλωσης MCI ή και DAC. Τα δεδομένα στην εν λόγω ανάλυση όμως ήταν περιορισμένα και με ετερογένεια.

Δημοσιεύτηκε πρόσφατα και μία προοπτική μελέτη για την κατανάλωση ψαριού και τον κίνδυνο της άνοιας, από τους (Nozaki et al, 2021). Αξιολογήθηκαν 1127 συμμετέχοντες ,45-64 ετών, διατροφικά (1995 και 2000) και ακολούθως γνωστικά (2014-2015). Σημαντικά μειωμένος κίνδυνος άνοιας έναντι μη άνοιας (MCI συν γνωστικά φυσιολογικό) παρατηρήθηκε στο δεύτερο (~82.3 g/ημέρα) , τρίτο (~108.5 g /ημέρα) και στο τέταρτο και υψηλότερο τεταρτημόριο(~148g/ημέρα) , όπως χωρίστηκαν για τα ψάρια, οπότε και προτάθηκε η πρόσληψη του ως μέσο πρόληψης της άνοιας.

Τέλος στην μεταανάλυση των (Kosti et al., 2021) φάνηκε ότι η πρόσληψη ψαριού μέχρι και μερίδες(250 γρ) την εβδομάδα σχετίστηκε με 10% μείωση του κινδύνου άνοιας και 30% μείωση του κινδύνου για νόσο AD.

4.3.4 Ελαιόλαδο

Η λήψη παρθένου ελαιόλαδου αξιολογήθηκε πρόσφατα σε μία ελληνική πιλοτική μελέτη των (Tsolaki et al., 2020), όπου 50 ασθενείς με MCI, ηλικίας 60-80 ετών, τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που ελάμβανε για 12 εβδομάδες, 50ml/ημέρα παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής ή μέτρια φαινολικό παρθένο ελαιόλαδο , ενώ στην ομάδα ελέγχου δόθηκαν μόνο οδηγίες μεσογειακής διατροφής (MeDi). Οι οδηγίες αυτές δόθηκαν και στις τρεις ομάδες. Καλύτερα αποτελέσματα σχεδόν σε όλους τους γνωστικούς τομείς που εξετάστηκαν και στους δείκτες ADAS-cog και MMSE, εμφάνισε η ομάδα με το παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής. Και οι δύο ομάδες παρέμβασης όμως σχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση σε γνωστικές λειτουργίες σε σύγκριση με την ομάδα MeDi, ανεξάρτητα από την παρουσία του APOE ε4. Η ερευνητική αυτή ομάδα δημοσίευσε και το 2021 μία βιοχημική ανάλυση σε ασθενείς με MCI, νόσο AD ή και γνωστικά υγιείς , και έδειξαν ότι οι βιοδείκτες στον ορό που σχετίζονται με τη νόσο AD (Aβ1–40, Aβ1–42, tau και p-tau) στην ομάδα με MCI που ελάμβανε ετησίως παρθένο ελαιόλαδο αποκαταστάθηκαν σε τιμές παρόμοιες με αυτές στη γνωστικά υγιή ομάδα, σε αντίθεση με εκείνους τους ασθενείς με MCI που δεν έλαβαν ελαιόλαδο και τα επίπεδα αυξήθηκαν στο τέλος του χρόνου (Tzekaki et al., 2021).

4.3.5 Γαλακτοκομικά

Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά , βρέθηκαν δύο προοπτικές και μια συγχρονική μελέτη στην ηλικιακή ομάδα που μας ενδιαφέρει.

Σε μία προοπτική μελέτη των (Ozawa et al., 2014) όπου συμμετείχαν 1.081 ενήλικες άνω των 60 ετών, χωρίς άνοια , με διάρκεια παρακολούθησης τα 17 χρόνια, αποδείχθηκε μια προστατευτική σχέση μεταξύ πρόσληψης γάλατος και γαλακτοκομικών και εκδήλωσης νόσου AD, που δε διατηρήθηκε όμως στις άλλες μορφές άνοιας που ελέγχθηκαν. Ακολούθως δημοσιεύτηκε μία προοπτική μελέτη των (Petruski-Ivleva et al., 2017) σε ασθενείς μεταξύ 45-64 ετών και διάρκεια παρακολούθησης τα 20 έτη. Φάνηκε ότι η πρόσληψη γάλατος μεγαλύτερη από 1 ποτήρι/ημέρα σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του συνολικού γνωστικού δείκτη z (global cognitive z score). Η διαφορά στη μείωση ήταν 0,10 (95% CI: 0,16, 0,03) z-scores, ή μια επιπλέον πτώση 10%, σε σχέση με την ομάδα που ανέφερε ότι δεν κατανάλωνε γάλα «σχεδόν ποτέ».

Δημοσιεύτηκε πρόσφατα μία συγχρονική μελέτη που αφορά τα γαλακτοκομικά προϊόντα , των (Munoz-Garach,et al., 2021). Συμμετείχαν 6744 ενήλικες , μεταξύ 55-75 ετών και εκτιμήθηκαν με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας και με το MMSE. Φάνηκε ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση γάλατος και γαλακτοκομικών προϊόντων θα μπορούσε να συσχετιστεί με μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση σύμφωνα με το MMSE. Αντίθετα, η κατανάλωση γάλατος με πλήρη λιπαρά θα μπορούσε να συνδεθεί με λιγότερη γνωστική εξασθένηση .

4.3.6 Ρύζι

Σε λίγες μελέτες στη βιβλιογραφία , έχει μελετηθεί το λευκό ρύζι και ο κίνδυνος γνωστικής έκπτωσης. Στη συγχρονική μελέτη των (Kim et al.,2018), 324 ενήλικες άνω των 50 ετών αξιολογήθηκαν διατροφικά και γνωστικά και φάνηκε ότι η μέτρια πρόσληψη μαγειρεμένου λευκού ρυζιού(<2φορές/ημέρα) και η επαρκής πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, γάλατος και γαλακτοκομικών σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο MCI. Ακολούθως στην προοπτική μελέτη των (Li et al., 2021) , όπου συμμετείχαν 620 γνωστικά υγιείς ενήλικες άνω των 60 ετών, φάνηκε μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης ότι η υψηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού ρυζιού σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για MCI. Μάλιστα η εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού ρυζιού είχε μια ήπια έως μέτρια επίδραση

στην πρόβλεψη του MCI , ενώ χρειάζονται παραπάνω μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση ώστε να εξαγάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.

4.3.7 Λαχανικά και Μανιτάρια

Σε μία συγχρονική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2019 και αφορούσε τα πράσινα λαχανικά , σε ένα δείγμα 525 ατόμων άνω των 55, φάνηκε ότι σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έτρωγαν πράσινα λαχανικά κάθε μέρα, αυτοί που είχαν καθημερινή κατανάλωση εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI) (OR = 0,218, 95% CI, 0,116–0,411, $p < 0,001$) (Li et al., 2019) .

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύτηκε και μία συγχρονική μελέτη που αφορούσε τα μανιτάρια , με ένα δείγμα 663 ατόμων άνω των 60, όπου σε σύγκριση με συμμετέχοντες που κατανάλωναν μανιτάρια λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν μανιτάρια >2 μερίδες την εβδομάδα είχαν μειωμένες πιθανότητες να έχουν MCI (OR = 0,43, 95% CI 0,23-0,78, $p = 0,006$) και αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα τσιγάρων, κατανάλωση αλκοόλ, υπέρταση, διαβήτης, καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, σωματικές δραστηριότητες και κοινωνικές δραστηριότητες (Feng et al., 2019).

Πιο ειδικά, μία συγκεκριμένη ποικιλία μανιταριών Τρεμέλλα (εκχύλισμα μύκητα *Tremella fuciformis* - TF) μελέτησε η ομάδα των (Ben et al., 2018). Τυχαιοποιήθηκαν 75 ενήλικες, 40-65 ετών, με υποκειμενική γνωστική έκπτωση (SCD), σε ομάδα που λάμβανε TF (600 mg/ημέρα, $n = 30$ ή 1200 mg/ημέρα, $n = 30$) ή ομάδα εικονικού φαρμάκου ($n = 15$), για 8 εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν με VBM (Τεχνική Μορφομετρίας Ογκοστοιχείων) και γνωστικές δοκιμασίες. Τελικά οι ομάδες παρέμβασης εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες αξιολόγησης υποκειμενικής γνωστικής έκπτωσης, εκτελεστικών λειτουργιών και πρόσφατης μνήμης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ακόμα φάνηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με περιοχές του εγκεφάλου όπως η δεξιά μέση μετωπιαία έλικα.

4.3.8 Φρούτα

Στη μεταανάλυση των (Morton et al., 2021) δε βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των πολυφαινολών από τα φρούτα και των γνωστικών λειτουργιών, σε ενήλικες κάτω των 70 ετών. Σε μία παλαιότερη μεταανάλυση των (Mottaghi et al., 2018), δεδομένα από προοπτικές και συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση πρόσληψης λαχανικών και φρούτων μειώνει τον

κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαμε και από την μεταανάλυση των (Jiang et al., 2017) , αλλά τελικά στην ανάλυση υποομάδων για την ηλικία, οι ευεργετικές επιδράσεις των φρούτων και των λαχανικών για τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας διατηρήθηκαν στους άνω των 65 ετών. Και στη μεταανάλυση των (Wu et al., 2017) βρέθηκε ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, αλλά σε όλες τις μετααναλύσεις ήταν σημαντική η ετερογένεια των μελετών.

Υπάρχουν και μελέτες στη βιβλιογραφία που αφορούν συγκεκριμένα τα βατόμουρα, αν και η πλειοψηφία αφορά ενήλικες άνω των 65 ετών. Αναφέρεται μόνο μία μικρή παρέμβαση εξ αυτών, που δημοσιεύτηκε από τους (Boespflug et al., 2017), λόγω του ξεχωριστού σχεδιασμού της. Συνολικά 16 ενήλικες άνω των 67 ετών με MCI τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που ελάμβανε κάθε μέρα ,για 16 εβδομάδες, σκόνη ισοδύναμη με 148g βατόμουρα και σε ομάδα με εικονικό φάρμακο και αξιολογήθηκαν με fMRI κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας μνήμης. Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε αυξημένη ενεργοποίηση σηματος BOLD στην αριστερή προκεντρική έλικα, την αριστερή μέση μετωπιαία έλικα και τον αριστερό κάτω βρεγματικό λοβό κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αυτής. Τέλος , στην παρέμβαση των (McNamara et al .,2018) , τυχαιοποιήθηκαν 94 ενήλικες με MCI και ηλικία άνω των 60 ετών, σε ομάδα που ελάμβανε καθημερινά σκόνη ισοδύναμη με 25g ξηρού βάρους βατόμουρων, ομάδα που ελάμβανε λάδι ψαριού , ομάδα που ελάμβανε και τα δύο και ομάδα εικονικού φαρμάκου, για 24 εβδομάδες. Η ομάδα που ελάμβανε μόνο βατόμουρο έδειξε λιγότερα συμπτώματα λόγω γνωστικής δυσχέρειας και βελτιωμένη διακριτική ικανότητα μνήμης . Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία έλαιων ψαριού και βατόμουρων δεν συσχετίστηκε με γνωστική ενίσχυση όπως αναμενόταν.

4.3.9 Αυγό

Δύο διαθέσιμες προοπτικές μελέτες και μια παρέμβαση βρέθηκαν στη βιβλιογραφία για το ρόλο του αυγού στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε .

Σε μία προοπτική μελέτη των (Ylilauri et al., 2017), που έλαβαν μέρος 2497 άνδρες χωρίς άνοια, ηλικίας 42–60 ετών, με παρακολούθηση για περίπου 22 έτη , ούτε η χοληστερόλη ούτε το αυγό σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο άνοιας ή νόσου AD . Αντίθετα, μια μέτρια πρόσληψη αυγού , πιθανώς έχει ευεργετική επίδραση σε συγκεκριμένους γνωστικούς τομείς, όπως σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες , εκτελεστικές λειτουργίες και δοκιμασίες λεκτικής ευχέρειας. Ο φαινότυπος Apo-E4 δεν τροποποίησε τις συσχετίσεις που προέκυπταν από την πρόσληψη αυγού ή χοληστερόλης. Ακολουθώντας σε μία προοπτική μελέτη των (Sukik et al., 2021), σε 4852 ενήλικες άνω των 55 ετών που αξιολογήθηκαν με 24ωρες διατροφικές

ανακλήσεις στο διάστημα 1991-2006, φάνηκε ότι η πρόσληψη αυγού σχετίσθηκε θετικά με τις συνολικές γνωστικές λειτουργίες. Ακόμα, η συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αυγών και της γνωστικής λειτουργίας ήταν ισχυρότερη μεταξύ εκείνων με χαμηλή πρόσληψη Fe σε σχέση με αυτούς με υψηλή πρόσληψη Fe.

Σε μία διαθέσιμη παρέμβαση των (Beathard et al., 2021) τυχαιοποιήθηκαν 99 υγιείς ενήλικες ,50 έως 75 ετών σε ομάδα που λάμβανε καθημερινά τέσσερα ασπράδια αυγού, ή δύο ολόκληρα αυγά, ή δύο ολόκληρα αυγά εμπλουτισμένα με ωμέγα-3, ή τέσσερις κρόκους αυγών και στην ομάδα ελέγχου χωρίς πρόσληψη αυγού, για 2 εβδομάδες. Τελικά η παρέμβαση βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις οπτικές γνωστικές δοκιμασίες, χωρίς διαφορές ανάμεσα στις 4 υποομάδες.

4.3.10 Ξηροί καρποί

Από τους ξηρούς καρπούς έχουμε ξεχωριστές παρεμβάσεις που αφορούν τα καρύδια, τα αμύγδαλα και τα φυστίκια.

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Sala-Vila et al., 2020), έλαβαν μέρος 708 ενήλικες , 63–79 ετών, όπου χωρίστηκαν σε ομάδα που λάμβανε καθημερινά μια δίαιτα εμπλουτισμένη με καρύδια (30– 60 g/ημέρα) ή μια δίαιτα ελέγχου με πλήρη αποχή από καρύδια. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 2 χρόνια. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις γνωστικές δοκιμασίες , στις δύο ομάδες. Παρόλα αυτά, καλύτερα ήταν τα αποτελέσματα της fMRI, σε μια υποομάδα υψηλότερου κινδύνου (κάπνισμα, λιγότερα έτη εκπαίδευσης, χειρότερη επίδοση σε γνωστικά τεστ κατά την έναρξη της μελέτης).

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Parilli-Moser et al., 2021) που έλαβαν μέρος 63 υγιείς ενήλικες που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που κατανάλωνε 25 g/ημέρα καβουρδισμένα φιστίκια ή 32 g/ημέρα φυστικοβούτυρο ή 32 g/ημέρα βούτυρ ελέγχου από φυστικέλαιο για έξι μήνες, φάνηκε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην άμεση μνήμη στην ομάδα παρέμβασης.

Τέλος , στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των (Jelena Mustra Rakic et al., 2021) , όπου συμμετείχαν 60 ενήλικες , ηλικίας 60-75 ετών που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που λάμβανε 1,5 oz/ημέρα αμύγδαλα ή 3 oz/ημέρα αμύγδαλα ή σνακ , δεν υπήρξε διαφορά στα γνωστικά τεστ μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική βελτίωση στην οπτικοχωρική μνήμη εργασίας ($p = 0,023$), στην οπτική μνήμη και μάθηση ($p = 0,017$) και στον χωρικό σχεδιασμό και πρόσφατη μνήμη ($p < 0,001$) σε άτομα που έλαβαν 3 oz/ημέρα αμύγδαλα.

4.3.11 Κρέας

Στην προοπτική μελέτη των (Jiang et al., 2020) συμμετείχαν 16.948 ενήλικες, 45-74 ετών, που εκτιμήθηκαν διατροφικά και γνωστικά στο διάστημα 1993–1998 και επαναξιολογήθηκαν το 2014–2016. Φάνηκε ότι σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο, το υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης, σε αντίθεση με την πρόσληψη πουλερικών. Ακόμα, η υψηλότερη πρόσληψη φρέσκων ψαριών/οστρακοειδών σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης.

Στη μεταανάλυση των (Zhang et al., 2020), πέντε μελετών που αφορούν το κρέας, δε φάνηκαν σημαντικές διαφορές στην κατανάλωση κρέατος μεταξύ ασθενών με γνωστικές διαταραχές και της ομάδας ελέγχου (SMD = -0,32, 95% CI: -1,01, - 0,36). Ωστόσο, υπήρχε σημαντική ετερογένεια. Αντίθετα, φάνηκαν μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης γνωστικών διαταραχών με την κατανάλωση κρέατος τουλάχιστον εβδομαδιαίως (OR = 0,73, 95% CI: 0,57, 0,88). Πιθανή μεροληψία δημοσίευσης σχετίζεται με αυτό το εύρημα. Συνολικά, δεν υπήρχε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κρέατος και των γνωστικών διαταραχών, αλλά η βάση στοιχείων ήταν περιορισμένη, απαιτώντας περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας για να απομονωθεί η ειδική επίδραση της κατανάλωσης κρέατος από τα διατροφικά πρότυπα, ώστε να επιβεβαιωθούν αυτές οι συσχετίσεις.

Τέλος, στη μεταανάλυση των (Toh et al., 2021) αναλύθηκαν 8 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την επίδραση του εκχυλίσματος από το κοτόπουλο σε γνωστικές λειτουργίες. Φάνηκε ότι η καθημερινή πρόσληψη σχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στην πρόσφατη μνήμη (SMD: 0.31, 95% CI: 0.16, 0.46).

4.3.12 Συγκριτικές μελέτες διαφορετικών ομάδων τροφίμων

Σε αρκετές μελέτες εξετάζονται συνολικά διαφορετικές ομάδες τροφίμων με την κατεύθυνση πιθανής συσχέτισης με γνωστική έκπτωση. Στη συγχρονική μελέτη των (Rahman et al., 2007) όπου συμμετείχαν 1056 ενήλικες άνω των 55 ετών, η αυξημένη πρόσληψη τυριού, το ψωμί και τα δημητριακά σχετίστηκαν με μειωμένη γνωστική εξασθένηση, ενώ η πρόσληψη επιδορπίων σχετίστηκε θετικά με τη γνωστική εξασθένηση. Στη μελέτη ασθενών- μαρτύρων των (Yuan et al., 2016) 138 ασθενείς με MCI αντιστοιχήθηκαν με βάση την ηλικία (55-75 ετών) και το φύλο, με 138 υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς με MCI κατανάλωναν λιγότερο ψάρι και περισσότερο κόκκινο κρέας καθημερινά από την ομάδα ελέγχου, ενώ είχαν και χαμηλότερη ολική

χοληστερόλη πλάσματος, LDL και HDL. Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση φλαβονοειδών στο αίμα μεταξύ των ατόμων MCI και ελέγχου.

Στη συγχρονική μελέτη των (Lee et al., 2016) , αξιολογήθηκαν 10432 εθελοντές, μεταξύ των οποίων και ορισμένοι με MCI ή άνοια και αποδείχθηκε μία αντίστροφη συσχέτιση της άνοιας με κατανάλωση ψαριών, λαχανικών, καφέ και τσαγιού ενώ δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ άνοιας και κατανάλωσης φρούτων. Ακολούθως οι (Sindi et al., 2018), ανέλυσαν δεδομένα από την προοπτική μελέτη CAIDE , όπου συμμετείχαν ενήλικες με μέση ηλικία τα 56 έτη και μέση παρακολούθηση τα 16.8 έτη και φάνηκε ότι η συνδυασμένη βελτίωση της ποιότητας των λιπών, αύξηση των λαχανικών και μείωση ζάχαρης και αλατιού σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο άνοιας . Αντίθετα, όταν κάθε παράγοντας αξιολογήθηκε ξεχωριστά, οι συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές.

Η ομάδα των (Huang et al., 2021) ανέλυσε δεδομένα από την προοπτική μελέτη <<Community-based Cohort Study on Nervous System Diseases>> (μελέτη κοορτής για νευρολογικά νοσήματα βασισμένη σε μέλη της κοινότητας), στο διάστημα 2018-2019. Η υψηλότερη κατανάλωση ρυζιού, οσπρίων, φρέσκων λαχανικών και φρούτων, χοιρινού κρέατος, πουλερικών, ψαριών και ξηρών καρπών έτειναν να έχουν υψηλότερες βαθμολογίες σε συνολική γνωστική λειτουργία και τους επιμέρους γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν , αλλά και χαμηλότερες πιθανότητες MCI. Αντίθετα, η αυξημένη κατανάλωση σιταριού και αυγών σχετίστηκε με χειρότερη γνωστική ικανότητα

Πλέον η έρευνα έχει στραφεί και σε συνδυασμούς παραγόντων υγείας και συμπεριφορές τρόπου ζωής ώστε να φανεί αν οι παρεμβάσεις σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ταυτόχρονα είναι πιο αποτελεσματικές στη μείωση κινδύνου από την αντιμετώπιση ενός μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου. Η Φινλανδική μελέτη Finger έδειξε ότι μια πολυπαραγοντική παρέμβαση τρόπου ζωής που συσχετίστηκε με ευεργετικές επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες ενηλίκων μεγαλύτερης ηλικίας με υψηλό κίνδυνο για γνωστική έκπτωση και άνοια (Rosenberg et al., 2018) .Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μία πολυπαραγοντική παρέμβαση των (Komulainen et al., 2021), που εξετάζουν το συνδυασμό άσκησης και διατροφής . Έλαβαν μέρος 1401 ενήλικες άνω των 57 ετών που τυχαιοποιήθηκαν σε (i) ομάδα άσκησης με αντίσταση, (ii)αερόβιας άσκησης,(iii) δίαιτας , (iv) συνδυασμένης άσκησης με αντίσταση και δίαιτας, (v) συνδυασμένης αερόβιας άσκησης και δίαιτας ή (vi) ομάδα ελέγχου. Οι διατροφικοί στόχοι που τέθηκαν ήταν πάνω από 400 g/ημέρα λαχανικά, φρούτα και μούρα, πάνω από 2 μερίδες ψαριού/εβδομάδα, πάνω από 14 g φυτικών ινών/1000 kcal και ≤10%

ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης από SFAs. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 4 έτη και τελικά φάνηκε σημαντική βελτίωση σε γνωστικές λειτουργίες μόνο στην ομάδα με τον συνδυασμό αερόβιας άσκησης τουλάχιστον μέτριας έντασης και υγιεινής , ενώ δεν υπήρξε καμία επίδραση από αυτές τις παρεμβάσεις αν δεν συνδυάζοντουσαν στη γνωστική λειτουργία (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 : Ομάδες τροφίμων και γνωστική έκπτωση

Μελέτη	Είδος	Δείγμα	Σχεδιασμός	Αποτελέσματα
(Boespflug et al., 2017)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	16 ενήλικες > 67 ετών με MCI	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που ελάμβανε κάθε μέρα σκόνη ισοδύναμη με 148g βατόμουρα και σε ομάδα με εικονικό φάρμακο Αξιολόγηση με fMRI κατά τη διάρκεια μίας δοκιμασίας μνήμης Διάρκεια 16 εβδομάδες	Η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε αυξημένη ενεργοποίηση σηματος BOLD στην αριστερή προκεντρική έλικα, την αριστερή μέση μετωπιαία έλικα και τον αριστερό κάτω βρεγματικό λοβό κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας μνήμης ($P < 0,01$)
(McNamara et al. , 2018)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	94 ενήλικες με MCI, μέση ηλικία ~68 έτη	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που ελάμβανε καθημερινά σκόνη ισοδύναμη με 25g ξηρού βάρους βατόμουρων, ομάδα που ελάμβανε λάδι ψαριού , ομάδα που ελάμβανε και τα δύο και ομάδα εικονικού φαρμάκου Διάρκεια 24 εβδομάδες	Η ομάδα που ελάμβανε μόνο βατόμouro έδειξε λιγότερα συμπτώματα λόγω γνωστικής δυσχέρειας ($p = 0.005$)βελτιωμένη διακριτική ικανότητα μνήμης ($p = 0,04$) Ωστόσο, η συνδυασμένη θεραπεία έλαιων ψαριού και βατόμουρων δεν συσχετίστηκε με γνωστική ενίσχυση όπως αναμενόταν
(Miao et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	1865 ενήλικες	Διάρκεια παρακολούθησης 15-20 έτη	Τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ζάχαρης στα ποτά είχαν υψηλότερο κίνδυνο για άνοια και νόσο AD σε σχέση με άτομα χωρίς πρόσληψη, με HR 2,80 (95%CI 2,24–3,50) για

				όλες τις άνοιες και 2,55 (95%CI 1,55–4,18) για την άνοια νόσου AD. Τα ίδια αποτελέσματα εμφανίστηκαν στην υποομάδα για άτομα με διάμεση πρόσληψη ζάχαρης στα ποτά.
(Parilli-Moser et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	63 υγιείς νεαροί ενήλικες	Κατανάλωναν 25 g/ημέρα καβουρδισμένα φιστίκια ή 32 g/ημέρα φυστικοβούτυρο ή 32 g/ημέρα βούτυρο ελέγχου από φυστικέλαιο για έξι μήνες	Στατιστικά σημαντική βελτίωση σε άμεση μνήμη, στην ομάδα παρέμβασης
(Jelena Mustura Rakic et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	60 ενήλικες 50 – 75 ετών	Διάρκεια : 6 μήνες Τυχαιοποίηση σε ομάδα (1) 1,5 oz/ημέρα αμύγδαλα ,(2) 3 oz/ημέρα αμύγδαλα ή (3) σνακ 1 oz = 28.34952 γραμμάρια	Δεν υπήρξε διαφορά στα γνωστικά τεστ μεταξύ των ομάδων. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική βελτίωση στην οπτικοχωρική μνήμη εργασίας (p = 0,023), στην οπτική μνήμη και μάθηση (p = 0,017) και στον χωρικό σχεδιασμό και πρόσφατη μνήμη (p < 0,001) σε άτομα που έλαβαν 3 oz/ημέρα αμύγδαλα
(Nozaki et al, 2021)	Μελέτη κοορτής	1127 συμμετέχοντες 45-64 ετών	Χρησιμοποίηση λογιστικής παλινδρόμησης για αξιολόγηση με χρήση διατροφικών ερωτηματολογίων (μέση πρόσληψη το 1995 και 2000) και γνωστική αξιολόγηση (2014-2015)	Σημαντικά μειωμένος κίνδυνος άνοιας έναντι μη άνοιας (MCI συν γνωστικά φυσιολογικό) παρατηρήθηκε στο δεύτερο (OR = 0,43 (95% CI = 0,20–0,93)), τρίτο (OR = 0,22 (95% CI = 0,09–0,54)) και στο υψηλότερο τεταρτημόριο (OR = 0,39 (95% CI = 0,18–0,86)) για τα ψάρια.
(Fukuda et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	100 ενήλικες 45-69ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (n = 50) και σε ομάδα καθημερινής πρόσληψης ώριμων πικρών οξέων	Οι γνωστικές δοκιμασίες που αξιολογούσαν τη διαιρεμένη προσοχή ήταν σημαντικά υψηλότερες (p=0,045) στα άτομα που

			Λυκίσκου ΜΗΒΑ (n = 50) 12 εβδομάδες	έλαβαν ΜΗΒΑ. Η τρανσθυρετίνη (πιθανός δείκτης γνωστικής εξασθένησης), ήταν σημαντικά υψηλότερη την εβδομάδα 12 στην ομάδα ΜΗΒΑ από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,048). Η υποομάδα με αντιληπτό υποκειμενικό αίσθημα γνωστικής έκπτωσης (SCI) είχε σημαντική βελτίωση σε γνωστικά τεστ ανάκλησης μνήμης και δε χρειάστηκε ιατρική βοήθεια, συγκριτικά με την άλλη ομάδα
(Tzekaki et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	42 ασθενείς με MCI , πάνω από 60 ετών, 21 με νόσο AD και 21 γνωστικά υγιείς	-MCI + λήψη 50ml/ημέρα παρθένο ελαιόλαδο - MCI χωρίς λήψη παρθένου ελαιόλαδου -ασθενείς με νόσο AD -ομάδα ελέγχου Διάρκεια 12 μήνες	Οι βιοδείκτες στον ορό που σχετίζονται με νόσο AD (Αβ1–40, Αβ1–42, tau και p-tau) στην ομάδα με MCI που ελάμβανε ετησίως παρθένο ελαιόλαδο αποκαταστάθηκαν σε τιμές παρόμοιες με γνωστικά υγιή ομάδας, σε αντίθεση με εκείνους τους ασθενείς με MCI που δεν έλαβαν ελαιόλαδο και τα επίπεδα αυξήθηκαν στο τέλος του χρόνου.
(Tsolaki et al., 2020)	Πιλοτική μελέτη (τυχαιοποιημένη προοπτική)	50 Ασθενείς με MCI, 60-80 ετών	Τυχαιοποίηση σε 3 ομάδες : (i) 50ml/ημέρα παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής (ii) μέτρια φαινολικό παρθένο ελαιόλαδο (iii) οδηγίες μεσογειακής διατροφής (MeDi)	Καλύτερα αποτελέσματα σχεδόν σε όλους τους γνωστικούς τομείς που εξετάστηκαν, ADAS-cog , MMSE, εμφάνισε η ομάδα με το παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής Και οι δύο ομάδες παρέμβασης σχετίστηκαν

			Διάρκεια 12 εβδομάδες	με στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση σε γνωστικές λειτουργίες σε σύγκριση με τη MeDi, ανεξάρτητα από την παρουσία του APOEε4
(Wei Li et al., 2019)	Συγχρονική μελέτη	525 συμμετέχοντες ηλικίας 55 ετών και άνω	Εξέταση σχέσης μετά από ανάλυση συγχυτικών παραγόντων όπως : ηλικία, εκπαίδευση, χόμπι, σερφάρισμα στο Διαδίκτυο, χρόνος ύπνου και κατανάλωση συγκεκριμένων κόκκινων τροφίμων σαν το κρέας, τα φασολιών και το τζίντζερ.	Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έτρωγαν πράσινα λαχανικά κάθε μέρα, αυτοί που είχαν καθημερινή κατανάλωση εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI) (OR = 0,218, 95% CI, 0,116–0,411, $p < 0,001$)
(Feng L et al., 2019)	Συγχρονική μελέτη	663 ασθενείς άνω των 60	Ανάλυση δεδομένων από μελέτη Diet and Healthy Aging (DaHA)	Σε σύγκριση με συμμετέχοντες που κατανάλωναν μανιτάρια λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν μανιτάρια >2 μερίδες την εβδομάδα είχαν μειωμένες πιθανότητες να έχουν MCI (OR = 0,43, 95% CI 0,23-0,78, $p = 0,006$) και αυτή η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, κάπνισμα τσιγάρων, κατανάλωση αλκοόλ, υπέρταση, διαβήτη, καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, σωματικές δραστηριότητες και κοινωνικές δραστηριότητες
(Lee et al., 2016)	Συγχρονική μελέτη	Αξιολογήθηκαν 10432	Ανάλυση μετά από προσαρμογή για ηλικία,	Αντίστροφη συσχέτιση άνοιας με κατανάλωση

	παρατήρησης	εθελοντές, μεταξύ των οι οποίοι 2049 με MCI, 929 με άνοια και 7035 χωρίς άνοια ή MCI.	φύλο, εκπαίδευση, BMI, διατροφικές συνήθειες, ασκήσεις και συννοσηρότητες	ψαριών, λαχανικών, καφέ, πράσινο τσάι και άλλα είδη τσαγιού Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ άνοιας και κατανάλωσης φρούτων Μεγαλύτερος κίνδυνος άνοιας σε υπέρβαρα άτομα συγκριτικά με όσα είχαν φυσιολογικό BMI
(Kim et al., 2018)	Συγχρονική μελέτη	324 ενήλικες άνω των 50 ετών	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια (SQ-FFQ) και χρήση MMSE Κατηγοριοποίηση σε 20 ομάδες τροφίμων Λογιστική παλινδρόμηση	Η μέτρια πρόσληψη μαγειρεμένου λευκού ρυζιού(<2φορές/ημέρα) και η επαρκής πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, γάλακτος και γαλακτοκομικών σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά ($p<0.005$) με μειωμένο κίνδυνο MCI
(Ylilauri et al., 2017)	Προοπτική μελέτη	2497 άνδρες χωρίς άνοια, ηλικίας 42–60 ετών	Καταγραφή Apo-E γονότυπου και γνωστική αξιολόγηση Διάρκεια παρακολούθησης ~ 21.9 έτη	337 ασθενείς διαγνώστηκαν τελικά με άνοια και 266 με νόσο AD Η πρόσληψη αυγού και η χοληστερόλη δε σχετίστηκαν με κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας Η πρόσληψη 100 mg χοληστερόλης/ημέρα σχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο HR 0,90 (95% CI: 0,79, 1,02) για εμφάνιση άνοιας, και κάθε 0,5 αυγό (27 g)/ημέρα σχετίστηκε με HR =0,89 (95% CI: 0,78, 1,01). Ωστόσο, η πρόσληψη αυγών σχετίστηκε με καλύτερη απόδοση σε νευροψυχολογικές και εκτελεστικές λειτουργίες ,

				και σε δοκιμασίες ευφράδειας. Ο φαινότυπος Apo-E4 δεν τροποποίησε τις συσχετίσεις της χοληστερόλης ή της πρόσληψης αυγών (P= 0,11).
(Rahman et al., 2007)	Συγχρονική μελέτη	1056 ενήλικες Άνω των 55 ετών	Χρήση ερωτηματολογίων διατροφικής συχνότητας και γνωστικών τεστ	Η αυξημένη πρόσληψη τυριού σχετίστηκε με μειωμένη γνωστική εξασθένηση (p=0,0034). Το ψωμί ή τα δημητριακά (OR= 0,37, 95% CI: 0,14, 0,97, p=0,044) σχετίστηκαν αντιστρόφως με την γνωστική εξασθένηση. Η πρόσληψη επιδορπίων (OR= 1,70, 95% CI: 1,12, 2,51, p=0.013) συνδέεται θετικά με τη γνωστική εξασθένηση.
(Jiang et al., 2020)	Προοπτική μελέτη	16.948 ενήλικες, 45-74 ετών	Χρήση ερωτηματολογίων διατροφικής συχνότητας και MMSE Αρχική αξιολόγηση (1993–1998) και επαναξιολόγηση (2014–2016)	Σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο, το υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης (P = 0,009), σε αντίθεση με την πρόσληψη πουλερικών . Η υψηλότερη πρόσληψη φρέσκων ψαριών/οστρακοειδών σχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης (P = 0,03)
(Sala-Vila et al., 2020)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Τυχαιοποίηση 708 ενήλικων, 63–79 ετών, σε μια δίαιτα εμπλουτισμένη	Γνωστική αξιολόγηση και απεικονιστική αξιολόγηση (MRI) Διάρκεια 2 έτη	Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις γνωστικές δοκιμασίες , στις δύο ομάδες Καλύτερα αποτελέσματα

		με καρύδια (30– 60 g/d) ή σε δίαιτα ελέγχου (αποχή από καρύδια).		σε fMRI μόνο σε υποομάδα υψηλότερου κινδύνου (κάπνισμα, λιγότερα έτη εκπαίδευση, χειρότερη επίδοση σε γνωστικά τεστ κατά την έναρξη της μελέτης)
(Li et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	620 (224 άνδρες και 396 γυναίκες) ενήλικες ηλικίας ≥ 60 ετών, γνωστικά υγιείς	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας(FFQ),MMSE, MoCa σκορ Διάρκεια 2 έτη	Η υψηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού ρυζιού σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο MCI ($p=0,019$, $HR=1,051$, $95\%CI:1,008\sim1,096$). Η εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού ρυζιού είχε μια ήπια έως μέτρια επίδραση στην πρόβλεψη του MCI (κάτω από την καμπύλη ήταν $0,591$, $p=0,07$, $95\%CI:0,527\sim0,655$)
(Ban et al., 2018)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	75 ενήλικες, 40 – 65 ετών, με υποκειμενική γνωστική έκπτωση (SCD)	Τυχαιοποίηση σε ομάδα που λάμβανε TF (600 mg/ημέρα, $n = 30$ ή 1200 mg/ημέρα, $n = 30$) ή ομάδα εικονικού φαρμάκου ($n = 15$). Αξιολόγηση με VBM (Τεχνική Μορφομετρίας Ογκοστοιχείων) και γνωστικές δοκιμασίες Διάρκεια : 8 εβδομάδες	Οι ομάδες παρέμβασης εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες αξιολόγησης υποκειμενικής γνωστικής έκπτωσης, εκτελεστικών λειτουργιών και πρόσφατης μνήμης, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου Φάνηκαν ακόμα σημαντικές αλληλεπιδράσεις με περιοχές του εγκεφάλου όπως η δεξιά μέση μετωπιαία έλικα
(Muñoz-Garach, A.,et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	6744 ενήλικες (ηλικίας 55–75 ετών)	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας(FFQ),MMSE,	Οι ασθενείς με χειρότερη βαθμολογία MMSE (10-24) κατανάλωναν κατά μέσο όρο $395,14 \pm 12,21$ g, ενώ οι ασθενείς με καλύτερη βαθμολογία MMSE (27-30) κατανάλωναν κατά μέσο όρο $341,23 \pm 2,73$ g ($p <$

				0,05). Τα άτομα με τη χαμηλότερη κατανάλωση γάλακτος (<220 g/ημέρα) είχαν υψηλότερη βαθμολογία MMSE (28,35 ± 0,045). Υψηλότερη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση παρατηρήθηκε σε συμμετέχοντες με χαμηλότερη βαθμολογία MMSE (OR 1,340, p = 0,003). Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πλήρους γάλακτος και της βαθμολογίας MMSE (r = 0,066, p < 0,001).
(Ozawa et al., 2014)	Προοπτική μελέτη	1.081 ενήλικες άνω των 60 ετών, χωρίς άνοια	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας Διάρκεια παρακολούθησης 17 έτη	Η γραμμική σχέση μεταξύ της πρόσληψης γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων και της ανάπτυξης της νόσου AD παρέμεινε σημαντική (P = 0,03), ενώ οι σχέσεις με την άνοια όλων των αιτιών δεν ήταν σημαντικές. Ο κίνδυνος AD ήταν σημαντικά χαμηλότερος στο δεύτερο, τρίτο και τέταρτο τεταρτημόριο πρόσληψης γάλακτος και γαλακτοκομικών σε σχέση με το πρώτο τεταρτημόριο.
(Petruski-Ivleva et al., 2017)	Προοπτική μελέτη	13.751 ενήλικες , ηλικίας 45-64 ετών	Παρακολούθηση : 1990-2013	Η πρόσληψη γάλακτος μεγαλύτερη από 1 ποτήρι/ημέρα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του συνολικού γνωστικού δείκτη z (global cognitive z

				score) Η διαφορά στη μείωση ήταν 0,10 (95% CI: 0,16, 0,03) z-scores, ή μια επιπλέον πτώση 10%, σε σχέση με την ομάδα που ανέφερε ότι δεν κατανάλωνε γάλα «σχεδόν ποτέ»
(Sindi et al., 2018)	Δεδομένα από Προοπτική μελέτη CAIDE	2000 ενήλικες με μέση ηλικία τα 56 έτη	Οι συμμετέχοντες επέστρεψαν για 2 επανεξετάσεις (μέση ηλικία 70 και 78 έτη) Η αναφερόμενη δίαιτα σε μέση ηλικία καταγράφηκε σε ένα υποσύνολο 341 εθελοντών Μέση παρακολούθηση = 16.8 έτη	Η συνδυασμένη βελτίωση της ποιότητας των λιπών, αύξηση των λαχανικών , μείωση ζάχαρης και αλατιού σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο άνοιας ((OR) 0,41, 95% (CI) = 0,20-0,85). Αντίθετα, όταν κάθε παράγοντας αξιολογήθηκε ξεχωριστά, οι συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές.
(Beathard et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	99 υγιείς ενήλικες , 50 έως 75 ετών	Τυχαιοποίηση σε μία από τις πέντε ομάδες διατροφικής θεραπείας: τέσσερα ασπράδια αυγού, δύο ολόκληρα αυγά , δύο ολόκληρα αυγά εμπλουτισμένα με ωμέγα-3, τέσσερις κρόκοι αυγών και ομάδα ελέγχου χωρίς πρόσληψη αυγού	Η παρέμβαση βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις οπτικές γνωστικές δοκιμασίες
(Sukik et al., 2021)	Προοπτική μελέτη	4852 ενήλικες άνω των 55 ετών	24ωρες διατροφικές ανακλήσεις κατά τη διάρκεια επισκέψεων , το διάστημα 1991-2006	Η πρόσληψη αυγού σχετίσθηκε θετικά με τις συνολικές γνωστικές λειτουργίες Η συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αυγών και της γνωστικής λειτουργίας ήταν ισχυρότερη μεταξύ εκείνων με χαμηλή πρόσληψη Fe σε σχέση με αυτούς με υψηλή πρόσληψη Fe.

(Yuan et al., 2016)	Μελέτη ασθενών μαρτύρων	138 ασθενείς με MCI και 138 υγιείς ασθενείς με παρόμοια ηλικία 55-75 ετών	Αξιολόγηση με διατροφικά ερωτηματολόγια συχνότητας και γνωστικές δοκιμασίες (MoCA) Ακόμα εργαστηριακές μετρήσεις	Οι ασθενείς με MCI είχαν χαμηλότερη ολική χοληστερόλη πλάσματος, LDL και HDL, από τα άτομα ελέγχου (P <0,01). Οι ασθενείς με MCI κατανάλωναν λιγότερο ψάρι και περισσότερο κόκκινο κρέας καθημερινά από την ομάδα ελέγχου (P <0,05). Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση φλαβονοειδών στο πλάσμα μεταξύ των ατόμων MCI και ελέγχου (P > 0,05).
(Komulainen et al., 2021)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	1401 ενήλικες 57-78 ετών	Τυχαιοποίηση σε ομάδα άσκησης με αντίσταση, αερόβια άσκηση, δίαιτα, συνδυασμένη άσκηση με αντίσταση και δίαιτα, συνδυασμένη αερόβια άσκηση και δίαιτα ή ομάδα ελέγχου Διατροφικοί στόχοι : ≥400 g/ημέρα λαχανικά, φρούτα και μούρα ≥2 μερίδες ψαριού/εβδομάδα ≥14 g φυτικών ινών /1000 kcal και ≤10% ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης από SFAs . Δείκτης αξιολόγησης AD : (CERAD-TS) Διάρκεια 4 έτη	Ο συνδυασμός αερόβιας άσκησης τουλάχιστον μέτριας έντασης και υγιεινής διατροφής μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική λειτουργία (p= 0.06) Δεν υπήρξε καμία επίδραση από αυτές τις παρεμβάσεις χωρίς να συνδυαστούν στη γνωστική λειτουργία.
(Huang et al., 2021)	Συγχρονική μελέτη	4.309 ενήλικες ηλικίας 55 ετών και άνω	Ανάλυση δεδομένων από την προοπτική μελέτη <<Community-based Cohort Study on Nervous	Η υψηλότερη κατανάλωση ρυζιού, οσπρίων, φρέσκων λαχανικών και φρούτων, χοιρινού

			System Diseases>>(μελέτη κοορτής για νευρολογικά νοσήματα βασισμένη σε μέλη της κοινότητας) στο διάστημα 2018-2019	κρέατος, πουλερικών, ψαριών και ξηρών καρπών έτειναν να έχουν υψηλότερες βαθμολογίες σε συνολική γνωστική λειτουργία και επιμέρους γνωστικούς τομείς και χαμηλότερες πιθανότητες MCI. Η αυξημένη κατανάλωση σιταριού και αυγών σχετίστηκε με χειρότερη γνωστική ικανότητα Ετερογένεια σε συσχετίσεις, όσον αφορά τους υπότυπους της MCI
--	--	--	--	---

TF : Tremella fuciformis

4.4 Διατροφικά Πρότυπα

Αρκετές είναι και οι διατροφικές παρεμβάσεις στη βιβλιογραφία που αφορούν συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα όπως η μεσογειακή και η κετογονική δίαιτα και η επίδραση τους ως πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες για MCI ή και νόσο AD. Φαίνεται ότι δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά και σε χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου AD (de Wilde et al., 2017) (Scarmeas et al., 2009) . Συγκεκριμένα αντιφλεγμονώδη διατροφικά μοτίβα όπως η μεσογειακή διατροφή (MD) και οι διατροφικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (δίαιτα DASH) μπορεί να είναι νευροπροστατευτικά , πιθανώς γιατί αρκετά διατροφικά συστατικά που καταναλώνονται , όπως ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικά και πολυφαινόλες μπορούν να αναστείλουν τη νευροφλεγμονή που σχετίζεται με την νόσο AD ή και να την μετριάσουν μέσω έμμεσων ανοσολογικών οδών από το μικροβίωμα του εντέρου και τη συστηματική κυκλοφορία (McGrattan et al., 2019). Πρόσφατα δημοσιεύτηκε για τη μεσογειακή δίαιτα (MD) από τους (Garcia-Casares et al., 2021) , μία μεταανάλυση 11 μελετών με 12.458 συμμετέχοντες, όπου φάνηκε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη MD συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για MCI (RR = 0,91, 95%CI = 0,85–0,97) και χαμηλότερο κίνδυνο για νόσο του AD (RR = 0,89, 95% CI = 0,84–0,93).

Όσον αφορά τις κετογονικές δίαιτες, μερικοί από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί είναι η ανακούφιση των επιπτώσεων του μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης παρέχοντας κετόνες ως συμπληρωματική πηγή ενέργειας η μείωση της συσσώρευσης πλακών αμυλοειδούς και αναστροφή της τοξικότητας του και γλυκοποίηση της πρωτεΐνης ApoE που οδηγεί σε εξασθενημένη μεταφορά σημαντικών λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της χοληστερόλης, στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα έλλειψη λιπιδίων που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την εξέλιξη στις μεταγενέστερες παθολογίες της νόσου (Rusek et al., 2019) (Broom et al., 2019) . Ακόμα η παρουσία κετονικών σωμάτων μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και να μειώσει την έκφραση των φλεγμονωδών και αποπτωτικών μεσολαβητών(Rusek et al., 2019) (Broom et al., 2019). Δεν υπάρχουν όμως ακόμα μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή και μεταanalύσεις που να αποδεικνύουν το όφελος της στην MCI.

4.5 Προβιοτικά

Σημαντικός φαίνεται και ο ρόλος των προβιοτικών στην εκδήλωση MCI ή νόσου AD. Δημοσιεύτηκε το 2021 μία μεταανάλυση όπου μεταξύ των 294 άρθρων που εντοπίστηκαν, τελικά επτά μελέτες μετα-αναλύθηκαν και εμφάνισαν υψηλή ετερογένεια μεταξύ των ομάδων (SMD = 0,43, 95% CI -0,02–0,88, $p < 0,0001$, $I^2 = 86,4\%$) στη γνωστική λειτουργία σε όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Οι αναλύσεις της υποομάδας όμως εντόπισαν σημαντική επίδραση των προβιοτικών στη γνωστική λειτουργία μόνο στις μελέτες που αφορούσαν άτομα με MCI (Zhu G. et al., 2021).

Γ. Σκοπός

Όπως διαπιστώνεται από τη σύντομη αυτή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας , περιορισμένα είναι τα δεδομένα σε ηλικιακές ομάδες 50-65 ετών συγκριτικά με τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ακόμα το μεγαλύτερο κομμάτι της έρευνας αφορά ασθενείς με άνοια και νόσο AD και πολύ λιγότερα είναι τα στοιχεία που έχουμε για την αντιμετώπιση της νόσου στο προκλινικό στάδιο της ήπιας γνωστικής έκπτωσης. Τέλος δεν υπάρχουν σαφείς διατροφικές οδηγίες ή τεκμηριωμένη φαρμακευτική αγωγή που να αναστέλλουν την πρόοδο από MCI σε νόσο AD.

Δεδομένου του κενού που αναγνωρίζεται στη βιβλιογραφία, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των διαιτητικών συνήθειων, σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών καθώς και ομάδων τροφίμων, και η συσχέτισή τους με τις γνωσιακές δεξιότητες σε ενήλικες μέσης ηλικίας.

Δ. Μεθοδολογία

6.1. Σχεδιασμός Μελέτης

Η Albion είναι μία εν εξελίξει προοπτική μελέτη που ξεκίνησε το 2018 και πραγματοποιείται στην κλινική γνωστικών διαταραχών του Αιγινήτειου , του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Στόχος είναι να απαντήσει σε διάφορα ερευνητικά ερωτήματα που αφορούν το προκλινικό και πρόδρομο στάδιο της νόσου του Alzheimer και να διερευνηθούν πιθανοί δείκτες για την έγκαιρη ανίχνευση και την πρωτογενή πρόληψη της άνοιας. Η συλλογή βιοδεικτών σε συνδυασμό με εκτεταμένες πληροφορίες από εργαστηριακές δοκιμές και επικυρωμένα ερωτηματολόγια, αλλά και η κλινική ιατρική εξέταση αποτελούν βασικά στοιχεία της μελέτης. Ο προσδιορισμός του προκλινικού σταδίου της άνοιας μπορεί να παρέχει ένα ευρύτερο προφίλ των αλλαγών που λαμβάνουν χώρα στους εγκεφάλους ασθενών με νόσο AD, οδηγώντας σε αποτελεσματικές θεραπευτικές και προληπτικές στρατηγικές. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται δεδομένα μόνο από την αρχική αξιολόγηση των ατόμων (συγχρονικό κομμάτι).

6.2. Πληθυσμός

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από ενήλικες , 50 ετών και άνω , που έχουν εκδηλώσει ανησυχία για τις παρούσες και μελλοντικές γνωστικές τους ικανότητες , και είναι είτε γνωστικά υγιείς (cognitively normal ,CN) είτε έχουν ήπια γνωστική διαταραχή (MCI) , αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της άνοιας. Όλοι οι συμμετέχοντες έχουν υπογράψει έντυπο συγκατάθεσης, αφού ενημερώθηκαν αναλυτικά για τις διαδικασίες της μελέτης .

6.3 Αξιολογήσεις

- Κλινική – νευροψυχολογική αξιολόγηση

Αρχικά, οι εθελοντές χωρίστηκαν σε γνωστικά υγιείς (CN) και σε όσους είχαν ήπια γνωστική έκπτωση (MCI) και για τη διάγνωση των καταστάσεων αυτών χρησιμοποιήθηκαν τα DSM-IV-TR κριτήρια και τα NINCDS/ADRDA κριτήρια. Η διάγνωση έγινε από ειδικούς νευρολόγους. Όλοι οι ασθενείς με άνοια αποκλείστηκαν από τη μελέτη , όπως και οι ασθενείς με νευρολογικές, ψυχιατρικές ή άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο άνοιας όπως για παράδειγμα η νόσος του Huntington, η νόσος Parkinson, η σκλήρυνση, το σύνδρομο Down ενεργός κατάχρηση αλκοόλ και ναρκωτικών και ψυχιατρικές διαταραχές όπως σχιζοφρένεια, καταθλιπτική και διπολική διαταραχή.

Εκπαιδευμένοι ιατροί χρησιμοποιούν μια σειρά από νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αξιολογούν τους πέντε γνωστικούς τομείς: μνήμη, γλώσσα, ταχύτητα προσοχής, εκτελεστική λειτουργία και οπτικοχωρική αντίληψη. Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 : Νευροψυχολογική αξιολόγηση

Γνωστικοί τομείς	Γνωστικές δοκιμασίες
Συνολικοί	MMSE και αναθεωρημένη γνωστική εξέταση του <<Addenbrooke's>>
Ευφυΐα	Λεξιλόγιο
Προσοχή και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών	-Δοκιμασία Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτησης, μέρος Α -Ευθεία μνήμη αριθμών
Εκτελεστικές λειτουργίες	-Δοκιμασία Οπτικο-νοητικής Ιχνηλάτησης, μέρος Β -Αντίστροφη μνήμη αριθμών -Δοκιμασία <<Stroop>> (αξιολόγηση παρεμβολής, επιλεκτικής προσοχής)
Ικανότητα οπτικής αντίληψης	-Δοκιμασία σύνθετου σχήματος του Ιατρικού Κολλεγίου της Γεωργίας : αντιγραφή -Οπτικοχωρική συνιστώσα του ACE-R
Λεκτική Μνήμη	-Δοκιμασίες λεκτικής εκμάθησης ελληνικών (άμεση και καθυστερημένη ανάκληση) -Ανάκληση ιστορίας (άμεση και καθυστερημένη)
Μη Λεκτική Μνήμη	-Δοκιμασία σύνθετου σχήματος του Ιατρικού Κολλεγίου της Γεωργίας : άμεση και καθυστερημένη ανάκληση
Γλώσσα	-Σημασιολογική και φωνολογική λεκτική ευχέρεια από το ACE-R -Γλωσσικό στοιχείο από το ACE-R -Δοκιμή ονομασίας 40 στοιχείων

MMSE : Δοκιμασία Σύντομης Γνωστικής Εκτίμησης, ACE-R : Αναθεωρημένη γνωστική εξέταση του <<Addenbrooke's>>

Οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων μετατρέπονται σε z- σκόρ σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα. Υπολογίσθηκε ακολούθως το <<composite z score>>, δηλαδή μία μέση σύνθετη τιμή των τυπικών αποκλίσεων από τις γνωστικές δοκιμασίες που αξιολογήθηκαν οι εθελοντές. Για τον υπολογισμό του συνολικού <<composite z score>> των εθελοντών , συνυπολογίσθηκαν τα z score από τα αποτελέσματα τους σε διάφορους γνωστικούς τομείς (μνήμη, γλώσσα, εκτελεστικές λειτουργίες, ταχύτητα επεξεργασίας) .

Ακόμα, σε κάθε επίσκεψη εκτιμούνται από εξειδικευμένους νευρολόγους και οι πληροφορίες που καταγράφονται περιλαμβάνουν ιατρικό ιστορικό, φάρμακα, οικογενειακό ιστορικό, νευρολογική εξέταση και συμπλήρωση διαπιστευμένων νευρολογικών κλιμάκων όπως η κλίμακα <<HACHINSKI>> και η <<IADL>>.Τέλος, όλοι αξιολογούνται απεικονιστικά μέσω μαγνητικής τομογραφίας , ενώ υποβάλλονται και σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στα πλαίσια της ετήσιας παρακολούθησής τους .

- Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Η διαιτητική πρόσληψη , που αφορά και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας, αξιολογείται μέσω 4 ανακλήσεων 24ώρου. Η πρώτη ανάκληση πραγματοποιείται δια ζώσης και ακολουθούν άλλες τρεις τηλεφωνικά. Η ανάκληση 24ώρου αποτελεί τον πιο αξιόπιστο τρόπο αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης. Σε αυτήν περιγράφονται όλα τα τρόφιμα και ροφήματα που καταναλώθηκαν την προηγούμενη ημέρα, η οποία οριοθετείται από τη στιγμή που το άτομο ξύπνησε μέχρι τη στιγμή που κοιμήθηκε. Η ανάκληση 24ώρου γίνεται με τη μέθοδο των πολλαπλών περασμάτων. Πιο συγκεκριμένα:

1) Το άτομο καλείται να ανακαλέσει όλα τα τρόφιμα και ροφήματα που κατανάλωσε την προηγούμενη ημέρα.

2) Ο ανακλητής ζητά λεπτομερή περιγραφή για κάθε τρόφιμο/ρόφημα. Επίσης, ο ανακλητής προβαίνει σε επιπρόσθετες ερωτήσεις , που αφορούν τρόφιμα τα οποία πολλές φορές συνοδεύουν άλλα.

3) Ο ανακλητής ρωτάει την ώρα την οποία έλαβαν χώρα τα γεύματα, καθώς επίσης και τον τόπο, τους συνδαιτυμόνες και την ύπαρξη παράλληλων δραστηριοτήτων ανά γεύμα.

4) Ο ανακλητής ρωτάει για συγκεκριμένα τρόφιμα, τα οποία συχνά παραλείπονται από τον εθελοντή. Στην κατηγορία αυτή, ανήκουν γλυκά και ροφήματα όπως καφές, τσάι, αναψυκτικά και αλκοόλ.

5) Γίνεται ανακεφαλαίωση όλων όσων καταγράφηκαν στα προηγούμενα βήματα.

Από τα δεδομένα των ανακλήσεων 24ώρου αξιολογείται η ενεργειακή πρόσληψη και η σύσταση της δίαιτας σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro.

Επιπρόσθετα τα δεδομένα των ανακλήσεων 24ώρου αναλύονται σε ομάδες τροφίμων. Παρατίθεται ακολούθως ,στον πίνακα 5 ,ο τρόπος με τον οποίο η διαιτητική πρόσληψη ομαδοποιείται σε ομάδες τροφίμων καθώς και οι μερίδες που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 5 : Ομάδες τροφίμων και μέγεθος μερίδας

Ομάδες τροφίμων	Μέγεθος μερίδας
Επεξεργασμένα δημητριακά	1 φέτα λευκό ψωμί, 1 μικρή αραβική πίτα, 2 φρυγανιές λευκές, ½ φλιτζάνι δημητριακά πρωινού, ½ φλιτζάνι μακαρόνια, ½ φλιτζ. ρύζι, ½ τεμάχιο ελιόψωμο/σταφιδόψωμο, ½ φλιτζάνι τραχανάς (μαγειρεμένος), ½ φλιτζάνι κουσκούς, ½ πίτα, 1 ατομικό πιτάκι, 1 μεγάλο κριτσίνι, 1 μπάρα δημητριακών, ¼ μπαγκέτας
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1 φέτα ψωμί ολικής αλέσεως, 2 φρυγανιές ολικής, ½ φλιτζάνι δημητριακά ολικής , ½ φλιτζάνι μακαρόνια ολικής, ½ φλιτζάνι ρύζι αναποφλοίωτο , ½ φλιτζάνι πλιγούρι/στάρι/φαγόπυρο, ½ φλιτζάνι καλαμπόκι, ¼ φλιτζάνι βρώμης , ½ φλιτζάνι κινόα
Πατάτες	1 μικρή πατάτα , 1φλιτζάνι ψητές πατάτες , 4 κομμάτια πατάτες φούρνου, 1 φλιτζάνι τηγανητές πατάτες , ½ φλιτζάνι πουρές , 1 φλιτζάνι βραστές
Φρούτα	1 φλιτζάνι φράουλες ή 12 φράουλες, 1 φλιτζάνι κεράσια (12 κεράσια), 1 φλιτζάνι μούσμουλα ½ φλιτζάνι σταφύλια, ½ φλιτζάνι φυσικός χυμός, ή 1 φλιτζάνι πεπόνι/καρπούζι, 1 μικρή μπανάνα, 1 μεσαίο μήλο/αχλάδι/πορτοκάλι/ροδάκινο, 2 μανταρίνια, 2 κ.σ. σταφίδες, 4 βερίκοκα, 3 ξερά δαμάσκηνα/σύκα/βερίκοκα, 2 βανίλιες, 2 δαμάσκηνα, 2 σύκα, 2 ακτινίδια, ½ ρόδι, 3 φέτες ανανά, 1 φλιτζάνι blueberries/μύρτιλα, 1φλ. μούσμουλα , 3 χουρμάδες, 6 αποξηραμένες μπανάνες
Λαχανικά	1 φλιτζάνι ωμά λαχανικά, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα λαχανικά
Όσπρια	½ φλιτζάνι στραγγισμένα μαγειρεμένα όσπρια (π.χ. φάβα, γίγαντες, αρακάς, σόγια), 1 φλιτζάνι σούπα με φακές, ρεβίθια ή και φασολάδα, ½ φλιτζάνι γίγαντες
Ψάρια και	60 γρ. ψάρι ψητό/βραστό/τηγανιτό, θαλασσινά

θαλασσινά	
Πουλερικά	60 γρ. κοτόπουλο, γαλοπούλα, κιμάς
Κόκκινο κρέας	60 γρ. χοιρινό, μοσχάρι, αρνί, κουνέλι, κιμάς
Αλλαντικά	30 γρ. αλλαντικών όπως λουκάνικο, ζαμπόν, γαλοπούλα, καπνιστός Σολομός
Αυγά	1 αυγό
Ελαιόλαδο	Αριθμός γευμάτων όπου καταναλώνεται ελαιόλαδο
Γλυκά	8 μπισκότα πτι μπερ, 8 μπισκότα κανέλας GOODY'S, 4 μπισκότα digestive, 4 μπισκότα πολυδημητριακά, 3 γεμιστά μπισκότα ΒΙΟΛΑΝΤΑ, , 10 μπισκότα μιράντα, 1 κρουασάν , 1 σοκοφρέτα, 1/2 μπουγάτσα, 1 φέτα κέικ/βασιλόπιτα , 50 γρ. σοκολάτα, 3 κοκάκια , 3 κ.σ. μερέντα, 2 κ.σ. γλυκό κουταλιού, 1 γλυκιά κρέπα, 2 φλιτζάνια Κομπόστα, 4 σοκολατάκια, 4 λουκούμια, 60γρ χαλβά , 1 κεσεδάκι μουσταλευριά, 4 γεμιστά ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ, 1 μάφιν, 2 μελομακάρωνα, 1 τάρτα ή 2 μικρά ταρτάκια, ½ πάστα ή σοκολατίνα, 3 φέτες τσουρέκι , 1 κομμάτι μηλόπιτα, 1 κομμάτι κορμός, 2 μουστοκούλουρα, 1 κομμάτι γαλακτομπούρεκο , ½ τεμάχιο μιλφέιγ , 6 λουκουμάδες , 1 κουραμπιές, 50γρ παστέλι/μελεκούνι, 150γρ μους, 1 μεγάλη δίπλα ή 2 μικρές, , 10 κουφέτα, 2 φλιτζάνια ζελέ, 75γρ σοκολάτα ρόφημα σε σκόνη, 10 σοκολατένιες ελιές
Γλυκά με γάλα	2 παγωτίνια, 1 φλιτζάνι ή 2 μπάλες παγωτό, 1 κεσεδάκι κρέμα, 1 κομμάτι γαλατόπιτα, 1 κεσεδάκι ρυζόγαλο
Γλυκαντικά / γλυκές αλοιφές	1 κ.γ. μέλι ή μαρμελάδα ή ζάχαρη, 1κ.σ. σιρόπι
Τεχνητά γλυκαντικά	8 σταγόνες ή 1 κ.γ. στέβια
Αλμυρές αλοιφές	1 κ.γ. βούτυρο, 1 κ.γ. μαργαρίνη, ½ κ.σ. φιστικοβούτυρο, 1 κ.σ. σος, 1 κ.γ. μαγιονέζα, 1 κ.σ. κρέμα γάλακτος, 2 κ.γ. ταχίνι, 1 κ.σ. λευκή έτοιμη σάλτσα, 2 κ.σ. κόκκινη έτοιμη σάλτσα ή σπιτική, 2 κ.σ κέτσαπ, 2κ. σούπας μουστάρδα, 1 κ.γ. σάλτσα πέστο, 2κ.σ. ταραμοσαλάτα / σκορδαλιά / ρώσικη / μελιτζανοσαλάτα, 2κ.γ. ταχίνι με γεύσεις, 30γρ αβοκάντο, 2κ.σ. κρέμα για σαλάτα, 2κ.σ. σάλτσα λαχανικών, 2κ. σ. χούμους, 2κ.σ. χαβιάρι
Ελιές	10 μικρές ή 5 μεγάλες ή 7 μέτριες ελιές
Αναψυκτικά και χυμοί	1 φλιτζάνι αναψυκτικό, συσκευασμένος χυμός, παγωμένο τσάι, ενεργειακά ποτά, γκαζόζα
Αναψυκτικά με λίγες θερμίδες (Light)	1 φλιτζάνι light αναψυκτικά, ανθρακούχο νερό
Ροφήματα	1 φλιτζάνι καφές, τσάι, αφεψήματα, κακάο
Ξηροί καρποί	30 γρ. ξηροί καρποί, στραγάλια, σπόροι

Γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά	1 φλιτζάνι γάλα (0-2%), 1 φλιτζάνι ξινόγαλα/κεφίρ (0-2%), λευκό ή επιδόρπιο γιαουρτιού
Πλήρη γαλακτοκομικά	1 φλιτζάνι πλήρες γάλα , 1 κεσεδάκι πλήρες γιαούρτι, 9 κ.σ τζατζίκι, ½ φλιτζάνι γάλα εβαπορέ
Τυριά χαμηλά σε λιπαρά (<20%)	30 γρ. τυρί φέτα , ανθότυρο, μυζήθρα, κατίκι Δομοκού, κίτρινα τυριά με χαμηλά λιπαρά
Τυριά με πλήρη λιπαρά (>20%)	2 κ.σ τυροσαλάτα/τυροκαυτερή , 30 γρ. τυρί, γραβιέρα, κεφαλογραβιέρα, μετσοβόνη, μανούρι, γκούντα, ένταμ, ροκφόρ, κεφαλοτύρι, κασέρι, κατσικίσιο, μοτσαρέλα
Αλμυρά σνακ	1 μπολάκι πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν, νάτσος, αλμυρά κράκερ
Πρόχειρο φαγητό (junk food)	2 κομμάτια πίτσα ή 1 ατομική πίτσα, 1 τυρόπιτα, 1 τυλιχτό σουβλάκι ή 2 καλαμάκια, 1 μπέργκερ, 1 αλμυρή κρέπα
Αλκοόλ	1 ποτήρι κρασί , 1 κουτάκι μπύρα, 1 μερίδα ούισκι/βότκα , 60mL λικέρ/κονιάκ, μηλίτη (330mL)

- Άλλες αξιολογήσεις

Σε κάθε επίσκεψη καταγράφονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των εθελοντών , δηλαδή η ηλικία , το φύλο και τα έτη εκπαίδευσης. Πραγματοποιούνται ακόμα ανθρωπομετρήσεις και ακολούθως υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) τους. Το βάρος υπολογίζεται σε κιλά (kg) μετά από ζύγιση και το ύψος σε εκατοστά (cm) μετά από μέτρηση με αναστημόμετρο.

Τέλος εκτιμώνται ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του ύπνου καθώς και αντικειμενικές μετρήσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου για εκτίμηση της ποιότητας του και αξιολογούνται οι δραστηριότητες των εθελοντών στον ελεύθερο τους χρόνο καθώς και μεταβολές στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Ακόμα λαμβάνονται και εξετάσεις αίματος και δείγματα κοπράνων και γίνεται οσφυονωτιαία παρακέντηση. Αυτά τα δεδομένα όμως δε θα χρησιμοποιηθούν στην παρούσα μελέτη.

7. Στατιστική Ανάλυση

Για τους σκοπούς της ανάλυσης , οι διαφορές μεταξύ των ομάδων (CN, MCI) , δηλαδή οι ποσοτικές μεταβλητές : δείκτης μάζας σώματος (BMI) , χρόνια εκπαίδευσης, ενεργειακή πρόσληψη και ηλικία, ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας το <<t-test>> ενώ το φύλο αντιμετωπίστηκε ως ποιοτική διχότομη μεταβλητή χρησιμοποιώντας το <<Pearson χ²>>. Ακόμα έγινε ανάλυση t τεστ για ανεξάρτητα δείγματα , σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών καθώς και ομάδων τροφίμων. Υπολογίσθηκε έτσι η μέση τιμή και

η τυπική απόκλιση ξεχωριστά για κάθε συστατικό, καθώς και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

Ακολούθως, τα δεδομένα εξετάσθηκαν και με το μοντέλο της διωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης. Εξαρτημένη μεταβλητή θεωρήθηκε η εμφάνιση διάγνωσης ήπιας γνωστικής έκπτωσης (MCI) με τιμή (value) 0 για τους γνωστικά υγιείς και τιμή 1 για όσους εμφάνισαν MCI. Ως ανεξάρτητη μεταβλητή ορίστηκε αρχικά κάθε διαιτητικός παράγοντας (μακροθρεπτικά συστατικά, μικροθρεπτικά συστατικά, ομάδες τροφίμων) είτε ξεχωριστά (Μοντέλο 1 παλινδρόμησης) είτε σε συνδυασμό με τις μεταβλητές :ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη (Μοντέλο 2 παλινδρόμησης).

Τελος, τα θρεπτικά συστατικά (μακροθρεπτικά συστατικά, μικροθρεπτικά συστατικά, ομάδες τροφίμων) αναλύθηκαν ξεχωριστά ως ανεξάρτητες μεταβλητές με μοντέλο (1) γραμμικής παλινδρόμησης χωρίς συγχυτικούς παράγοντες και μοντέλο (2) γραμμικής παλινδρόμησης με τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν (ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, έτη εκπαίδευσης, ενεργειακή πρόσληψη) ενώ εξαρτημένη μεταβλητή ήταν το <<composite z score>>.

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε το $p < 0.05$ και χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό STATA.

8. Βιοηθική

Η έρευνα έγινε με βάση τις αρχές Βιοηθικής για ανθρώπους και ζώα, όπως ορίζει η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και η ελληνική νομοθεσία και τηρήθηκε η Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989). Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ενημερωθεί για τους σκοπούς της μελέτης και εγγράφως συναινέσει για την συμμετοχή τους σε αυτή. Δεν υπήρχε καμία σύγκρουση συμφερόντων κατά τη διεξαγωγή της έρευνας.

Ε. Αποτελέσματα

9.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

Στη μελέτη έλαβαν αρχικά μέρος 116 ασθενείς, από τους οποίους οι 82 ήταν γνωστικά υγιείς (CN), ενώ οι 34 ήταν στην ομάδα της ήπιας γνωστικής έκπτωσης (MCI).

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσων αφορά το ΔΜΣ ($p = 0,489$) και το φύλο ($p = 0,67$). Οι γνωστικά υγιείς έχουν δύο χρόνια στατιστικά σημαντικά παραπάνω έτη εκπαίδευσης ($p = 0,015$). Ακόμα βρέθηκε οριακά στατιστική διαφορά στην

ηλικία ($p = 0,068$) με τα άτομα τα οποία είχαν ήπια γνωσιακή έκπτωση να είναι ηλικιακά μεγαλύτερα. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

	CN (N = 82)	MCI (N =34)	P
Ηλικία (έτη) (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση)	63,5 $\pm$ 9,4	66,5 $\pm$ 7	0,068
Φύλο % (άνδρες / γυναίκες)	35,4 % / 64,6 %	38,2% / 61,8 %	0,67
Εκπαίδευση (έτη) (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση)	13,5 $\pm$ 4	11,6 $\pm$ 3,8	0,015
ΔΜΣ (kg/m ²) (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση)	27,2 $\pm$ 4,2	28 $\pm$ 5,1	0,489

CN : γνωστικά υγιείς, MCI : ήπια γνωστική έκπτωση

9.2 Αποτελέσματα ανάλυσης σε επίπεδο ενέργειας και θρεπτικών συστατικών

Οι γνωστικά υγιείς καταναλώνουν ημερησίως περίπου 1900 kcal, πρόσληψη η οποία είναι κατά 200kcal υψηλότερη από τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (οριακά στατιστική διαφορά, $p= 0,077$). Η επί τις εκατό (%) συνεισφορά των μακροθρεπτικών συστατικών στις δύο ομάδες δεν διέφερε , με περίπου το 44% να προέρχεται από λιπίδια, το 41% από υδατάνθρακες και το 15% από πρωτεΐνες. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στις υποκατηγορίες των λιπιδίων (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα).

Όταν αναλύθηκε η ημερήσια πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών σε γραμμάρια, βρέθηκε ότι οι γνωστικά υγιείς έχουν στατιστικά οριακά υψηλότερη πρόσληψη λιπιδίων ($p=0,071$) και πρωτεϊνών ($p = 0,052$) ημερησίως. Το ίδιο παρατηρήθηκε και στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα ($p=0,093$). Αναφορικά με την πρωτεϊνική πρόσληψη , υπολογισμένη ως γραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους (γρ/kg ΣΒ) δεν βρέθηκε κάποια διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Ακόμα, οι 2 ομάδες δεν διέφεραν στην πρόσληψη υδατανθράκων , διαιτητικών ινών και αλκοόλ. (Πίνακας 7)

Πίνακας 7 Ενεργειακή Πρόσληψη και Μακροθρεπτικά Συστατικά (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)

	CN	MCI	P
Ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα)	1889± 526	1687± 519	0,077
Πρωτεΐνες (γρ/ημέρα)	71,7 ± 23,1	62 ± 22,8	0,052
Πρωτεΐνες (γρ/kg ΣΒ)	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,115
Πρωτεΐνες (% ενεργειακής πρόσληψης)	15,3 ± 2,8	14,7 ± 2,8	0,508
Λιπίδια (γρ/ημέρα)	93,1± 32,1	81,1 ± 30	0,071
Λιπίδια (% ενεργειακής πρόσληψης)	44,0 ± 7,6	43,0 ± 6,4	0,471
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	25,7 ± 10,9	22,9 ± 9,7	0,194
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	12,1 ± 3,2	12,1 ± 2,8	0,912
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	45,9 ± 17,7	39,7 ± 16,7	0,093
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	21,8 ± 5,8	20,9 ± 4,3	0,355
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ)	15,1 ± 6,5	13,3 ± 7,3	0,262
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	7,1 ± 2,3	7,2 ± 3,4	0,843
Υδατάνθρακες (γρ/ημέρα)	193,9± 60,6	178,3 ± 61,4	0,237
Υδατάνθρακες (% ενεργειακής πρόσληψης)	41,5 ± 8,7	42,7 ± 8,2	0,376
Διαιτητικές ίνες (γρ/ημέρα)	19,9 ± 8,2	18,4 ± 11,6	0,513
Αλκοόλ (γρ/ημέρα)	3,7 ± 6,4	4,8 ± 11,5	0,612
Αλκοόλ (% ενεργειακής πρόσληψης)	1,2 ± 2	1,8 ± 4,4	0,499

CN : γνωστικά υγιείς, MCI : ήπια γνωστική έκπτωση

Περνώντας στα μικροθρεπτικά συστατικά, από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες , διαφορά παρατηρήθηκε μόνο στην πρόσληψη της βιταμίνης E, με τα γνωστικά υγιή άτομα να έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη από τα άτομα με γνωστική έκπτωση (p=0,005). Συνεχίζοντας με τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες , εξετάσθηκε η πρόσληψη θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, φυλλικού οξέος , κοβαλαμίνης και βιταμίνης C . Η ομάδα των γνωστικά υγιών

εμφάνισε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνη) και οριακά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C , ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις υπόλοιπες βιταμίνες. Τέλος από τα ιχνοστοιχεία εξετάσθηκε η πρόσληψη ασβεστίου, φωσφόρου και σιδήρου και δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. (Πίνακας 8)

Πίνακας 8 Μικροθρεπτικά Συστατικά (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)

	CN	MCI	P
Βιταμίνη Α (IU)	8174,6 ± 7235,7	6500,8 ± 5245,7	0,190
Βιταμίνη D (IU)	92,2 ± 69,4	71,1 ± 71,8	0,171
Βιταμίνη Ε (IU)	1,3 ± 2,6	0,4 ± 0,5	0,005
Βιταμίνη Κ (μg)	197 ± 234,6	197,6 ± 237,7	0,991
Θειαμίνη (mg)	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,130
Ριβοφλαβίνη (mg)	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,723
Φυλλικό οξύ (μg)	349,8 ± 143,6	320,1 ± 232,3	0,512
Βιταμίνη Β12 (μg)	4,1 ± 5,1	2,6 ± 2	0,029
Βιταμίνη C (mg)	101,2 ± 64,1	77,7 ± 62	0,085
Ασβέστιο (mg)	783,4 ± 318,4	738,3 ± 398,6	0,579
Φώσφορος (mg)	1142,5 ± 353,3	1039,1 ± 382,2	0,203
Σίδηρος (mg)	12,3 ± 4,5	10,9 ± 4,5	0,153

Σε επίπεδο ομάδων τροφίμων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη υποκατάστατων γάλακτος στην ομάδα των γνωστικά υγιών ($p = 0,031$) και οριακά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη κατά περίπου 2 μερίδων την εβδομάδα , κόκκινου κρέατος ($p=0,092$). Οριακά υψηλότερη ήταν και η ημερήσια πρόσληψη σε ελιές στην ομάδα των γνωστικά υγιών (0,084)(Πίνακας 9)

Πίνακας 9 : Ομάδες Τροφίμων (μέσος όρος +/- τυπικές αποκλίσεις)

Μερίδες / ημέρα	CN (Μέση τιμή ± SD)	MCI (Μέση τιμή ± SD)	P
Επεξεργασμένα δημητριακά	3,1 ± 2,3	2,7 ± 2,1	0,333
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1,6 ± 1,6	1,7 ± 2	0,845

Πατάτες	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,8	0,623
Λαχανικά	2,2 ± 1,4	1,8 ± 1,3	0,216
Φρούτα	1,8 ± 1,5	1,9 ± 2	0,795
Κόκκινο Κρέας	0,9 ± 1,0	0,6 ± 0,7	0,092
Κοτόπουλο	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,8	0,596
Ψάρι	0,5 ± 0,9	0,5 ± 0,8	0,681
Αλλαντικά	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,715
Αυγά	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,4	0,316
Όσπρια	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,6	0,413
Γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά	0,3 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,169
Γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,7	0,234
Υποκατάστατα γάλακτος	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,031
Τυρί με πλήρη λιπαρά	0,5 ± 0,7	0,8 ± 1,1	0,180
Τυρί με χαμηλά λιπαρά	0,6 ± 1	0,7 ± 0,9	0,296
Ελιές	0,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,084
Ξηροί καρποί	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,8	0,506
Γλυκά	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,6	0,584
Γλυκαντικά	1,3 ± 10,2	0,3 ± 0,6	0,380
Γλυκά με βάση το γάλα	0,9 ± 0,4	0,2 ± 0,7	0,484
Αλμυρές αλοιφές και σοσ	0,8 ± 1,2	0,8 ± 0,8	0,689
Γλυκές αλοιφές (μαρμελάδα, μερέντα)	1,1 ± 1,1	1,4 ± 1,8	0,516
Ροφήματα (τσάι, καφές)	2 ± 1,2	1,9 ± 1,2	0,739
Αναψυκτικά-χυμοί	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,698
Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη (zero)	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,875
Αλκοολούχα ποτά	0,4 ± 0,7	0,0 ± 0,0	0,646
Ποτά χωρίς αλκοόλ	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,02	0,325

CN : γνωστικά υγιείς, MCI : ήπια γνωστική έκπτωση

Σύμφωνα με το μοντέλο διωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε ότι όσοι καταναλώνουν περισσότερα λιπίδια έχουν οριακά στατιστικά μικρότερη πιθανότητα να ανήκουν στην κατηγορία ήπιας γνωστικής έκπτωσης, σχέση η οποία χάθηκε μετά την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων. Το ίδιο ακριβώς φαινόμενο παρατηρήθηκε και με την

πρόσληψη πρωτεϊνών. Δεν βρέθηκε κάποια σχέση με τα υπόλοιπα μακροθρεπτικά συστατικά και την ύπαρξη γνωστικής έκπτωσης, ούτε όταν μελετήθηκαν ως προς την ποσοστιαία συνεισφορά τους στην εργειακή πρόσληψη ούτε όταν μελετήθηκαν ως γραμμάρια. (Πίνακας 10) Επίσης η πρόσληψη βιταμίνης Ε βρέθηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI ($p=0,044$), ενώ η βιταμίνη C παρουσιάζει οριακά στατιστική μείωση της προαναφερθείσας σχέσης. Οι σχέσεις αυτές δε διατηρήθηκαν μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ακόμα δεν βρέθηκαν σημαντικά αποτελέσματα στην ανάλυση για τις υπόλοιπες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία που μελετήθηκαν. (Πίνακας 11) Τέλος, δε βρέθηκε καμία σχέση στις ομάδες τροφίμων. Αξίζει να σημειωθεί όμως, ότι όταν έγινε προσθήκη συγχυτικών παραγόντων, παρατηρήθηκε πως σε 2 ομάδες τροφίμων, των γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά και των τυριών πλήρη σε λιπαρά, αυξανόταν στατιστικά σημαντικά η πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI. Συγκεκριμένα, η πιθανότητα αυξανόταν κατά 2.9 ($p=0,030$) και κατά 3.3 ($p=0,002$) για τις 2 ομάδες αντίστοιχα. (Πίνακας 12)

Πίνακας 10 : Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μακροθρεπτικά συστατικά

		Σχετικός Λόγος	P
Πρωτεΐνες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,980	0,055
	Μοντέλο 2	0,979	0,336
Πρωτεΐνες (γρ/kg ΣΒ)	Μοντέλο 1	0,278	0,121
	Μοντέλο 2	0,403	0,593
Πρωτεΐνες (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,930	0,364
	Μοντέλο 2	0,878	0,206
Λιπίδια (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,987	0,08
	Μοντέλο 2	0,990	0,523
Λιπίδια (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,980	0,496
	Μοντέλο 2	0,976	0,473
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,973	0,213

	Μοντέλο 2	1,009	0,798
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	1,008	0,916
	Μοντέλο 2	1,02	0,812
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,978	0,102
	Μοντέλο 2	0,980	0,372
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,967	0,405
	Μοντέλο 2	0,946	0,242
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,959	0,237
	Μοντέλο 2	1,010	0,826
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	1,019	0,814
	Μοντέλο 2	1,056	0,527
Υδατάνθρακες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,995	0,232
	Μοντέλο 2	1,005	0,459
Υδατάνθρακες (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	1,016	0,515
	Μοντέλο 2	1,026	0,392
Διαιτητικές ίνες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,611	0,342
	Μοντέλο 2	1,026	0,371
Αλκοόλ (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	1,016	0,527
	Μοντέλο 2	1,023	0,489
Αλκοόλ (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	1,064	0,378
	Μοντέλο 2	1,076	0,412

Μοντέλο 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Μοντέλο 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

Πίνακας 11 : Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μικροθρεπτικά συστατικά

		Σχετικός Λόγος	P
Βιταμίνη Α (IU)	Μοντέλο 1	1,000	0,253
	Μοντέλο 2	1,000	0,822

Βιταμίνη D (IU)	Μοντέλο 1	0,995	0,165
	Μοντέλο 2	0,998	0,655
Βιταμίνη E (IU)	Μοντέλο 1	0,462	0,044
	Μοντέλο 2	0,586	0,135
Βιταμίνη K (μcɡ)	Μοντέλο 1	1,000	0,990
	Μοντέλο 2	1,000	0,829
Θειαμίνη (mg)	Μοντέλο 1	0,501	0,166
	Μοντέλο 2	0,602	0,486
Ριβοφλαβίνη (mg)	Μοντέλο 1	0,869	0,714
	Μοντέλο 2	1,476	0,494
Φυλλικό οξύ (μɡ)	Μοντέλο 1	0,999	0,427
	Μοντέλο 2	1,001	0,667
Βιταμίνη B12 (μɡ)	Μοντέλο 1	0,814	0,103
	Μοντέλο 2	0,925	0,429
Βιταμίνη C (mg)	Μοντέλο 1	0,993	0,091
	Μοντέλο 2	0,419	0,996
Ασβέστιο (mg)	Μοντέλο 1	1,000	0,538
	Μοντέλο 2	1,001	0,181
Φώσφορος (mg)	Μοντέλο 1	0,999	0,186
	Μοντέλο 2	1,001	0,313
Σίδηρος (mg)	Μοντέλο 1	0,926	0,153
	Μοντέλο 2	0,987	0,871

Μοντέλο 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Μοντέλο 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

Πίνακας 12 : Αποτελέσματα - Διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές κάθε μία από τις ομάδες τροφίμων

Μερίδες / ημέρα		Σχετικός Λόγος	P
Επεξεργασμένα δημητριακά	Μοντέλο 1	0,906	0,342
	Μοντέλο 2	0,856	0,270
Μη επεξεργασμένα	Μοντέλο 1	1,028	0,825

δημητριακά	Μοντέλο 2	1,178	0,244
Πατάτες	Μοντέλο 1	0,837	0,588
	Μοντέλο 2	0,980	0,961
Λαχανικά	Μοντέλο 1	0,816	0,228
	Μοντέλο 2	0,733	0,174
Φρούτα	Μοντέλο 1	1,038	0,768
	Μοντέλο 2	1,189	0,224
Κόκκινο Κρέας	Μοντέλο 1	0,655	0,146
	Μοντέλο 2	0,721	0,326
Κοτόπουλο	Μοντέλο 1	0,769	0,534
	Μοντέλο 2	0,372	0,165
Ψάρι	Μοντέλο 1	0,905	0,698
	Μοντέλο 2	0,863	0,647
Αλλαντικά	Μοντέλο 1	0,868	0,728
	Μοντέλο 2	1,101	0,837
Αυγά	Μοντέλο 1	1,680	0,320
	Μοντέλο 2	1,919	0,279
Όσπρια	Μοντέλο 1	0,556	0,341
	Μοντέλο 2	0,772	0,685
Γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά	Μοντέλο 1	0,503	0,242
	Μοντέλο 2	0,249	0,128
Γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά	Μοντέλο 1	1,793	0,156
	Μοντέλο 2	2,978	0,030
Υποκατάστατα γάλακτος	Μοντέλο 1	0,000	0,992
	Μοντέλο 2	0,000	0,992
Τυρί με πλήρη λιπαρά	Μοντέλο 1	1,484	0,106
	Μοντέλο 2	3,347	0,002
Τυρί με χαμηλά λιπαρά	Μοντέλο 1	0,782	0,320
	Μοντέλο 2	0,942	0,826
Ελιές	Μοντέλο 1	0,011	0,210
	Μοντέλο 2	0,002	0,191
Ξηροί καρποί	Μοντέλο 1	0,828	0,524

	Μοντέλο 2	1,007	0,983
Γλυκά	Μοντέλο 1	0,807	0,582
	Μοντέλο 2	1,454	0,401
Γλυκαντικά	Μοντέλο 1	0,972	0,646
	Μοντέλο 2	0,975	0,693
Γλυκά με βάση το γάλα	Μοντέλο 1	1,415	0,392
	Μοντέλο 2	0,430	0,514
Αλμυρές αλοιφές και σοσ	Μοντέλο 1	0,929	0,732
	Μοντέλο 2	0,908	0,741
Γλυκές αλοιφές (μαρμελάδα, μερέντα)	Μοντέλο 1	1,129	0,431
	Μοντέλο 2	1,136	0,457
Ροφήματα (τσάι, καφές)	Μοντέλο 1	0,941	0,735
	Μοντέλο 2	0,926	0,715
Αναψυκτικά-χυμοί	Μοντέλο 1	1,479	0,684
	Μοντέλο 2	1,675	0,641
Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη (zero)	Μοντέλο 1	1,186	0,875
	Μοντέλο 2	2,708	0,390
Αλκοολούχα ποτά	Μοντέλο 1	1,138	0,563
	Μοντέλο 2	1,106	0,716
Ποτά χωρίς αλκοόλ	Μοντέλο 1	4,033	1,000
	Μοντέλο 2	3,833	1,000

Model 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Model 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

Στο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τις γνωστικές ικανότητες των εθελοντών, όπως εκτιμήθηκαν από το <<composite z score>>, φάνηκε στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ λιπιδίων και γνωσιακής κατάστασης ($p = 0,029$). Ειδικότερα, κάθε γραμμάριο λίπους φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα οι εθελοντές να έχουν παραπάνω σκορ κατά 0.05. Η σχέση αυτή διατηρήθηκε και με την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων, ενώ στατιστικά σημαντική θετική σχέση βρέθηκε και μεταξύ ποσοστιαίας πρόσληψης λίπους και γνωσιακής κατάστασης ακόμη και μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Από τις υποκατηγορίες λιπιδίων , φάνηκε στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και γνωσιακής κατάστασης εθελοντών, η οποία παρέμεινε και μετά την προσθήκη συγχυτικών

παραγόντων ενώ η ποσοστιαία πρόσληψη τους εμφανίζει οριακά στατιστικά θετική σχέση. Τάση για θετική σχέση παρουσίασαν και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Όταν όμως εξετάσθηκε η ποσοστιαία πρόσληψη τους, διατήρησαν αυτήν την οριακά στατιστική σχέση μόνο με συνυπολογισμό των συγχυτικών παραγόντων. Από τους υδατάνθρακες βρέθηκε μία οριακά στατιστικά αρνητική σχέση με τη γνωσιακή κατάσταση των εθελοντών, σε επίπεδο γραμμαρίων ή και ποσοστιαίας πρόσληψης, όμως μόνο μετά την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων. Οριακά αρνητική σχέση με γνωσιακή κατάσταση εμφάνισε και η βιταμίνη C και τα φρούτα, αλλά μόνο όταν ελέγχθηκαν με συγχυτικούς παράγοντες. Ακόμα, μόνο όταν προστέθηκαν συγχυτικοί παράγοντες βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση της συνολικής γνωστικής ικανότητας με την πρόσληψη γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά και τυριού με πλήρη λιπαρά. Δε βρέθηκαν άλλα σημαντικά αποτελέσματα σε επίπεδο μακροθρεπτικών ή μικροθρεπτικών συστατικών και ομάδων τροφίμων.

Πίνακας 13 : Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μακροθρεπτικά συστατικά

		Βήτα	P
Πρωτεΐνες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,003	0,310
	Μοντέλο 2	-0,004	0,506
Πρωτεΐνες (γρ/kg ΣΒ)	Μοντέλο 1	0,165	0,419
	Μοντέλο 2	-0,199	0,628
Πρωτεΐνες (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,000	0,994
	Μοντέλο 2	-0,006	0,834
Λιπίδια (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,005	0,029
	Μοντέλο 2	0,011	0,015
Λιπίδια (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,020	0,032
	Μοντέλο 2	0,023	0,016
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,009	0,152
	Μοντέλο 2	0,006	0,595
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,02	0,373
	Μοντέλο 2	0,017	0,467
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,007	0,069

	Μοντέλο 2	0,011	0,083
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,015	0,233
	Μοντέλο 2	0,022	0,092
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,025	0,011
	Μοντέλο 2	0,026	0,041
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	0,047	0,068
	Μοντέλο 2	0,042	0,096
Υδατάνθρακες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	3,322	0,977
	Μοντέλο 2	-0,003	0,055
Υδατάνθρακες (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	-0,013	0,119
	Μοντέλο 2	-0,016	0,054
Διαιτητικές ίνες (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	0,006	0,390
	Μοντέλο 2	-0,003	0,751
Αλκοόλ (γρ/ημέρα)	Μοντέλο 1	-0,003	0,727
	Μοντέλο 2	3,885	0,997
Αλκοόλ (% ενεργειακής πρόσληψης)	Μοντέλο 1	-0,017	0,467
	Μοντέλο 2	-0,008	0,757

Μοντέλο 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Μοντέλο 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

Πίνακας 14 : Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές καθένα από τα μικροθρεπτικά συστατικά

		Βήτα	P
Βιταμίνη Α (IU)	Μοντέλο 1	5,248	0,650
	Μοντέλο 2	-	0,529
Βιταμίνη D (IU)	Μοντέλο 1	0,001	0,397
	Μοντέλο 2	0,000	0,859
Βιταμίνη Ε (IU)	Μοντέλο 1	0,045	0,132
	Μοντέλο 2	0,028	0,369
Βιταμίνη Κ (μcg)	Μοντέλο 1	0,000	0,574

	Μοντέλο 2	0,000	0,291
Θειαμίνη (mg)	Μοντέλο 1	-0,081	0,572
	Μοντέλο 2	-0,328	0,118
Ριβοφλαβίνη (mg)	Μοντέλο 1	0,040	0,745
	Μοντέλο 2	-0,098	0,554
Φυλλικό οξύ (μg)	Μοντέλο 1	-	0,880
	Μοντέλο 2	0,000	0,351
Βιταμίνη B12 (μg)	Μοντέλο 1	0,024	0,175
	Μοντέλο 2	0,010	0,578
Βιταμίνη C (mg)	Μοντέλο 1	-0,001	0,561
	Μοντέλο 2	-0,002	0,097
Ασβέστιο (mg)	Μοντέλο 1	-	0,776
	Μοντέλο 2	0,000	0,085
Φώσφορος (mg)	Μοντέλο 1	0,000	0,366
	Μοντέλο 2	0,000	0,209
Σίδηρος (mg)	Μοντέλο 1	0,018	0,239
	Μοντέλο 2	0,009	0,691

Μοντέλο 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Μοντέλο 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

Πίνακας 15 : Αποτελέσματα - Γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την ύπαρξη ήπιας γνωστικής έκπτωσης ή γνωστικής υγείας και ανεξάρτητες μεταβλητές κάθε μία από τις ομάδες τροφίμων

Μερίδες / ημέρα		Βήτα	P
Επεξεργασμένα δημητριακά	Μοντέλο 1	0,001	0,984
	Μοντέλο 2	0,023	0,555
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Μοντέλο 1	0,005	0,906
	Μοντέλο 2	-0,046	0,270
Πατάτες	Μοντέλο 1	0,010	0,922
	Μοντέλο 2	-0,033	0,762
Λαχανικά	Μοντέλο 1	0,014	0,766
	Μοντέλο 2	-0,012	0,823

Φρούτα	Μοντέλο 1	-0,052	0,206
	Μοντέλο 2	-0,080	0,057
Κόκκινο Κρέας	Μοντέλο 1	0,068	0,347
	Μοντέλο 2	0,032	0,672
Κοτόπουλο	Μοντέλο 1	0,043	0,711
	Μοντέλο 2	0,207	0,174
Ψάρι	Μοντέλο 1	-0,018	0,815
	Μοντέλο 2	-0,075	0,360
Αλλαντικά	Μοντέλο 1	0,082	0,509
	Μοντέλο 2	0,055	0,672
Αυγά	Μοντέλο 1	-0,034	0,846
	Μοντέλο 2	-0,052	0,775
Όσπρια	Μοντέλο 1	0,189	0,238
	Μοντέλο 2	0,082	0,603
Γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά	Μοντέλο 1	0,215	0,147
	Μοντέλο 2	0,210	0,181
Γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά	Μοντέλο 1	-0,232	0,105
	Μοντέλο 2	-0,336	0,024
Υποκατάστατα γάλακτος	Μοντέλο 1	0,426	0,142
	Μοντέλο 2	0,237	0,424
Τυρί με πλήρη λιπαρά	Μοντέλο 1	-0,075	0,362
	Μοντέλο 2	-0,199	0,038
Τυρί με χαμηλά λιπαρά	Μοντέλο 1	0,058	0,423
	Μοντέλο 2	0,024	0,740
Ελιές	Μοντέλο 1	0,147	0,532
	Μοντέλο 2	0,339	0,155
Ξηροί καρποί	Μοντέλο 1	0,113	0,177
	Μοντέλο 2	0,075	0,359
Γλυκά	Μοντέλο 1	0,028	0,817
	Μοντέλο 2	-0,080	0,529
Γλυκαντικά	Μοντέλο 1	0,000	0,971

	Μοντέλο 2	-0,001	0,931
Γλυκά με βάση το γάλα	Μοντέλο 1	-0,083	0,544
	Μοντέλο 2	-0,042	0,847
Αλμυρές αλοιφές και σος	Μοντέλο 1	0,100	0,122
	Μοντέλο 2	0,101	0,136
Γλυκές αλοιφές (μαρμελάδα, μερέντα)	Μοντέλο 1	-0,063	0,214
	Μοντέλο 2	-0,061	0,232
Ροφήματα (τσάι, καφές)	Μοντέλο 1	0,014	0,805
	Μοντέλο 2	0,015	0,796
Αναψυκτικά-χυμοί	Μοντέλο 1	-0,307	0,332
	Μοντέλο 2	-0,490	0,126
Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη (zero)	Μοντέλο 1	0,319	0,364
	Μοντέλο 2	0,111	0,750
Αλκοολούχα ποτά	Μοντέλο 1	-0,026	0,727
	Μοντέλο 2	0,010	0,909
Ποτά χωρίς αλκοόλ	Μοντέλο 1	-4,090	0,596
	Μοντέλο 2	-3,283	0,666

Μοντέλο 1 : χωρίς συγχυτικούς παράγοντες

Μοντέλο 2 : συμπεριλαμβάνει ηλικία , φύλο, εκπαίδευση, ΔΜΣ, ενεργειακή πρόσληψη

ΣΤ. Συζήτηση

10.1 Μακροθρεπτικά Συστατικά

Ξεκινώντας με τις πρωτεΐνες , στην παρούσα ανάλυση βρήκαμε ότι οι γνωστικά υγιείς έχουν στατιστικά οριακά υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών ημερησίως. Ακόμα όσοι καταναλώνουν περισσότερες πρωτεΐνες έχουν οριακά στατιστικά μικρότερη πιθανότητα να ανήκουν στην κατηγορία ήπιας γνωστικής έκπτωσης, αν και η σχέση αυτή χάθηκε μετά την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων. Δεν έχει αποδειχθεί ακόμα στη βιβλιογραφία σαφώς η σχέση των πρωτεϊνών με την ήπια γνωστική έκπτωση , όπως φάνηκε και στη μεταανάλυση των (Coelho-Junior et al., 2021) , όπως δεν έχει σχετισθεί και με τη νόσο του AD , όπως φάνηκε και στην μεταανάλυση των (Doorduijn et al., 2019). Αυτό επιβεβαιώνεται και στη δική μας μελέτη , όπου δεν αποδείχτηκε σημαντική σχέση παρά μόνο οριακά σημαντικά αποτελέσματα , ενώ χρειάζονται περισσότερες μελέτες στην κατεύθυνση της ήπιας γνωστικής εξασθένησης ώστε

να αποσαφινιστεί η σχέση με τις πρωτεΐνες. Στην ανάλυση μας δε βρέθηκε και κάποια σχέση με τις γνωστικές ικανότητες των εθελοντών, σε αντίθεση με τη συγχρονική μελέτη των (Li et al., 2020) όπου αξιολογήθηκαν ενήλικες άνω των 60 ετών με το <<composite z score>>, όπως στη δική μας και βρέθηκε θετική σχέση με την πρόσληψη πρωτεΐνης. Η σχέση αυτή όμως δε διατηρήθηκε όταν η πρόσληψη της πρωτεΐνης προέρχονταν από τα γαλακτοκομικά και επιβεβαιώνει την ανάγκη για περισσότερες μελέτες που να αξιολογούν τη συνολική πρόσληψη και τις υποκατηγορίες πρωτεϊνών και τη γνωσιακή έκπτωση ώστε να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα.

Όπως προαναφέρθηκε, το μεγαλύτερο κομμάτι της βιβλιογραφίας αφορά τα λιπαρά οξέα. Έτσι και στη δική μας ανάλυση, αρκετά από τα αποτελέσματα αφορούν τα λιπαρά οξέα. Βρέθηκε ότι οι γνωστικά υγιείς έχουν στατιστικά οριακά υψηλότερη πρόσληψη λιπιδίων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων. Ακόμα όσοι καταναλώνουν περισσότερα λιπίδια έχουν οριακά στατιστικά μικρότερη πιθανότητα να ανήκουν στην κατηγορία ήπιας γνωστικής έκπτωσης, σχέση η οποία όμως χάθηκε μετά την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων. Φάνηκε επίσης στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ ποσοστιαίας ή αξιολογημένης σε γραμμάρια, πρόσληψης λιπιδίων και γνωσιακής κατάστασης. Παρόμοια αποτελέσματα εφάνισαν και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, σε επίπεδο όμως ποσοστιαίας πρόσληψης τα αποτελέσματα ήταν οριακά σημαντικά. Ακόμα οριακά σημαντική ήταν και η θετική σχέση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, που βέβαια σε επίπεδο ποσοστιαίας πρόσληψης διατηρήθηκε μόνο με συνυπολογισμό των συγχυτικών παραγόντων.

Ξεκινώντας με τη συνολική πρόσληψη λιπαρών οξέων, η μεταανάλυση των (Ruan et al., 2017) δε βρήκε σχέση με τον κίνδυνο για νόσο AD, όπως σχέση δεν ανέδειξε ούτε η μεταανάλυση των (Cao et al., 2019). Όμοια στη μεταανάλυση των (Zhu et al., 2021) δεν βρέθηκε σημαντική σχέση με την συνολική πρόσληψη λιπών και σχετικού κινδύνου για ήπια γνωστική έκπτωση. Και στη δική μας ανάλυση δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ πρόσληψης λιπαρών οξέων και πιθανότητας τον εθελοντών να ανήκουν στην ομάδα ήπιας γνωστικής έκπτωσης, παρά μόνο τάση για σχέση. Βρήκαμε όμως στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ πρόσληψης λιπιδίων και γνωσιακής κατάστασης. Ο ακριβής ρόλος των λιπαρών οξέων μένει να αποδειχθεί.

Από τις υποκατηγορίες των λιπαρών οξέων, το μεγαλύτερο κομμάτι της βιβλιογραφίας αφορά τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και πιο ειδικά τα $\omega 3$ PUFA. Από τις διαθέσιμες μεταanalύσεις που έχουμε, οι (Mazereeuw et al., 2012) και οι (Forbes et al, 2015) δεν απέδειξαν ότι τα $\omega 3$

πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βοηθούν τους ασθενείς με νόσο AD στις γνωστικές δοκιμασίες που υποβλήθηκαν, ενώ η μεταανάλυση των (Zhang Xiao-Wei et al, 2015) ανέφεραν κάποιες θετικές επιδράσεις των συμπληρωμάτων, κυρίως όμως σε ηλικίες άνω των 70 ετών και όχι στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Ακόμα σε μία μεταανάλυση των (Zhang Yu et al, 2015) έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης MCI ήταν 0.71 για μία αύξηση της πρόσληψης κατά 8g/ ημέρα PUFA, ενώ στη μεταανάλυση των (Zhu et al., 2021) βρέθηκε από τις υποκατηγορίες λιπαρών οξέων, μόνο για τα ω3 Pufa συσχέτιση με εμφάνιση MCI . Αντίθετα στη μεταανάλυση των (Brainard J et al., 2020) φαίνονται ασαφή τα αποτελέσματα γενικά των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, με πολύ μικρές ίσως επιδράσεις από τα ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Έτσι και στη δική μας μελέτη δε βρέθηκε κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα για την πιθανότητα να είναι στην ομάδα των MCI, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία όπως φαίνεται δεν είναι ξεκάθαρα . Στη μεταανάλυση των (Alex et al., 2020) που αφορά ασθενείς χωρίς γνωσιακές διαταραχές ή με MCI , τα αποτελέσματα της χρήσης ω3 συμπληρωμάτων από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν επίδραση στη συνολική γνωστική λειτουργία παρά μόνο ένα μικρό όφελος, όσον αφορά τη μνήμη. Και στη δική μας μελέτη, σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα για τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα , όταν αξιολογήθηκαν για τις επιδράσεις τους στις γνωσιακές λειτουργίες των εθελοντών. Φαίνεται ότι υπάρχει επίδραση των πολυακόρεστων σε γνωσιακές λειτουργίες, ο ακριβής όμως ρόλος τους μένει να αποδειχθεί.

Στη μεταανάλυση των (Ruan et al., 2017) δε βρέθηκε σχέση μεταξύ πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και κινδύνου νόσου Alzheimer ή άνοιας, ενώ ούτε στη μεταανάλυση των (Zhu et al., 2021) βρέθηκε σχέση μεταξύ πρόσληψης MUFA και ήπιας γνωστικής έκπτωσης . Έτσι και στη δική μας μελέτη βρέθηκε ότι οι γνωστικά υγιείς έχουν στατιστικά οριακά υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, χωρίς όμως να βρούμε κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα για την πιθανότητα οι εθελοντές να ανήκουν στην ομάδα των MCI. Για τις επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες, στην προοπτική μελέτη των (Navgi et al., 2011) τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σχετίστηκαν με χαμηλότερη συνολική γνωστική έκπτωση. Όμοια στην προοπτική μελέτη των (Okereke et al., 2012) που αφορούσε γυναίκες άνω των 65 ετών , τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σχετίστηκαν με θετικές επιδράσεις στις γνωσιακές λειτουργίες. Και στη δική μας ανάλυση ήταν οριακά σημαντική μία θετική σχέση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων με τις γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών, αλλά ενδεχομένως χρειάζεται μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών , ώστε να επιβεβαιωθεί.

Τέλος , όσον αφορά τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, στη μεταανάλυση του (Cao et al., 2019) φάνηκε ότι σχετίστηκαν με αύξηση κινδύνου εμφάνισης για ήπια γνωστική έκπτωση. Αντίθετα δε βρήκαμε κάποια σημαντικό αποτέλεσμα στη δική μας ανάλυση. Στην προοπτική μελέτη των (Eskelinen et al., 2008) και στη συγχρονική μελέτη των (Gibson et al., 2013) τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σχετίστηκαν με χειρότερα αποτελέσματα σε γνωσιακές λειτουργίες, ενώ εμείς δεν αποδείξαμε κάποια επίδραση. Όμως οι μελέτες αυτές αφορούν ηλιακές ομάδες άνω των 65 ή κάτω των 45 ετών , αντίστοιχα, ενώ υπάρχει ένα κενό στη βιβλιογραφία στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Ακόμα στη συγχρονική μελέτη των (Matura et al., 2021), ένας υψηλός λόγος SFA : PUFA σχετίστηκε με χειρότερα αποτελέσματα σε λεκτικές γνωστικές δοκιμασίες.

Από τους υδατάνθρακες δε βρήκαμε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στη μελέτη μας , παρά μόνο μία οριακά στατιστικά αρνητική σχέση με τη γνωσιακή κατάσταση των εθελοντών, σε επίπεδο γραμμαρίων ή και ποσοστιαίας πρόσληψης, όμως μόνο μετά την προσθήκη συγχυτικών παραγόντων. Από τις διαθέσιμες συγχρονικές μελέτες στη βιβλιογραφία , σχέση μεταξύ εκδήλωσης MCI και πρόσληψης υδατανθράκων δεν απέδειξαν ούτε οι (Doorduijn et al., 2020) , οι οποίοι εξέτασαν εθελοντές γνωστικά υγιείς ή και με MCI ή άνοια. Αντίθετα οι (Ding et al., 2018) , όπου συμμετείχαν ενήλικες κάτω των 65 ετών με MCI, ή με φυσιολογική γνωστική λειτουργία , έδειξαν ότι η αυξημένη ποσοστιαία πρόσληψη υδατανθράκων σχετίστηκε με μειωμένη συχνότητα MCI. Όσον αφορά τα δεδομένα από προοπτικές μελέτες με διαφορετικό σχεδιασμό, η μελέτη των (Roberts et al., 2012) έδειξε ότι ο κίνδυνος για MCI ή άνοια ήταν αυξημένος σε ασθενείς με υψηλή ποσοστιαία πρόσληψη υδατανθράκων ,αλλά αφορά δείγμα μεγαλύτερης ηλικίας από αυτό που μελετήσαμε. Στην προοπτική μελέτη των (Leng et al., 2019) , οι υδατάνθρακες , με εξαίρεση τη ζάχαρη, δε σχετίστηκαν με γρηγορότερη γνωστική έκπτωση ή αύξηση κινδύνου για MCI, όπως φάνηκε και στη δική μας μελέτη. Ακόμα, στην προοπτική μελέτη των (Gentreau et al., 2020) , η υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων συσχετίστηκε με μακροπρόθεσμο κίνδυνο άνοιας σε φορείς APOE-ε4 , αλλά η κατανάλωση τους φαίνεται να προάγει τη βραχυπρόθεσμη γνωστική απόδοση, ενώ αντίθετα εμείς δείξαμε τάση επιδείνωσης σε γνωστικές δοκιμασίες. Στη συγχρονική μελέτη των (Ye et al., 2011) η ζάχαρη σχετίστηκε με χειρότερη απόδοση σε γνωστικές δοκιμασίες. Όμοια, στην προοπτική μελέτη των (Simeon et al., 2015) , το γλυκαιμικό φορτίο σχετίστηκε αρνητικά με τις γνωστικές δοκιμασίες, όπως και στη δική μας μελέτη , όπου βρέθηκε μια οριακά σημαντική αρνητική σχέση. Τελικά τα δεδομένα για τους υδατάνθρακες είναι διφορούμενα, με μια πιθανή αρνητική σχέση σε κάποιες μελέτες , που μένει όμως να τεκμηριωθεί.

Οι μελέτες που αφορούν τις διαιτητικές ίνες είναι αρκετά περιορισμένες στη βιβλιογραφία. Στην προοπτική μελέτη των (Vercambre et al., 2009) οι πιθανότητες γνωστικής έκπτωσης αυξήθηκαν σημαντικά με τη μείωση της πρόσληψης διαλυτών διαιτητικών ινών, αφορούσε όμως ηλικιωμένες γυναίκες. Στην προοπτική μελέτη των (Malte et al., 2019) το ψωμί με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες σχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικές λειτουργίες. Στη δική μας ανάλυση δε βρέθηκε σχέση ούτε για την πιθανότητα να είναι οι εθελοντές στην ομάδα της γνωστικής έκπτωσης, ούτε στα αποτελέσματα τους σε γνωστικές δοκιμασίες, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αφορούν συγκεκριμένα τις διαιτητικές ίνες ώστε να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα.

10.2 Μικροθρεπτικά Συστατικά

Περνώντας στα μικροθρεπτικά συστατικά, από τις λιποδιαλυτές βιταμίνες , διαφορά παρατηρήθηκε μόνο στην πρόσληψη της βιταμίνης E, με τα γνωστικά υγιή άτομα . Φάνηκε ότι οι γνωστικά υγιείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη από την ομάδα των ατόμων με γνωστική έκπτωση . Συνεχίζοντας με τις υδατοδιαλυτές βιταμίνες , η ομάδα των γνωστικά υγιών εμφάνισε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης B12 (κοβαλαμίνη) και οριακά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C , ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις υπόλοιπες βιταμίνες. Τέλος από τα ιχνοστοιχεία δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Επίσης η πρόσληψη βιταμίνης E βρέθηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI, ενώ η βιταμίνη C παρουσιάζει οριακά στατιστική μείωση της προαναφερθείσας σχέσης. Οι σχέσεις αυτές δε διατηρήθηκαν μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ακόμα δεν βρέθηκαν σημαντικά αποτελέσματα στην ανάλυση για τις υπόλοιπες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία που μελετήθηκαν. Όσον αφορά τη γνωστική κατάσταση των εθελοντών, οριακά αρνητική σχέση εμφάνισε η βιταμίνη C, αλλά μόνο όταν ελέγχθηκε με συγχυτικούς παράγοντες.

Από τις διαθέσιμες παρεμβάσεις που έχουμε για τη βιταμίνη E , οι (Petersen et al, 2005) δεν κατάφεραν να αποδείξουν σχέση μεταξύ συμπληρωμάτων και νόσου AD, δεν εξέτασαν όμως ξεχωριστά την ήπια γνωστική έκπτωση. Οι υπόλοιπες παρεμβάσεις που διαθέτουμε είναι σε συνδυασμό με άλλα μικροθρεπτικά συστατικά. Οι (Alavi Naeini et al., 2013) εξέτασαν στην παρέμβαση τους τη χορήγηση βιταμίνης C και βιταμίνης E ή εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ήπια γνωστική έκπτωση, αλλά τελικά τα MMSE σκορ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες. Και στη δική μας μελέτη , δεν αποδείξαμε σχέση της βιταμίνης E ή C με τις

γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών. Και οι (Power et al., 2020), εκτίμησαν τη χορήγηση βιταμίνης E σε συνδυασμό με καροτενοειδή και ω3 και βρήκαν τάση βελτίωσης επεισοδιακής μνήμης και συνολικής γνωστικής ικανότητας, ενώ στη δική μας ανάλυση δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση όταν ελέγξαμε για τις επιδράσεις της βιταμίνης E στις γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών. Και στη συγχρονική μελέτη των (Alghadir et al., 2021) δε βρέθηκε σχέση της βιταμίνης E με τις γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών. Η βιταμίνη E εκτιμήθηκε και στην παρέμβαση των (Kryscio et al., 2017) , είτε σε χορήγηση σε συνδυασμό με σελήνιο είτε και χωρίς αυτό, χωρίς τελικά να επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης άνοιας.Εμείς βρήκαμε ότι η πρόσληψη βιταμίνης E μείωνε στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI, αλλά δεν εξετάσαμε για την άνοια. Και στην αφηγηματική ανασκόπηση των (Lakhan et al., 2021) από τις 22 μελέτες που βρέθηκαν, περίπου οι μισές ανέφεραν έστω και μικρό νευροπροστατευτικό όφελος βιταμίνης E , τοκοφερολών και τοκοτριενολών στην ήπια γνωστική έκπτωση. Υπάρχει κενό στη βιβλιογραφία όσον αφορά τις επιδράσεις της βιταμίνης E σε γνωστικές λειτουργίες και τον κίνδυνο εμφάνισης MCI , στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Όσον αφορά τη βιταμίνη D , δε βρήκαμε κάποια σημαντική σχέση στην ανάλυση μας. Από τις διαθέσιμες μελέτες , δημοσιεύθηκε μία μεταανάλυση των (Chai et al., 2019), όπου φάνηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και τόσο της άνοιας όσο και της νόσου AD. Δεν υπήρχε όμως υποανάλυση για την ήπια γνωστική έκπτωση. Όπως είχε φανεί στη συστηματική ανασκόπηση των (Annweiler et al., 2009) , δεν υπήρχαν δεδομένα από προοπτικές μελέτες αλλά από τις διαθέσιμες συγχρονικές μελέτες είχαν βρεθεί τρεις μελέτες με θετική σχέση μεταξύ συγκέντρωσης βιταμίνης D και γνωστικών λειτουργιών και άλλες τρεις χωρίς εύρεση συσχέτισης. Ακόμα στην παρέμβαση των (Yang et al., 2020) , η ομάδα που χορηγήθηκε η βιταμίνη D παρουσίασε βελτίωση δεικτών γνωστικής λειτουργίας , ενώ αντίθετα στην παρέμβαση των (Zajac et al., 2020) η χορήγηση βιταμίνης D σε μορφή D2 ή D3 , δε φάνηκε να επιφέρει σημαντική βελτίωση στους γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν , κάτι που συμφωνεί και με τα δικά μας ευρήματα.

Δεν βρέθηκαν επαρκή δεδομένα που να αφορούν το ρόλο της βιταμίνης K στην ήπια γνωστική έκπτωση.Στη συγχρονική μελέτη των (Soutif-Veillon et al., 2016) φάνηκε ότι οι ασθενείς με υποκειμενική γνωστική έκπτωση είχαν μικρότερη πρόσληψη βιταμίνης K, αλλά αφορούσε ενήλικες άνω των 65 ετών. Όσον αφορά τις γνωστικές λειτουργίες, στην ανασκόπηση των (Alisi et al., 2019) φάνηκε ότι η βιταμίνη K σχετίσθηκε με θετικές επιδράσεις σε γνωστικές λειτουργίες στην πλειοψηφία των μελετών που αφορούσαν όμως ηλικίες άνω των 65 ετών.

Στη δική μας ανάλυση δεν τεκμηριώθηκε τέτοια σχέση. Όμοια και στην προοπτική μελέτη των (Kiely et al., 2020) βρέθηκε θετική συσχέτιση της βιταμίνης Κ με γνωστικές λειτουργίες αλλά και αυτή αφορούσε ηλικιωμένους ασθενείς.

Στην προοπτική μελέτη των (Pearson et al., 2017) , χαμηλότερα επίπεδα ήπιας γνωστικής εξασθένησης παρατηρήθηκαν σε εκείνους με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο πλάσμα. Και στη δική μας μελέτη η βιταμίνη C παρουσίαζε οριακά στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας οι εθελοντές να είναι στην ομάδα MCI. Στη συστηματική ανασκόπηση των (Travica et al., 2017), βρέθηκαν υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις βιταμίνης C στις γνωστικά υγιείς ομάδες συμμετεχόντων σε σύγκριση με τις ομάδες με γνωστικά προβλήματα. Καμία σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων βιταμίνης C και της γνωστικής λειτουργίας όπως αξιολογήθηκε από το MMSE σκορ, δεν ήταν εμφανής στα άτομα με γνωστική εξασθένηση. Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης ταιριάζουν με τα δικά μας , όπου οι γνωστικά υγιείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C και οριακά στατιστικά μικρότερη πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI. Αντίθετα, βρήκαμε μία οριακά αρνητική επίδραση στις γνωστικές δοκιμασίες, σχέση που ενδεχομένως με διαφορετικό σχηματισμό μελέτης ή μεγαλύτερο δείγμα να είχε εξαλειφθεί. Και στην παρέμβαση των (Sim et al., 2022) τα συμπληρώματα βιταμίνης C είχαν θετική επίδραση σε γνωστικούς τομείς, αλλά αφορούσε ενήλικες έως 49 ετών και όχι στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε.

Οι υπόλοιπες διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία αφορούν κυρίως συνδυασμό βιταμινών και ανόργανων στοιχείων και άλλων συστατικών της δίαιτας. Στη μεταανάλυση των (Rutjes et al., 2018), φάνηκε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης Β σε γνωστικά υγιείς ενήλικες , είχαν μικρή ή καθόλου επίδραση σε συνολικές γνωστικές λειτουργίες , ενώ τα δεδομένα για την επίπτωση της άνοιας και της γνωστικής έκπτωσης ήταν λίγα και πτωχής ποιότητας. Και στη δική μας μελέτη βρέθηκε στην ομάδα των γνωστικά υγιών στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης Β12 , αλλά δε βρέθηκε κάποια επίδραση σε γνωστικές λειτουργίες. . Στη μεταανάλυση αναλύθηκαν και μελέτες που αφορούσαν μία ή παραπάνω αντιοξειδωτικές βιταμίνες : βιταμίνη C ή βιταμίνη Ε, με μικρό όφελος για συνολικές γνωστικές λειτουργίες μόνο από τη βιταμίνης C , αλλά μετά από 5 με 10 χρόνια και όχι νωρίτερα, ενώ στη δική μας ανάλυση τέτοιο όφελος δε βρέθηκε. Στη μεταανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών των (McCleery et al., 2019) που αξιολογούσε τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Β σε ασθενείς με MCI και την επίδραση τους στην πρόοδο της άνοιας, δεν είχαμε αποτελέσματα που να αφορούν την επίπτωση της άνοιας ενώ τα αποτελέσματα για τις συνολικές γνωστικές

λειτουργίες ήταν χαμηλής ποιότητας. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα , στη μεταανάλυση των (Ford et al., 2019) , όπου τα συμπληρώματα βιταμίνης B δεν παρουσίασαν βελτίωση στις MMSE βαθμολογίες για άτομα με γνωστική και χωρίς γνωστική εξασθένηση (μέση διαφορά 0,04 , 95% διάστημα εμπιστοσύνης – 0,10 έως 0,18) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, όπως και στη δική μας μελέτη δε φάνηκε κάποια επίδραση της βιταμίνης B στις γνωστικές λειτουργίες. Αντίθετα η μεταανάλυση των (Li et al., 2021) βρήκε ότι υπάρχει σημαντική επίδραση των βιταμινών B στις συνολικές γνωστικές λειτουργίες , όχι όμως στους επιμέρους γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν, κάτι που συμφωνεί εν μέρει με τα δικά μας ευρήματα. Τέλος, η μεταανάλυση των (Wang et al., 2021) έδειξε ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών B σχετίζεται με επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης, ειδικά σε πληθυσμούς που έλαβαν έγκαιρη παρέμβαση και παρέμβαση μεγάλης διάρκειας και η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος από τη διατροφή, αλλά όχι B12 ή B6, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε ηλικιωμένο πληθυσμό χωρίς άνοια. Αντίθετα εμείς δε βρήκαμε καμία επίδραση του φυλλικού οξέως και μόνο στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης B12 στην ομάδα των γνωστικά υγιειών.

Όσον αφορά ξεχωριστά το φυλλικό οξύ, από τις διαθέσιμες παρεμβάσεις που έχουμε, οι (Li et al., 2020) έδειξαν ότι η καθημερινή χορήγηση φυλλικού οξέος ή και DEA , αλλά και ο συνδυασμός τους βελτίωσε στατιστικά σημαντικά τις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με MCI . Αντίθετα στη δική μας ανάλυση δε βρέθηκε θετική επίδραση που να σχετίζεται με το φυλλικό οξύ. Ακολούθως, η παρέμβαση των (Kwok et al., 2020) , που μελέτησε τη συνδυασμένη παρέμβαση με μεθυλοκοβαλαμίνη και φυλλικό οξύ σε ασθενείς με MCI, δε βρήκε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε κλίμακες αξιολόγησης της άνοιας στην ομάδα παρέμβασης, που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα αλλά αφορά συνδυασμό χορήγησης και εθελοντές μεγαλύτερης ηλικίας.

10.3 Ομάδες Τροφίμων

Σε επίπεδο ομάδων τροφίμων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη υποκατάστατων γάλακτος στην ομάδα των γνωστικά υγιών και οριακά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ελιών και κατά περίπου 2 μερίδων την εβδομάδα , κόκκινου κρέατος . Παρατηρήθηκε ακόμα σε 2 ομάδες τροφίμων, των γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά και των τυριών με πλήρη λιπαρά, στατιστικά σημαντικά αύξηση της πιθανότητας να είναι στην ομάδα MCI, μόνο όταν αξιολογούνταν με συγχυτικούς παράγοντες. Τέλος, οριακά αρνητική σχέση με γνωσιακή κατάσταση εμφάνισαν τα φρούτα, αλλά μόνο όταν ελέγχθηκαν με συγχυτικούς

παράγοντες. Ακόμα , μόνο όταν προστέθηκαν συγχυτικοί παράγοντες βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συνολικής γνωστικής ικανότητας με την πρόσληψη τυριού με πλήρη λιπαρά ή γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά. Δε βρέθηκαν άλλα σημαντικά αποτελέσματα σε επίπεδο ομάδων τροφίμων.

Αντικρουόμενα είναι τα δεδομένα στη βιβλιογραφία ,όσον αφορά τα αλκοολούχα και τα μη αλκοολούχα ποτά . Στη μεταανάλυση των (Anstey et al., 2009), όταν όσοι κατανάλωναν αλκοόλ συγκρίθηκαν με όσους δεν κατανάλωναν και είχαν μειωμένο κίνδυνο νόσου AD και οποιαδήποτε τύπου άνοιας αλλά όχι σημαντική διαφορά σε γνωστική έκπτωση, κάτι που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα , αφού δε φάνηκε συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ (gr) ή αλκοολούχων ποτών και την πιθανότητα να είναι στην ομάδα της ήπιας γνωστικής έκπτωσης. Ακολούθως, η μεταανάλυση των (Lao et al., 2020) έδειξε μία όχι σταθερή, γραμμική σχέση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ (ποτά/εβδομάδα) και κινδύνου για MCI, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε στη δική μας ανάλυση. Άλλη μία μεταανάλυση που αφορά τα αλκοολούχα ποτά αλλά και άλλα ροφήματα δημοσιεύτηκε ακολούθως από τους (Ran et al,2021), και φάνηκε ότι συγκριτικά με όσους δεν πίνουν, μία χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης ή άνοιας, αλλά δε βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση με όσους κατανάλωναν ποτά περιεκτικότητας άνω των 11g/ημέρα. Όσον αφορά τον καφέ , η χαμηλή κατανάλωση του μείωνε τον κίνδυνο γνωστικών ελλειμμάτων ή άνοιας , ενώ η κατανάλωση πράσινου τσαγιού ήταν ένας σημαντικός προστατευτικός παράγοντας της γνωστικής υγείας. Στην ανάλυση υποομάδων , για τις ηλικίες κάτω των 60 ετών δε διατηρήθηκε η προστατευτική δράση του καφέ, κάτι που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα , που δε βρήκαν προστατευτική επίδραση του καφέ για την εκδήλωση ήπιας γνωστικής έκπτωσης σε νεότερες ηλικιακές ομάδες. Τέλος, η μεταανάλυση των (Liu et al., 2017) έδειξε ότι η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης , ήπιας γνωστικής εξασθένησης MCI, γνωστικής έκπτωσης και μη ομαδοποιημένων γνωστικών διαταραχών, ενώ εμείς δε βρήκαμε προστατευτική επίδραση από την ανάλυση συνολικά ποτών χωρίς αλκοόλ και όχι ειδικά για το τσάι. Ακόμα , στην προοπτική μελέτη των (Miao et al., 2021) , η υψηλότερη πρόσληψη ζάχαρης στα ποτά σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για άνοια και νόσο AD , σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη που αφορούσε την ήπια γνωστική εξασθένηση και όχι την άνοια , αλλά δε βρέθηκε καμία τέτοια συσχέτιση με τα ποτά που περιέχουν ζάχαρη. Στατιστικά σημαντική σχέση δε βρήκαμε ούτε για τα ποτά χωρίς ζάχαρη.

Αρκετές μελέτες αφορούν και τις επιδράσεις των ψαριών στη γνωστική έκπτωση των ενηλίκων. Στη μεταανάλυση των (Zeng et al., 2017) δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά

αποτελέσματα για τον κίνδυνο εκδήλωσης MCI , κάτι που συμφωνεί με τα δικά μας ευρήματα. Στην προοπτική μελέτη για την κατανάλωση ψαριού και τον κίνδυνο της άνοιας, που δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους (Nozaki et al, 2021), σημαντικά μειωμένος κίνδυνος άνοιας έναντι μη άνοιας (MCI συν γνωστικά φυσιολογικό) παρατηρήθηκε στο δεύτερο (~82.3 g/ημέρα) , τρίτο (~108.5 g /ημέρα) και στο τέταρτο και υψηλότερο τεταρτημόριο(~148g/ημέρα) , όπως χωρίστηκαν για τα ψάρια, σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη που δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση , αλλά είχε διαφορετικό σχεδιασμό και δεν αναλύθηκαν τα δεδομένα σύμφωνα με τεταρτημόρια πρόσληψης.Τέλος στην μεταανάλυση των (Kosti et al., 2021) φάνηκε ότι η πρόσληψη ψαριού μέχρι και 2 μερίδες(250 γραμ) την εβδομάδα σχετίστηκε με 10% μείωση του κινδύνου άνοιας και 30% μείωση του κινδύνου για νόσο AD. Μένει να αποδειχθεί η σχέση του ψαριού και με τον κίνδυνο για ήπια γνωστική έκπτωση.

Η λήψη παρθένου ελαιόλαδου όπως αξιολογήθηκε στις ελληνικές μελέτες των (Tsolaki et al., 2020) και (Tzekaki et al., 2021), όπου ασθενείς με MCI, εμφάνισαν καλύτερα αποτελέσματα σε βιοχημικούς δείκτες Alzheimer και σε γνωστικές δοκιμασίες. Αντίθετα εμείς δε βρήκαμε κάποια σημαντική επίδραση του λαδιού στις γνωστικές ικανότητες των εθελοντών, παρά μόνο μία οριακά στατιστικά σημαντική υψηλότερη πρόσληψη ελιών στους γνωστικά υγιείς.

Όσον αφορά τα γαλακτοκομικά , τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι διφορούμενα. Στην προοπτική μελέτη των (Ozawa et al., 2014) , αποδείχθηκε ότι τα γαλακτοκομικά μείωναν τον κίνδυνο νόσου AD, που δε διατηρήθηκε όμως στις άλλες μορφές άνοιας που ελέγχθηκαν. Αντίθετα στη δική μας ανάλυση, τα γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά και τα τυριά με πλήρη λιπαρά αύξαναν στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα οι εθελοντές να είναι στην ομάδα MCI. Ακολούθως στην προοπτική μελέτη των (Petruski-Ivleva et al., 2017) φάνηκε ότι η πρόσληψη γάλακτος μεγαλύτερη από 1 ποτήρι/ημέρα σχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του συνολικού γνωστικού δείκτη z (global cognitive z score). Η διαφορά στη μείωση ήταν 0,10 (95% CI: 0,16, 0,03) z-scores, ή μια επιπλέον πτώση 10%, σε σχέση με την ομάδα που ανέφερε ότι δεν κατανάλωνε γάλα «σχεδόν ποτέ». Στη δική μας ανάλυση, είχαμε παρόμοια αποτελέσματα, με το τυρί με πλήρη λιπαρά και τα γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά να μειώνουν στατιστικά σημαντικά τα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες των εθελοντών. Τέλος σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη για τα γαλακτοκομικά προϊόντα, οι (Munoz-Garach,et al., 2021) έδειξαν ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων θα μπορούσε να σχετιστεί με χειρότερα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες ενώ αντίθετα η κατανάλωση

συγκεκριμένα γάλακτος με πλήρη λιπαρά θα μπορούσε να συνδεθεί με καλύτερα αποτελέσματα σε γνωστικές δοκιμασίες, όπως αξιολογείται από το MMSE. Αυτό συμφωνεί εν μέρη με τα δικά μας αποτελέσματα και την αρνητική σχέση που βρήκαμε για συγκεκριμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Δημοσιεύθηκε πρόσφατα μία μεταανάλυση των (Villoz et al., 2021) όπου ανέλυσε δεδομένα από 11 προοπτικές μελέτες και όταν σύγκρινε την χαμηλότερη με την υψηλότερη πρόσληψη γαλακτοκομικών, δε βρήκε καμία συσχέτιση με την εμφάνιση γνωστικής έκπτωσης. Όταν όμως αναλύθηκε η δοσοεξαρτώμενη απόκριση και αφορούσε μόνο 4 μελέτες, βρήκαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών και του κινδύνου άνοιας. Στη μεταανάλυση αυτή περιλαμβάνεται η μελέτη των (Ozawa et al., 2014). Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και χρειάζονται παραπάνω μελέτες ώστε να κατευθυνθούν σωστά οι ασθενείς.

Στην ανάλυση μας δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ εκδήλωσης ήπιας γνωστικής έκπτωσης και επεξεργασμένων ή μη επεξεργασμένων δημητριακών, ούτε και κάποια επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες των εθελοντών. Στη συγχρονική μελέτη των (Rahman et al., 2007) το ψωμί και τα δημητριακά σχετίστηκαν με μειωμένη γνωστική εξασθένηση, ενώ αντίθετα στη δική μας μελέτη δε φάνηκε καμία τέτοια συσχέτιση. Η συγχρονική μελέτη των (Kim et al., 2018), έδειξε ότι η μέτρια πρόσληψη μαγειρεμένου λευκού ρυζιού (<2 φορές/ημέρα) και η επαρκής πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, γάλακτος και γαλακτοκομικών σχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο MCI. Αντίθετα στη δική μας μελέτη, το ρύζι ως υποκατηγορία δημητριακών δεν εμφάνισε τέτοια συσχέτιση, ενώ τα φρούτα εμφάνισαν μόνο μία τάση μείωσης της τυπικής απόκλισης του << composite z score >>. Ακόμα, η προοπτική μελέτη των (Li et al., 2021) έδειξε ότι η υψηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού ρυζιού σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για MCI, σε αντίθεση με τα δικά μας ευρήματα.

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα στη βιβλιογραφία για τα λαχανικά και την εκδήλωση MCI, στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Σε μία συγχρονική μελέτη των (Li et al., 2019) φάνηκε ότι σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έτρωγαν πράσινα λαχανικά κάθε μέρα, αυτοί που είχαν καθημερινή κατανάλωση εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI). Αντίθετα στη δική μας ανάλυση δε βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση, όσον αφορά τα λαχανικά.

Στη μεταανάλυση των (Morton et al., 2021) δε βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των πολυφαινολών από τα φρούτα και των γνωστικών λειτουργιών, σε ενήλικες κάτω των 70 ετών.

Σε μία παλαιότερη μεταανάλυση των (Mottaghi et al., 2018), δεδομένα από προοπτικές και συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση πρόσληψης λαχανικών και φρούτων μειώνει τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαμε και από την μεταανάλυση των (Jiang et al., 2017) , αλλά τελικά στην ανάλυση υποομάδων για την ηλικία, οι ευεργετικές επιδράσεις των φρούτων και των λαχανικών για τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας διατηρήθηκαν στους άνω των 65 ετών. Και στη μεταανάλυση των (Wu et al., 2017) βρέθηκε ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, αλλά σε όλες τις μετααναλύσεις ήταν σημαντική η ετερογένεια των μελετών. Στη δική μας ανάλυση δε βρήκαμε κάποια σχέση με τα φρούτα ή τα λαχανικά και την ήπια γνωστική έκπτωση, αλλά βρήκαμε μόνο οριακά αρνητική σχέση με τη γνωσιακή κατάσταση για τα φρούτα, όταν ελέγχθηκαν με συγχυτικούς παράγοντες. Ενδεχομένως η σχέση αυτή δε θα ίσχυε σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών ή και διαφορετικό σχεδιασμό μελέτης.

Όσον αφορά το αυγό, σε μία προοπτική μελέτη των (Ylilauri et al., 2017), το αυγό δεν σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο άνοιας ή νόσου AD . Στη δική μας ανάλυση, το αυγό δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για MCI. Στην προοπτική μελέτη των (Sukik et al., 2021), φάνηκε ότι η πρόσληψη αυγού σχετίστηκε θετικά με τις συνολικές γνωστικές λειτουργίες, κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από τα δικά μας ευρήματα σχετικά με το <<composite z score>>. Τέλος, στην παρέμβαση των (Beathard et al., 2021) η παρέμβαση βελτίωσε στατιστικά σημαντικά μόνο τις οπτικές γνωστικές δοκιμασίες, τομέα που δεν εξετάσαμε στη δική μας ανάλυση.

Λίγα είναι τα δεδομένα για τους ξηρούς καρπούς στη βιβλιογραφία , στην ηλικιακή ομάδα που μελετάμε. Βρέθηκε συγκεκριμένα μία παρέμβαση των (Sala-Vila et al., 2020), που αφορά μόνο τα καρύδια και δε βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις γνωστικές δοκιμασίες . Ούτε στη δική μας ανάλυση βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση με τους ξηρούς καρπούς. Όμοια και η παρέμβαση των (Jelena Mustura Rakic et al., 2021) που αφορούσε τα αμύγδαλα, δε βρήκε διαφορά στα γνωστικά τεστ μεταξύ των ομάδων, παρά μόνο βελτίωση σε υπήρξε σημαντική βελτίωση σε οπτικοχωρική μνήμη εργασίας, οπτική μνήμη και μάθηση και σε χωρικό σχεδιασμό και πρόσφατη μνήμη , μόνο στην ομάδα που λάμβανε τη μεγαλύτερη δοσολογία. Τέλος στην παρέμβαση των (Parilli-Moser et al., 2021) που αφορούσε τα φυστίκια, φάνηκε μόνο βελτίωση σε άμεση μνήμη, στην ομάδα παρέμβασης. Στη δική μας ανάλυση δε μελετήθηκαν οι ξηροί καρποί ξεχωριστά , αλλά σε ενιαία κατηγορία και δε βρέθηκε καμία συσχέτιση σε τομείς που αναλύθηκαν.

Εξετάζοντας τα δεδομένα για το κρέας, στην προοπτική μελέτη των (Jiang et al., 2020), φάνηκε ότι σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο, το υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης, σε αντίθεση με την πρόσληψη πουλερικών. Ούτε στη δική μας ανάλυση βρέθηκε συσχέτιση με την πρόσληψη πουλερικών, ενώ ούτε το κόκκινο κρέας επηρέαζε την πιθανότητα οι εθελοντές να είναι στην ομάδα της γνωστικής έκπτωσης. Στη μεταανάλυση των (Zhang et al., 2020), δε φάνηκαν σημαντικές διαφορές στην κατανάλωση κρέατος μεταξύ ασθενών με γνωστικές διαταραχές και της ομάδας ελέγχου, ενώ στη δική μας μελέτη βρέθηκε οριακά σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση στην ομάδα των γνωστικά υγιών, σχέση που ενδεχομένως με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα μπορούσε να αποσαφηνισθεί.

11. Περιορισμοί

Η μελέτη προσφέρει μια ευκαιρία να διερευνηθούν τα προκλινικά στάδια της γνωστικής βλάβης με στόχο την πρωτογενή πρόληψη της άνοιας. Στους περιορισμούς της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός του δείγματος. Ενδεχομένως σε ένα μεγαλύτερο δείγμα θα είχαμε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, ειδικά για τα αποτελέσματα με στατιστική τάση που βρέθηκαν. Ακόμα, άλλος ένας περιορισμός αφορά το σχεδιασμό της μελέτης αυτής που είναι συγχρονική ανάλυση από μέρος από τα δεδομένα μιας μεγαλύτερης προοπτικής εν εξελίξει μελέτης, της Albion. Για να αυξήσουν την αξιοπιστία τους τα ευρήματα της συγχρονικής αυτής ανάλυσης, χρειάζεται να γίνουν μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες ή και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Χρησιμοποιήθηκαν για τη συλλογή δεδομένων, ερωτηματολόγια 24ωρης ανάκλησης, που ενέχουν κίνδυνο μεροληψίας από τον ανακλητή (interviewer bias) αλλά και υποκειμενικού σφάλματος κατά την ανάκληση από τους εθελοντές, για αυτό και χρησιμοποιήθηκαν 4 ανακλήσεις ώστε να μειωθεί αυτή η πιθανότητα σφάλματος. Τέλος, η βάση δεδομένων Nutritionist Pro που χρησιμοποιήθηκε δεν περιλαμβάνει κάποια πιο σύνθετα ελληνικά φαγητά.

12. Συμπεράσματα

Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια νευροεκφυλιστική διαταραχή σε γνωσιακό και συμπεριφορικό επίπεδο που παρεμποδίζει σημαντικά τις κοινωνικές και επαγγελματικές λειτουργίες ενώ πρόκειται για μια ανίατη ασθένεια με μεγάλη προκλινική περίοδο και προοδευτική πορεία. Έτσι, η έρευνα έχει στραφεί στη διερεύνηση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου και αντίστοιχων προληπτικών παρεμβάσεων και μάλιστα σε νεότερες ηλικίες. Σημαντικό μάλιστα

είναι να βρεθούν παρεμβάσεις που στοχεύουν πριν την εκδήλωση γνωστικών διαταραχών ή και σε επίπεδο ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI), που είναι μια κατάσταση με αυξημένο κίνδυνο για περαιτέρω γνωστική και λειτουργική έκπτωση. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα για τη συσχέτιση διαίτας και γνωσιακών λειτουργιών σε μέσης ηλικίας ενήλικες είναι λίγα και ελάχιστα είναι αυτά που εμπεριέχουν και ένα διάστημα παρακολούθησης των ενηλίκων μαζί με αξιολόγηση της πιθανής γνωσιακής έκπτωσης. Η παρούσα αυτή ανάλυση δεδομένων που προέρχονται από την προοπτική μελέτη Albion αφορά ,γνωστικά υγιείς ή με ήπια γνωστική εξασθένηση,ενήλικες άνω των 50 ετών. Βρέθηκε ότι τα γνωστικά υγιή άτομα είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E , βιταμίνης B12 και υποκατάστατων γάλακτος, από τα άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση. Ακόμα η πρόσληψη βιταμίνης E βρέθηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα να είναι στην ομάδα MCI , ενώ αντίθετα στα προσαρμοσμένα μοντέλα, τα γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά και τα τυριά με πλήρη λιπαρά,αύξαναν στατιστικά σημαντικά την εν λόγω πιθανότητα. Τέλος βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ λιπιδίων ή και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και γνωσιακής κατάστασης των εθελοντών ενώ στα προσαρμοσμένα μοντέλα βρέθηκε και στατιστικά σημαντική αρνητική σχέση της συνολικής γνωστικής ικανότητας με την πρόσληψη γαλακτοκομικών. Τα δεδομένα αυτά λόγω μικρού αριθμού δείγματος και συγχρονικού σχεδιασμού της μελέτης, μένει να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες ή και μελέτες παρέμβασης.

13. Βιβλιογραφία

1. Abner E., Kryscio R., Schmitt F., Fardo D., Moga D., Ighodaro E., Jicha G., Yu L., Dodge H., Xiong C., Woltjer R., Schneider J., Cairns N., Bennett D. and Nelson P., 2017. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Annals of Neurology*, 81(4), pp.549-559.
2. Ahles S., Stevens Y. R., Joris P. J., Vauzour D., Adam J., de Groot E., Plat J. (2020). The Effect of Long-Term Aroniamelanocarpa Extract Supplementation on Cognitive Performance, Mood, and Vascular Function: A Randomized Controlled Trial in Healthy, Middle-Aged Individuals. *Nutrients*, 12(8), 2475. <https://doi.org/10.3390/nu12082475>
3. Al-Amin M., Bradford D., Sullivan R., Kurniawan N. D., Moon Y., Han S. H., Zalesky A., Burne T. (2019). Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*, 40(2), 394–406. <https://doi.org/10.1002/hbm.24380>
4. Alavi Naeini A., Elmadfa I., Djazayeri A., Barekatain M., Aghaye Ghazvini M., Djalali M., Feizi A. (2013). The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Journal Of Nutrition*, 53(5), 1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0628-1>
5. Albert M., DeKosky S., Dickson D., Dubois B., Feldman H., Fox N., Gamst A., Holtzman D., Jagust W., Petersen R., Snyder P., Carrillo M., Thies B. and Phelps C., 2013. The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *FOCUS*, 11(1), pp.96-106.
6. Alex A., Abbott K., McEvoy M., Schofield P., Garg M. (2020). Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive decline in non-demented adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 78(7), 563-578. doi: 10.1093/nutrit/nuz073

7. Alghadir A.H., Gabr S.A., Anwer S. et al. Associations between vitamin E, oxidative stress markers, total homocysteine levels, and physical activity or cognitive capacity in older adults. *Sci Rep* 11, 12867 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92076-4>
8. Alisi L., Cao R., De Angelis C., Cafolla A., Caramia F., Cartocci G., Fiorelli M. (2019). The relationships between vitamin K and cognition: a review of current evidence. *Frontiers in Neurology*, 10, 239.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013
10. An Y., Varma V.R., Varma S., Casanova R., Dammer E., Pletnikova O., Chia C.W., Egan J.M., Ferrucci L., Troncoso J., Levey A.I., Lah J., Seyfried N.T., Legido-Quigley C., O'Brien R., Thambisetty M. (2018). Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(3), 318–329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
11. Anand P., Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch. Pharmacol Res.* 2013;36, 375–399
12. Anderson N., 2019. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), pp.78-87.
13. Annweiler C., Allali G., Allain P., Bridenbaugh S., Schott A. M., Kressig R. W., Beauchet O. (2009). Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *European Journal of Neurology*, 16(10), 1083-1089.
14. Anstey K., Mack H. and Cherbuin N., 2009. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: Meta-Analysis of Prospective Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), pp.542-555.
15. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.*2011;12(5):e426–37.
16. Anstey KJ, Low LF. Normal cognitive changes in aging. *Aust Fam Physician*. 2004 Oct;33(10):783-7. PMID: 15532151.
17. Apostolova L.G. Alzheimer disease. *Continuum* 2016, 22, 419–434.
18. Arellanes I. C., Choe N., Solomon V., He X., Kavin B., Martinez A. E., Kono N., Buennagel D. P., Hazra N., Kim G., D'Orazio L. M., McCleary C., Sagare A., Zlokovic B.

- V., Hodis H. N., Mack W. J., Chui H. C., Harrington M. G., Braskie M. N., Schneider L. S., Yassine H. N. (2020). Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): A randomized placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine*, 59, 102883. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102883>
19. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque i Figuls M., Ciapponi A., Sanchez-Perez E., Giannakou A., Pedraza O., Bonfill Cosp X. and Cullum S., 2015. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*
 20. Armstrong R.A. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019, 57, 87–105.
 21. Armstrong R.A. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2009, 47, 289–299.
 22. Avgerinos K., Egan J., Mattson M., & Kapogiannis D. (2020). Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews*, 58, 101001. doi: 10.1016/j.arr.2019.101001
 23. Bai D., Fan J., Li M., Dong C., Gao Y., & Fu M. et al. (2021). Effects of Folic Acid Combined with DHA Supplementation on Cognitive Function and Amyloid- β -Related Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 81(1), 155-167. doi: 10.3233/jad-200997
 24. Ban S., Lee S. L., Jeong H. S., Lim S. M., Park S., Hong Y. S., Kim J. E. (2018). Efficacy and Safety of Tremella fuciformis in Individuals with Subjective Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Journal of medicinal food*, 21(4), 400–407. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4063>
 25. Beathard K., Georgiades N. , Walzem R., Talcott S., Smith S., Riechman S., The Impact of Egg Consumption on Visual Cognitive Performance in the Nutrition, Vision, and Cognition in Health: Egg (IONHealth-Egg) Study, *Current Developments in Nutrition*, Volume 5, Issue Supplement_2, June 2021, Page 3, https://doi.org/10.1093/cdn/nzab033_003
 26. Bensalem J., Dudonne S., Etchamendy N., Pellay H., Amadiou C., Gaudout D., Dubreuil S., Paradis M. E., Pomerleau S., Capuron L., Hudon C., Laye S., Desjardins Y.,

- Pallet V. (2019). Polyphenols From Grape and Blueberry Improve Episodic Memory in Healthy Elderly with Lower Level of Memory Performance: A Bicentric Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 74(7), 996–1007. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly166>
27. Bergland A., Soennesyn H., Dalen I., Rodriguez-Mateos A., Berge R., Gil L. et al. (2019). Effects of Anthocyanin Supplementation on Serum Lipids, Glucose, Markers of Inflammation and Cognition in Adults With Increased Risk of Dementia – A Pilot Study. *Frontiers In Genetics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00536>
 28. Boespflug E., Eliassen J., Dudley J., Shidler M., Kalt W., Summer S. et al. (2017). Enhanced neural activation with blueberry supplementation in mild cognitive impairment. *Nutritional Neuroscience*, 21(4), 297-305. doi: 10.1080/1028415x.2017.1287833
 29. Bolla LR, Filley CM, Palmer RM. Dementia DDx. Office diagnosis of the four major types of dementia. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*. 2000 Jan;55(1):34-7, 41-2, 45-6. PMID: 10659072.
 30. Bondi M., Edmonds E. and Salmon D.,(2021). Alzheimer's disease facts and figures. . *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 17(3), 327–406. <https://doi.org/10.1002/alz.12328>
 31. Bondonno C., Bondonno N., Dalgaard F., Murray K., Gardener S., Martins R., Rainey-Smith S., Cassidy A., Lewis J., Croft K., Kyro C., Gislason G., Scalbert A., Tjønneland A., Overvad K. and Hodgson J., 2021. Flavonoid intake and incident dementia in the Danish Diet, Cancer, and Health cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 7(1).
 32. Braak H., & Braak E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 165, 3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb05866.x>
 33. Bradburn S., Murgatroyd C. and Ray N., 2019. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 50, pp.1-8
 34. Brainard J., Jimoh O., Deane K., Biswas P., Donaldson D., Maas K. et al. (2020). Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition: Systematic Review and

- Meta-analysis of Randomized Trials. *Journal Of The American Medical Directors Association*, 21(10), 1439-1450.e21. doi: 10.1016/j.jamda.2020.02.022
35. Breton A., Casey D. and Arnaoutoglou N., 2018. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(2), pp.233-242.
 36. Brion J.P. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 1998, 40, 130–140.
 37. Broom G., Shaw I., Rucklidge J. (2019). The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutrition*, 60, 118-121. doi: 10.1016/j.nut.2018.10.003
 38. Bruno D., Schurmann Vignaga S. (2019). <p>Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review</p>. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, Volume 15, 441-447. doi: 10.2147/ndt.s151253
 39. Burns A., Brayne C. and Folstein M., 1998. Key Papers in Geriatric Psychiatry: mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.
 40. Butchart C., Kyle J., McNeill G., Corley J., Gow A. J., Starr J. M., Deary I. J. (2011). Flavonoid intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian Birth Cohort 1936. *The British journal of nutrition*, 106(1), 141–148. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005738>
 41. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA Hemmy LS, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia. *Ann InternMed* 2018;168:52-62.
 42. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):733–748. doi: 10.1016/j.jalz.2016.01.012.
 43. Cao GY., Li M., Han L. et al. Dietary Fat Intake and Cognitive Function among Older Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prev Alzheimers Dis* 6, 204–211 (2019). <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.9>
 44. Caruso G, Godos J, Castellano S, Micek A, Murabito P, Galvano F, Ferri R, Grosso G, Caraci F. The Therapeutic Potential of Carnosine/Anserine Supplementation against

- Cognitive Decline: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021; 9(3):253. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030253>
45. Chai B., Gao F., Wu R., Dong T., Gu C., Lin Q., Zhang Y. (2019). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurology*, 19(1). doi: 10.1186/s12883-019-1500-6
 46. Chaplin K, Smith AP. Breakfast and Snacks: Associations with Cognitive Failures, Minor Injuries, Accidents and Stress. *Nutrients*. 2011; 3(5):515-528. <https://doi.org/10.3390/nu3050515>
 47. Chen J., Scheltens P., Groot C., Ossenkoppele R. (2020). Associations Between Caffeine Consumption, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1519-1546. doi: 10.3233/jad-201069
 48. Cherbuin N., Sachdev P., Anstey K. J. (2012). Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. *Neurology*, 79(10), 1019–1026. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826846de>
 49. Chong C. P., Shahar S., Haron H., Din N. C. (2019). Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. *Clinical interventions in aging*, 14, 1331–1342. <https://doi.org/10.2147/CIA.S211534>
 50. Coelho-Junior H., Calvani R., Landi F., Picca A., Marzetti E. (2021). Protein Intake and Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition And Metabolic Insights*, 14, 117863882110223. doi: 10.1177/11786388211022373
 51. Costa A., Joaquim H., Forlenza O., Talib L., & Gattaz W. (2017). Plasma lipids metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The World Journal Of Biological Psychiatry*, 20(3), 190-196. doi: 10.1080/15622975.2017.1369566
 52. Cox K. H. M., White D. J., Pipingas A., Poorun K., Scholey A. (2020). Further Evidence of Benefits to Mood and Working Memory from Lipidated Curcumin in Healthy Older People: A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Partial Replication Study. *Nutrients*, 12(6), 1678. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061678>
 53. D'Cunha N., Georgousopoulou E., Dadigamuwage L., Kellett J., Panagiotakos D., Thomas J. et al. (2018). Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly: a 10-year systematic review of randomised

- controlled trials. *British Journal Of Nutrition*, 119(3), 280-298.
<https://doi.org/10.1017/s0007114517003452>
54. Decroix L., Van Schuerbeek P., Tonoli C., Van Cutsem J., Soares D.D., Heyman E., Vanderhasselt T., Verrelst R., Raeymaekers H., De Mey J. et al. The Effect of Acute Cocoa Flavanol Intake on the BOLD Response and Cognitive Function in Type 1 Diabetes: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Cross-over Pilot Study. *Psychopharmacology* 2019, 236, 3421–3428.
 55. DeKosky S., Ikonomic M., Styren S., Beckett L., Wisniewski S., Bennett D., Cochran E., Kordower J. and Mufson E., 2002. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 51(2), pp.145-155.
 56. Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev.* 2003;13:79–92. doi: 10.1023/A:1023832305702.
 57. De-Paula V.J., Radanovic M., Diniz B.S., Forlenza O.V. Alzheimer's disease. *Sub-Cell. Biochem.* 2012;65:329–352. doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_14.
 58. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3:416–31.
 59. Ding B., Xiao R., Ma W., Zhao L., Bi Y., Zhang Y. (2018). The association between macronutrient intake and cognition in individuals aged under 65 in China: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 8(1), e018573. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018573
 60. do Rosario V., Fitzgerald Z., Broyd S., Paterson A., Roodenrys S., Thomas S. et al. (2021). Food anthocyanins decrease concentrations of TNF- α in older adults with mild cognitive impairment: A randomized, controlled, double blind clinical trial. *Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases*, 31(3), 950-960.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.11.024>
 61. Doorduijn A., de van der Schueren M., van de Rest O., de Leeuw F., Hendriksen H., Teunissen C. et al. (2020). Energy intake and expenditure in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: The NUDAD project. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S10). doi: 10.1002/alz.042429
 62. Doorduijn A., van de Rest O., van der Flier W., Visser M., de van der Schueren M. (2019). Energy and Protein Intake of Alzheimer's Disease Patients Compared to

- Cognitively Normal Controls: Systematic Review. *Journal Of The American Medical Directors Association*, 20(1), 14-21. doi: 10.1016/j.jamda.2018.06.019
63. Duan Q., Fan R., Lei R., Ma W. and Ding B., 2020. Plasma fatty acid profile is related to cognitive function in obese Chinese populations (35–64 years): A cross-sectional study. *Food Science & Nutrition*, 8(9), pp.4773-4781.
 64. Dunne R., Aarsland D., O'Brien J., Ballard C., Banerjee S., Fox N., Isaacs J., Underwood B., Perry R., Chan D., Denning T., Thomas A., Schryer J., Jones, A., Evans A., Alessi C., Coulthard E., Pickett J., Elton P., Jones R., Mitchell S., Hooper N., Kalafatis C., Rasmussen J., Martin H., Schott J. and Burns A., 2020. Mild Cognitive Impairment: the Manchester consensus. *Age and Ageing*, 50(1), pp.72-80.
 65. Eskelinen M. H., Ngandu T., Helkala E. L., Tuomilehto J., Nissinen A., Soininen H., Kivipelto M. (2008). Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *International journal of geriatric psychiatry*, 23(7), 741–747. <https://doi.org/10.1002/gps.1969>
 66. Fan R., Zhao L., Ding B., Xiao R. and Ma W., 2019. The association of blood non-esterified fatty acid, saturated fatty acids, and polyunsaturated fatty acids levels with mild cognitive impairment in Chinese population aged 35–64 years: a cross-sectional study. *Nutritional Neuroscience*, 24(2), pp.148-160.
 67. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: A systematic review. *Int Psychogeriatr* 2014;26(1):9-18.
 68. Feng L., Cheah I., Li J., Chan S., Lim S., Mahendran R., Kua E. and Halliwell B. 2019. The Association between Mushroom Consumption and Mild Cognitive Impairment: A Community-Based Cross-Sectional Study in Singapore. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), pp.197-203
 69. Fernando W., Rainey-Smith S., Gardener S., Villemagne V., Burnham S., Macaulay S. et al. (2018). Associations of Dietary Protein and Fiber Intake with Brain and Blood Amyloid- β . *Journal Of Alzheimer's Disease*, 61(4), 1589-1598. doi: 10.3233/jad-170742
 70. Folstein M., Folstein S. and McHugh P., *Journal of Psychiatric Research*, 1975,12, 189-198. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(5), pp.285-294.
 71. Forbes S., Holroyd-Leduc J., Poulin M., Hogan D. (2015). Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of

- Randomized Controlled Trials. *Canadian Geriatrics Journal*, 18(4), 231-245. doi: 10.5770/cgj.18.189
72. Ford A.H., Almeida O.P. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 36, 419–434 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00649-w>
73. Ford C., Agarwal P., Beck T., Evans D., Bennett D. (2021). Total sugar intake and cognition in community-dwelling older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S10). <https://doi.org/10.1002/alz.051754>
74. Fukuda T., Ohnuma T., Obara K., Kondo S., Arai H., Ano Y. (2020). Supplementation with Matured Hop Bitter Acids Improves Cognitive Performance and Mood State in Healthy Older Adults with Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 76(1), 387–398. <https://doi.org/10.3233/JAD-200229>
75. Garcia-Casares N., Gallego Fuentes P., Barbancho M., Lopez-Gigosos R., Garcia-Rodriguez A., Gutierrez-Bedmar M. (2021). Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(20), 4642. doi: 10.3390/jcm10204642
76. Gentreau M., Chuy V., Feart C., Samieri C., Raymond M., Berticat C., Artero S. (2020). Short- and long-term effects of glycaemic load on cognition, dementia risk and plasma Amyloid- β levels. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S10). doi: 10.1002/alz.042546
77. Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgic B, Hanagasi H, Ertan T, Gurvit H, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*. 2012;228(3):189–96.
78. Gibson EL. Habitual fat intake predicts memory function in younger women. *Front Hum Neurosci* 2013;1e12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00838/abstract>.
79. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V., Bosnell R., Smith S., De Stefano N., Johansen Berg H., 2010. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage* 51, 943–951.
80. Giri M, Zhang M, Lu Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging*. 2016;11:665–681. doi: 10.2147/CIA.S105769.

81. Gong Z., Song W., Gu M. Serum Copper and Zinc Concentrations and Cognitive Impairment in Older Adults Aged 60 Years and Older. *Biol Trace Elem Res* (2021). <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02765-4>
82. Gopinath B., Flood V. M., Kifley A., Louie J. C., Mitchell P. (2016). Association Between Carbohydrate Nutrition and Successful Aging Over 10 Years. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 71(10), 1335–1340. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw091>
83. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder E, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev* 2016;25:13-23.
84. Gudala K., Bansal D., Schifano F., & Bhansali A. (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta- analysis of prospective ob-servational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, 27, 640–650. <https://doi.org/10.1111/jdi.12087>
85. Gussago C., Casati M., Ferri E. and Arosio B., 2018. THE TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-2 (TREM-2) AS EXPRESSION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROGLIA AND ALZHEIMER'S DISEASE: A NOVEL MARKER FOR A PROMISING PATHWAY TO EXPLORE. *The Journal of Frailty & Aging*, pp.1-3.
86. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009;39(1):3–11.
87. Harada C. N., Natelson Love M. C., & Triebel K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
88. Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res*. 2011;50(1):62–74. doi: 10.1016/j.plipres.2010.09.001.
89. Hazzard WR, Halter JB. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009.
90. Hendriks S., Peetoom K., Verhey F., de Vugt M. and Koehler S., 2020. The prevalence of young onset dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S10).
91. Horn JL. A context for understanding information processing studies of human abilities. In: Vernon PA, ed. *Speed of information processing and intelligence*. Norwood, NJ: Ablex, 1987;201–238

92. Huang Q., Jia X., Zhang J., Huang F., Wang H., Zhang B., Wang L., et al. (2021). Diet–Cognition Associations Differ in Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Nutrients*, 13(4), 1341. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041341>
93. Irwin M. and Vitiello M., 2019. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *The Lancet Neurology*, 18(3), pp.296-306.
94. Jack C., Bennett D., Blennow K., Carrillo M., Dunn B., Haeberlein S., Holtzman D., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J., Montine T., Phelps C., Rankin K., Rowe C., Scheltens P., Siemers E., Snyder H., Sperling R., Elliott C., Masliah E., Ryan L. and Silverberg N., 2018. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), pp.535-562.
95. Jelena Mustura Rakic, Jirayu Tanprasertsuk, Tammy M. Scott, Helen M. Rasmussen, Emily S. Mohn, C.-Y. Oliver Chen & Elizabeth J. Johnson (2021) Effects of daily almond consumption for six months on cognitive measures in healthy middle-aged to older adults: a randomized control trial, *Nutritional Neuroscience*, DOI: 10.1080/1028415X.2020.1868805
96. Jereneren F, Elshorbagy A., Oulhaj A., Smith S.M., Refsum H., Smith A.D. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: The importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 215–221.
97. Jiang Y. W., Sheng LT., Pan XF. et al. Meat consumption in midlife and risk of cognitive impairment in old age: the Singapore Chinese Health Study. *Eur J Nutr* 59, 1729–1738 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02031-3>
98. Jiang X., Huang J., Song D., Deng R., Wei J., Zhang Z. (2017). Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of cognitive impairment and dementia: Meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 18.
99. Karazurna N., Porter C., Aytur S., Scott T., Mattei J., Noel S., Bigornia S. (2021). Associations between dietary fatty acid patterns and cognitive function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *British Journal of Nutrition*, 1-35. doi:10.1017/S0007114521003275
100. Kiely A., Ferland G., Ouliass B., O'Toole P. W., Purtill H., O'Connor E. M. (2020). Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutritional Neuroscience*, 23(8), 591-599

101. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287–303. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.026.
102. Kim K., Yun J. (2018). Association between diets and mild cognitive impairment in adults aged 50 years or older. *Nutrition Research And Practice*, 12(5), 415. doi: 10.4162/nrp.2018.12.5.415
103. Kinoshita K., Otsuka R., Takada M., Tsukamoto-Yasui M., Nishita Y., Tange C. et al. (2020). The Association between Dietary Amino Acid Intake and Cognitive Decline 8 Years Later in Japanese Community-Dwelling Older Adults. *The Journal Of Nutrition, Health & Aging*, 25(2), 165-171. doi: 10.1007/s12603-020-1470-9
104. Kita M., Obara K., Kondo S., Umeda S., Ano Y. (2018). Effect of Supplementation of a Whey Peptide Rich in Tryptophan-Tyrosine-Related Peptides on Cognitive Performance in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*, 10(7), 899. <https://doi.org/10.3390/nu10070899>
105. Kolata G., 1985. Down Syndrome—Alzheimer's Linked. *Science*, 230(4730), pp.1152-1153.
106. Komulainen P., Tuomilehto J., Savonen K., Mannikka R., Hassinen M., Lakka T. et al. (2021). Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 113(6), 1428-1439. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
107. Kostis R., Kasdagli M., Kyrozi A., Orsini N., Lagiou P., Taiganidou F., Naska A. (2021). Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose–response meta-analysis of observational and experimental studies. *Nutrition Reviews*. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab078>
108. Kryscio R., Abner E., Caban-Holt A., Lovell M., Goodman P., Darke A. et al. (2017). Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurology*, 74(5), 567. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5778
109. Kumar A., Sidhu J., Goyal A. Alzheimer Disease. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021. Available online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
110. Kuo C., Stachiv I., & Nikolai T. (2020). Association of Late Life Depression, (Non-) Modifiable Risk and Protective Factors with Dementia and Alzheimer's Disease: Literature Review on Current Evidences, Preventive Interventions and Possible

- Future Trends in Prevention and Treatment of Dementia. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 17(20), 7475. doi: 10.3390/ijerph17207475.
111. Kuszewski J., Wong R., Howe P. (2017). Effects of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Endothelial Vasodilator Function and Cognition—Are They Interrelated?. *Nutrients*, 9(5), 487. doi: 10.3390/nu9050487
 112. Kwok T., Wu Y., Lee J., Lee R., Yung C., Choi G. et al. (2020). A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clinical Nutrition*, 39(8), 2399-2405. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.005
 113. Lakhan R, Sharma M, Batra K, Beatty FB. The Role of Vitamin E in Slowing Down Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Healthcare*. 2021; 9(11):1573. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111573>
 114. Lao Y., Hou L., Li J., Hui X., Yan P., Yang K. (2020). Association between alcohol intake, mild cognitive impairment and progression to dementia: a dose–response meta-analysis. *Aging Clinical And Experimental Research*, 33(5), 1175-1185. doi: 10.1007/s40520-020-01605-0
 115. Lee C., Sun Y., Lee H., Chen T., Wang P., Lin K. et al. (2016). MODEST OVERWEIGHT AND HEALTHY DIETARY HABITS REDUCE RISK OF DEMENTIA: A NATIONWIDE SURVEY IN TAIWAN. *The Journal Of Prevention Of Alzheimer's Disease*, 1-8. doi: 10.14283/jpad.2016.123
 116. Leng X., Payne M., Rapp S., Vitolins M. (2019). P4-632: BASELINE COMPOSITION OF MACRONUTRIENTS IS ASSOCIATED WITH RISK OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OR DEMENTIA: RESULTS FROM THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE MEMORY STUDY (WHIMS). *Alzheimer's & Dementia*, 15, P1570-P1570. doi: 10.1016/j.jalz.2019.08.181
 117. Li J., Abdel-Aal E. M. (2021). Dietary Lutein and Cognitive Function in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(19), 5794. <https://doi.org/10.3390/molecules26195794>
 118. Li M., Li W., Gao Y., Chen Y., Bai D., Weng J. et al. (2020). Effect of folic acid combined with docosahexaenoic acid intervention on mild cognitive impairment in elderly: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal Of Nutrition*, 60(4), 1795-1808. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02373-3>

119. Li S., Guo Y., Men J., Fu H. and Xu T., 2021. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 21(1).
120. Li W., Sun L., Yue L., Li G., Xiao S. (2019). The Association Between Eating Green Vegetables Every Day And Mild Cognitive Impairment: A Community-Based Cross-Sectional Study In Shanghai. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, Volume 15, 3213-3218. doi: 10.2147/ndt.s221074
121. Li W., Yue L., Li G., Xiao S. (2021). Higher weekly white rice consumption is associated with an increased risk of incident MCI : a two-year follow-up study of elderly people in Shanghai Community. doi: 10.21203/rs.3.rs-445341/v1
122. Li X., Song D., Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. 2015;10:549–60.
123. Li Y., Li S., Wang W. et al. Association between Dietary Protein Intake and Cognitive Function in Adults Aged 60 Years and Older. *J Nutr Health Aging* 24, 223–229 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1317-4>
124. Liu X., Du X., Han G., Gao W. (2017). Association between tea consumption and risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 8(26), 43306-43321. doi: 10.18632/oncotarget.17429
125. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Brayne C., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
126. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley H, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-734.
127. Lleo A., Nunez-Llaves R., Alcolea D., Chiva C., Balateu-Panos D., Colom-Cadena M., Gomez-Giro G., Munoz L., Querol-Vilaseca M., Pegueroles J. et al. Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *Mol. Cell. Proteom. Mcp* 2019, 18, 546–560.
128. Lopez O. and Kuller L., 2019. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handbook of Clinical Neurology*, pp.139-148.

129. MacDonald-Wicks L, McEvoy M, Magennis E, Schofield PW, Patterson AJ, Zacharia K. Dietary Long-Chain Fatty Acids and Cognitive Performance in Older Australian Adults. *Nutrients*. 2019; 11(4):711. <https://doi.org/10.3390/nu11040711>
130. Matura S., Prvulovic D., Mohadjer N., Fusser F., Oertel V., Reif A., Karakaya T. (2021). Association of dietary fat composition with cognitive performance and brain morphology in cognitively healthy individuals. *Acta Neuropsychiatrica*, 33(3), 134-140. doi:10.1017/neu.2021.1
131. Maurer K., Volk S., & Gerbaldo H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England), 349(9064), 1546–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10203-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10203-8)
132. Maylor E. A., Simpson E. E., Secker D. L., Meunier N., Andriollo-Sanchez M., Polito A., Stewart-Knox B., McConville C., O'Connor J. M., Coudray C. (2006). Effects of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *The British journal of nutrition*, 96(4), 752–760.
133. Mazereeuw G., Lanctôt K., Chau S., Swardfager W., & Herrmann N. (2012). Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiology Of Aging*, 33(7), 1482.e17-1482.e29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014
134. McCleery J., Abraham R., Denton D., Rutjes A., Chong L., Al-Assaf A. et al. (2019). Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2019(2).
135. McGrattan A., McGuinness B., McKinley M., Kee F., Passmore P., Woodside J., McEvoy C. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, 8(2), 53-65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4
136. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):Cd003160. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003160.pub3>.
137. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D. and Stadlan E., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), pp.939-939.
138. McLimans K., Collazo Martinez A., Mochel J., Allenspach K., Willette A. (2020). Serum vitamin B12 and related 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase

- reductase and cubilin genotypes predict neural outcomes across the Alzheimer's disease spectrum. *British Journal Of Nutrition*, 124(2), 135-145. doi: 10.1017/s0007114520000951
139. McNamara R., Kalt W., Shidler M., McDonald J., Summer S., Stein A. et al. (2018). Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiology Of Aging*, 64, 147-156. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.003
 140. Mendez M. F. (2019). Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(1), 34–51. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000687>
 141. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease. *Neurol Clin*. 2017;35(2):263–281. doi: 10.1016/j.ncl.2017.01.005.
 142. Metaxas A., Kempf S.J. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: Elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. *Neural Regen. Res*. 2016,11, 1579–1581.
 143. Miao H., Chen K., Yan X. et al. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. *J Prev Alzheimers Dis* 8, 188–193 (2021). <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.62>
 144. Milte C.M., Ball K., Crawford D. et al. Diet quality and cognitive function in mid-aged and older men and women. *BMC Geriatr* 19, 361 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1326-5>
 145. Moran J. M., Jolly E., & Mitchell J. P. (2012). Social-cognitive deficits in normal aging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32(16), 5553–5561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5511-11.2012>
 146. Morton L., Braakhuis A. J. (2021). The Effects of Fruit-Derived Polyphenols on Cognition and Lung Function in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(12), 4273.
 147. Mottaghi T., Amirabdollahian F., Haghighatdoost F. (2018). Fruit and vegetable intake and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of clinical nutrition*, 72(10), 1336-1344.
 148. Munoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Martinez-Gonzalez M., Bullo M., Corella D., Castaner O. et al. (2021). Milk and Dairy Products Intake Is Related to Cognitive

- Impairment at Baseline in Predimed Plus Trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(7), 2000728. doi: 10.1002/mnfr.202000728
149. Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, Bennett D, Bernabe E, Blencowe H, Bourne R, Braithwaite T, Brayne C, Bruce NG, Brugha TS, Burney P, Dherani M, Dolk H, Edmond K, Ezzati M, Flaxman AD, et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;381:997–1020.
 150. Nakamoto M., Otsuka R., Nishita Y. et al. Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 72, 1458–1462 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41430-017-0061-2>
 151. Naqvi A., Harty B., Mukamal K., Stoddard A., Vitolins M. and Dunn J., 2011. Monounsaturated, Trans, and Saturated Fatty Acids and Cognitive Decline in Women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(5), pp.837-843.
 152. Nasreddine Z., Phillips N., Bacdirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J. and Chertkow H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp.695-699.
 153. Ni L., Zhao M., Hu Z., Yang K., Zhao X., Niu H. and Lin H., 2021. Neural Mechanism of Shentai Tea Polyphenols on Cognitive Improvements for Individuals with Subjective Cognitive Decline: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(3), pp.1137-1145.
 154. Niu H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grima F., & Aguinaga-Ontoso I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis*. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
 155. Nozaki S., Sawada N., Matsuoka Y., Shikimoto R., Mimura M., & Tsugane S. (2021). Association Between Dietary Fish and PUFA Intake in Midlife and Dementia in Later Life: The JPHC Saku Mental Health Study. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 79(3), 1091-1104. doi: 10.3233/jad-191313
 156. Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE, et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women. *Ann Neurol* 2012;72:124e34. <https://doi.org/10.1002/ana.23593>

157. Onozuka H., Nakajima A., Matsuzaki K., Shin R.-W., Ogino K., Saigusa D., et al. (2008). Nobiletin, a citrus flavonoid, improves memory impairment and A β pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326, 739–744. doi: 10.1124/jpet.108.140293
158. Ooi C., Loke S., Yassin Z., & Hamid T. (2011). Carbohydrates for improving the cognitive performance of independent-living older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007220.pub2>
159. Overk C.R., Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem Pharm.* 2014, 88, 508–516.
160. Ozawa M., Ohara T., Ninomiya T., Hata J., Yoshida D., Mukai N., Nagata M., Uchida K., Shirota T., Kitazono T., Kiyohara Y. (2014). Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(7), 1224–1230. <https://doi.org/10.1111/jgs.12887>
161. Pais R., Ruano L., P. Carvalho O. and Barros H., 2020. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults—A Systematic Review. *Geriatrics*, 5(4), p.84
162. Parilli-Moser I., Dominguez-Lopez I., Trius-Soler M., Castellvi M., Bosch B., Castro-Barquero S., Estruch R., Hurtado-Barroso S., Lamuela-Raventos R. M. (2021). Consumption of peanut products improves memory and stress response in healthy adults from the ARISTOTLE study: A 6-month randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(11), 5556–5567. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.09.020>
163. Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, Spittlehouse JK, Vissers MCM, Skidmore PML, Willis J, Cameron VA, Carr AC. Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*. 2017; 9(8):831. <https://doi.org/10.3390/nu9080831>
164. Petersen R., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), pp.183-194.
165. Petersen R., Thomas R., Grundman M., Bennett D., Doody R., Ferris S. et al. (2005). Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *New England Journal Of Medicine*, 352(23), 2379-2388. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050151>

166. Petruski-Ivleva N., Kucharska-Newton A., Palta P., Couper D., Meyer K., Graff M., Haring B., Sharrett R., Heiss G. (2017). Milk Intake at Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutrients*, 9(10), 1134. <https://doi.org/10.3390/nu9101134>
167. Picone P., Di Carlo M. and Nuzzo D., 2020. Obesity and Alzheimer's disease: Molecular bases. *European Journal of Neuroscience*, 52(8), pp.3944-3950.
168. Popp J, Meichsner S, Kolsch H, Lewczuk P, Maier W, Kornhuber J, et al. Cerebral and extracerebral cholesterol metabolism and CSF markers of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(1):37–42.
169. Power R., Nolan J., Prado-Cabrero A., Coen R., Roche W., Power T. et al. (2020). Targeted Nutritional Intervention for Patients with Mild Cognitive Impairment: The Cognitive impAiRmEnt Study (CARES) Trial 1. *Journal Of Personalized Medicine*, 10(2), 43. doi: 10.3390/jpm10020043
170. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):505–12.
171. Rahman A., Sawyer Baker P., Allman R. M., Zamrini E. (2007). Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *The journal of nutrition, health & aging*, 11(1), 49–54.
172. Ran L., Liu W., Fang Y., Xu S., Li J., Luo X. et al. (2021). Alcohol, coffee and tea intake and the risk of cognitive deficits: a dose–response meta-analysis. *Epidemiology And Psychiatric Sciences*, 30. doi: 10.1017/s2045796020001183
173. Raz L., Knoefel J., & Bhaskar K. (2016). The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1), 172–186. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164>
174. Reisberg B., Ferris S. H., Kluger A., Franssen E., Wegiel J., & de Leon M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *International psychogeriatrics*, 20(1), 18–31. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006394>
175. Roberts R., Roberts L., Geda Y., Cha R., Pankratz V., O'Connor H. et al. (2012). Relative Intake of Macronutrients Impacts Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 32(2), 329-339. doi: 10.3233/jad-2012-120862

176. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018;14(3):263-70.
177. Ruan Y., Tang J., Guo X., Li K., Li D. (2018). Dietary Fat Intake and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Current Alzheimer research*, 15(9), 869–876. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180427142350>
178. Rusek M., Pluta R., Ułamek-Kozioł M., Czuczwar S. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(16), 3892. doi: 10.3390/ijms20163892
179. Rutjes A. W., Denton D. A., Di Nisio M., Chong L. Y., Abraham R. P., Al-Assaf A. S., Anderson J. L., Malik M. A., Vernooij R. W., Martinez G., Tabet N., McCleery J. (2018). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD011906. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011906.pub2>
180. Ryman D., Acosta-Baena N., Aisen P., Bird T., Danek A., Fox N., Goate A., Frommelt P., Ghetti B., Langbaum J., Lopera F., Martins R., Masters C., Mayeux R., McDade E., Moreno S., Reiman E., Ringman J., Salloway S., Schofield P., Sperling R., Tariot P., Xiong C., Morris J. and Bateman R., 2014. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 83(3), pp.253-260.
181. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009; 66(2):216–25.
182. Sala-Vila A., Valls-Pedret C., Rajaram S., Coll-Adros N., Cofan M., Serra-Mir M., Perez-Heras A., Roth I., Freitas-Simoes T., Domenech M., Calvo C., Lopez-Illamola A., Bitok E., Buxton N., Huey L., Arechiga A., Oda K., Lee G., Corella D., Vaque-Alcazar L., Sala-Llonch R., Bartres-Faz D., Sabate J. and Ros E., 2020. Effect of a 2-year diet intervention with walnuts on cognitive decline. The Walnuts And Healthy Aging (WAHA) study: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(3), pp.590-600.
183. Salas I. H., & De Strooper B. (2018). Diabetes and Alzheimer's Disease: A Link not as Simple as it Seems. *Neurochemical Research*. doi:10.1007/s11064-018-2690-9

184. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annual review of psychology*. 2012;63:201–26.
185. Sanford A., 2017. Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), pp.325-337.
186. Serrano-Pozo A., Das S. and Hyman B., 2021. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 20(1), pp.68-80.
187. Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E., Hyman B.T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011, 1, a006189
188. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *SleepMed Rev.* 2018;40:4–16.
189. Sim M., Hong S., Jung S. et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 61, 447–459 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02656-3>
190. Simeon V, Chiodini P, Mattiello A, Sieri S, Panico C, Brighenti F, et al. Dietary glycemic load and risk of cognitive impairment in women: findings from the EPIC-Naples cohort. *Eur J Epidemiol* 2015;30:425e33. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0009-6>
191. Sindi S., Kareholt I., Eskelinen M., Hooshmand B., Lehtisalo J., Soininen H. et al. (2018). Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients*, 10(11), 1649. doi: 10.3390/nu10111649
192. Skoog I., & Gustafson D. (2006). Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological research*, 28(6), 605–611. <https://doi.org/10.1179/016164106X130506>
193. Socha K., Klimiuk K., Naliwajko SK, Soroczynska J., Puscion-Jakubik A., Markiewicz-Żukowska R, Kochanowicz J. Dietary Habits, Selenium, Copper, Zinc and Total Antioxidant Status in Serum in Relation to Cognitive Functions of Patients with Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 2021; 13(2):287. <https://doi.org/10.3390/nu13020287>
194. Solfrizzi V., Custodero C., Lozupone M., Imbimbo B., Valiani V., Agosti P. et al. (2017). Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with

- Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 59(3), 815-849. doi: 10.3233/jad-170248
195. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):817–24.
 196. Soutif-Veillon A., Ferland G., Rolland Y., Presse N., Boucher K., Feart C., Annweiler C. (2016). Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*, 93, 131-136.
 197. Squitti R, Ventriglia M, Simonelli I, Bonvicini C, Costa A, Perini G, Binetti G, Benussi L, Ghidoni R, Koch G, Borroni B, Albanese A, Sensi SL, Rongioletti M. Copper Imbalance in Alzheimer's Disease: Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Brain Specimens, and Replication Study Evaluating ATP7B Gene Variants. *Biomolecules*. 2021; 11(7):960. <https://doi.org/10.3390/biom11070960>
 198. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2018;pii:S1552-5260(18)33491-5.
 199. Sukik L., Liu J., Shi Z. (2021). Association between egg consumption and cognitive function among Chinese adults: Long-term effect and interaction effect of iron intake. *British Journal of Nutrition*, 1-10. doi:10.1017/S0007114521004402
 200. Sultan S., Taimuri U., Basnan S., Ai-Orabi W., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A. (2020). Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *Journal Of Aging Research*, 2020, 1-10. doi: 10.1155/2020/6097820
 201. Sweet V. *God's Hotel: A Doctor, a Hospital, and a Pilgrimage to the Heart of Medicine*. New York: Riverhead Hardcover; 2012. pp. 173–174.
 202. Tabaton M., Piccini A. Role of water-soluble amyloid-beta in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int. J. Exp. Pathol*. 2005, 86, 139–145
 203. Tarawneh R., D'Angelo G., Crimmins D., Herries E., Griest T., Fagan A.M., Zipfel G.J., Ladenson J.H., Morris J.C., Holtzman D.M. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2016, 73, 561–571.
 204. Terry RD, Katzman R. Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of aging*. 2001;22:347–8. discussion 53–4.

205. Timonin S, Shkolnikov VM, Jasilionis D, Grigoriev P, Jdanov DA, Leon DA. Disparities in length of life across developed countries: measuring and decomposing changes over time within and between country groups. *Popul Health Metr.* 2016;14:29
206. Tiwari S., Atluri V., Kaushik A., Yndart A., & Nair M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
207. Toh D., Wong C. H., Fam J., Kim J. E. (2021). Daily consumption of essence of chicken improves cognitive function: a systematically searched meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutritional neuroscience*, 24(3), 236–247. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1619984>
208. Travica N, Ried K, Sali A, Scholey A, Hudson I, Pipingas A. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017; 9(9):960. <https://doi.org/10.3390/nu9090960>
209. Tsolaki M., Lazarou E., Kozori M., Petridou N., Tabakis I., Lazarou I. et al. (2020). A Randomized Clinical Trial of Greek High Phenolic Early Harvest Extra Virgin Olive Oil in Mild Cognitive Impairment: The MICOIL Pilot Study. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 78(2), 801-817. doi: 10.3233/jad-200405
210. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res.* 2011; 8(4):354–60.
211. Tzekaki E., Tsolaki M., Pantazaki A., Geromichalos G., Lazarou E., Kozori M., Sinakos Z. (2021). The pleiotropic beneficial intervention of olive oil intake on the Alzheimer's disease onset via fibrinolytic system. *Experimental Gerontology*, 150, 111344. doi: 10.1016/j.exger.2021.111344
212. Ulstein I., Bohmer T. (2016). Normal Vitamin Levels and Nutritional Indices in Alzheimer's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia with Normal Body Mass Indexes. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 55(2), 717-725. <https://doi.org/10.3233/jad-160393>
213. Van Der Zwaluw N.L., Brouwer-Brolsma E.M., Kessels R.P.C., Smeets P.A.M., Kok F.J., Dhonukshe-Rutten R.A.M., De Groot, L.C.P.G.M., Van De Rest O., Van Wijngaarden J.P., Veld P.H.I.T. et al. Folate and Vitamin B12-Related Biomarkers in Relation to Brain Volumes. *Nutrients* 2016, 9, 8

214. Ventriglia M., Brewer G., Simonelli I., Mariani S., Siotto M., Bucossi S. and Squitti R., 2015. Zinc in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Serum, Plasma, and Cerebrospinal Fluid Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 46(1), pp.75-87.
215. Vepsäläinen S., Koivisto H., Pekkarinen E., Mäkinen P., Dobson G., McDougall G. J., et al. (2013). Anthocyanin-enriched bilberry and blackcurrant extracts modulate amyloid precursor protein processing and alleviate behavioral abnormalities in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Nutr. Biochem.* 24, 360–370. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.07.006
216. Vercambre M., Boutron-Ruault M., Ritchie K., Clavel-Chapelon F., Berr C. (2009). Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: A 13-year follow-up study of elderly French women. *British Journal of Nutrition*, 102(3), 419-427. doi:10.1017/S0007114508201959
217. Vinceti M., Chiari A., Eichmüller M., Rothman K. J., Filippini T., Malagoli C., Weuve J., Tondelli M., Zamboni G., Nichelli P. F., Michalke B. (2017). A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment. *Alzheimer's research & therapy*, 9(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0323-1>
218. Vinceti M., Michalke B., Malagoli C., Eichmüller M., Filippini T., Tondelli M., Bargellini A., Vinceti G., Zamboni G., Chiari A. (2019). Selenium and selenium species in the etiology of Alzheimer's dementia: The potential for bias of the case-control study design. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 53, 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.03.002>
219. Walker D. and Lue L., 2005. Investigations with cultured human microglia on pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroscience Research*, 81(3), pp.412-425.
220. Wang Z., Zhu W., Xing Y., Jia J., Tang Y. (2021). B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*.
221. Weber M. M. (1997). Alois Alzheimer, a coworker of Emil Kraepelin. *Journal of psychiatric research*, 31(6), 635–643. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(97\)00035-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(97)00035-6)

222. Weuve J, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Rajan KB, Beck T, Aggarwal NT, et al. Cognitive aging in black and white Americans: Cognition, cognitive decline, and incidence of Alzheimer disease dementia. *Epidemiology* 2018;29(1):151-9.
223. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/. Accessed September 13, 2019.
224. Wu L., Sun D. , Tan, Y. Intake of fruit and vegetables and the incident risk of cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Nutr Health Aging* 21, 1284–1290 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0875-6>
225. Xiang X, Werner G, Bohrmann B, Liesz A, Mazaheri F, Capell A, et al. TREM2 deficiency reduces the efficacy of immunotherapeutic amyloid clearance. *EMBO Mol Med*. 2016;8:992–1004. doi: 10.15252/emmm.201606370.
226. Xie S., Zhang Z., Chang F., Wang Y., Zhang Z., Zhou Z. and Guo H., 2016. Subcortical White Matter Changes with Normal Aging Detected by Multi-Shot High Resolution Diffusion Tensor Imaging. *PLOS ONE*, 11(6), p.e0157533.
227. Xu W, Yu JT, Tan MS, Tan L. Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2015;51(1):187–208.
228. Yang H. D., Kim D. H., Lee S. B., & Young L. D. (2016). History of Alzheimer's Disease. *Dementia and neurocognitive disorders*, 15(4), 115–121. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>
229. Yang T., Wang H., Xiong Y., Chen C., Duan K., Jia J., Ma F. (2020). Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1509-1518. <https://doi.org/10.3233/jad-200926>
230. Ye X., Gao X., Scott T., & Tucker K. (2011). Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes. *British Journal of Nutrition*, 106(9), 1423-1432. doi:10.1017/S0007114511001760
231. Yeh T., Yuan C., Ascherio A., Rosner B., Blacker D., Willett W.(2021). Long-term dietary protein intake and subjective cognitive decline in US men and women . *The American Journal of Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab236>

232. Yeh T., Yuan C., Ascherio A., Rosner B., Willett W., Blacker D. (2021). Long-term Dietary Flavonoid Intake and Subjective Cognitive Decline in US Men and Women. *Neurology*, 97(10), e1041-e1056. doi: 10.1212/wnl.00000000000012454
233. Yiannopoulou K.G., Papageorgiou S.G. Current and future treatments in alzheimer disease: An update. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2020:12. doi:10.1177/1179573520907397.
234. Ylilauri M., Voutilainen S., Lonnroos E., Mursu J., Virtanen H., Koskinen T., Salonen J., Tuomainen T. and Virtanen J., 2017. Association of dietary cholesterol and egg intakes with the risk of incident dementia or Alzheimer disease: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(2), pp.476-484.
235. Yuan L., Liu J., Ma W., Dong L., Wang W., Che R., Xiao R. (2016). Dietary pattern and antioxidants in plasma and erythrocyte in patients with mild cognitive impairment from China. *Nutrition*, 32(2), 193-198. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.004>
236. Yuda N., Tanaka M., Yamauchi K., Abe F., Kakiuchi I., Kiyosawa K., Miyasaka M., Sakane N., Nakamura M. Effect of the Casein-Derived Peptide Met-Lys-Pro on Cognitive Function in Community-Dwelling Adults Without Dementia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin. Interv. Aging* 2020, 15, 743–754.
237. Yusuf M., Weyandt L. L., & Piryatinsky, I. (2016). Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *International Journal of Neuroscience*, 127(2), 161–175. doi:10.3109/00207454.2016.11155
238. Zajac I. T., Barnes M., Cavuoto P., Wittert G., Noakes M. (2020). The Effects of Vitamin D-Enriched Mushrooms and Vitamin D3 on Cognitive Performance and Mood in Healthy Elderly Adults: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 12(12), 3847. <https://doi.org/10.3390/nu12123847>
239. Zeng L., Cao Y., Liang W., Bao W., Pan J., Wang Q. et al. (2017). An exploration of the role of a fish-oriented diet in cognitive decline: a systematic review of the literature. *Oncotarget*, 8(24), 39877-39895. doi: 10.18632/oncotarget.16347
240. Zhang H., Hardie L., Bawajeeh A. O., Cade J. (2020). Meat Consumption, Cognitive Function and Disorders: A Systematic Review with Narrative Synthesis and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(5), 1528. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu12051528>

241. Zhang X., Hou W., Li M., Tang Z. (2015). Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clinical And Experimental Research*, 28(1), 165-166. doi: 10.1007/s40520-015-0381-9
242. Zhang Y., Chen J., Qiu J., Li Y., Wang J., & Jiao J. (2015). Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies^{1–3}. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 103(2), 330-340. doi: 10.3945/ajcn.115.124081
243. Zhou J., Ma L., Zhao L., Sheng J., Xu Y., Chen J. et al. (2021). Association Between the Prognostic Nutritional Index and Cognitive Function Among Older Adults in the United States: A Population-Based Study. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 83(2), 819-831. doi: 10.3233/jad-210141
244. Zhu G., Zhao J., Zhang H., Chen W. and Wang G., 2021. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Foods*, 10(7), p.1672.
245. Zhu L., Mei X., Zhang Z., Xie Y., Lang F. (2018). Curcumin intervention for cognitive function in different types of people: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, 33(3), 524-533. <https://doi.org/10.1002/ptr.6257>
246. Zhu R., Chen M., Zhang Z., Wu T., & Zhao W. (2021). Dietary fatty acids and risk for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairment: A prospective cohort meta-analysis. *Nutrition*, 90, 111355. doi: 10.1016/j.nut.2021.111355
247. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723–38.