



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

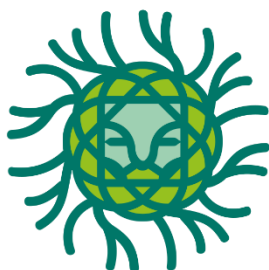
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΣΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΚΑΙ ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Μεταπτυχιακή εργασία

ΣΙΓΑΛΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ



ALBION

Aiginitio Longitudinal Biomarkers
Investigation Of Neurodegeneration

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE AND EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

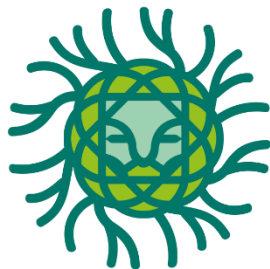
POSTGRADUATE PROGRAMME: APPLIED NUTRITION AND DIETETICS

COURSE: CLINICAL NUTRITION

**ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET AND COGNITIVE FUNCTION IN
ADULTS**

Master Thesis

SIGALA EVANGELIA



ALBION

Aiginitio **L**ongitudinal **B**iomarkers
Investigation **O**f **N**eurodegeneration

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ

**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ, ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ, ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ, ΤΜΗΜΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ, ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΣΚΑΡΜΕΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΝΕΥΡΟΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

Η φοιτήτρια Σιγάλα Ευαγγελία 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.

Στην οικογένειά μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια αυτής της διπλωματικής εργασίας, Καθηγήτρια Γιαννακούλια Μαρία, για την ευκαιρία που μου έδωσε με την ανάθεση αυτού του θέματος, την πολύτιμες συμβουλές και γνώσεις που μου έχει μεταφέρει όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και για την υπομονή της και πρωτίστως για το ενδιαφέρον της. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Σκαρμέα Νικόλαο, για την ευκαιρία που έδωσε με τη συμμετοχή μου στη μελέτη ALBION.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της μελέτης ALBION, με τα οποία συνεργάστηκα κι ειδικότερα την Υποψήφια Διδάκτορα Θεοδώρα Μπρίκου και τη Διδάκτορα Μαμαλάκη Ειρήνη, για το ενδιαφέρον τους και τις πολύτιμες συμβουλές τους αυτά τα χρόνια.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου, για την υποστήριξή τους και την ενθάρρυνσή τους.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη στα Ελληνικά	8
Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.1. Γνωσιακή λειτουργία.....	13
1.1.1. Αντίληψη	14
1.1.2. Μνήμη και μάθηση	15
1.1.3. Γνωσιακές λειτουργίες σχετικές με την έκφραση	19
1.1.4. Σκέψη.....	20
1.1.5. Προσοχή	20
1.1.6. Επιτελικές λειτουργίες	22
1.2. Σχετιζόμενη με την ηλικία έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και άνοια	24
1.3. Προδιαθεσικοί και προστατευτικοί παράγοντες για γνωσιακή έκπτωση	34
1.3.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	35
1.3.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες	39
1.4. Διατροφή και γνωσιακή λειτουργία.....	59
1.4.1. Μηχανισμοί επίδρασης της δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία	59
1.4.2. Ανασκόπηση μελετών για το ρόλο της διατροφής στη γνωσιακή λειτουργία και στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε άτομα άνω των 40 ετών	63
1.4.2.1. Μικροθρεπτικά συστατικά	63
1.4.2.2. Μακροθρεπτικά συστατικά	90
1.4.2.3. Ομάδες τροφίμων.....	99
1.4.2.4. Διαιτητικά πρότυπα	107
2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΕΝΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	128
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	129
3.1. Δείγμα	129
3.2. Περιγραφή πρωτοκόλλου της μελέτης	130
3.3. Αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας	131
3.4. Αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης	132
3.5. Στατιστική ανάλυση	134
3.6. Έγκριση βιοηθικής.....	135
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	136
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	142
Βιβλιογραφία.....	149

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Σήμερα, δεν υπάρχει αποτελεσματική φαρμακευτική αντιμετώπιση της γνωσιακής εξασθένησης που σχετίζεται με την ηλικία και με τις άνοιες. Επιπλέον, το γεγονός ότι αυτά τα νοσήματα έχουν μακρά προκλινική περίοδο οδήγησε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας σε παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν ήδη από τη μέση ενήλικη ζωή, όπως η διαίτα. Η Μεσογειακή Δίαιτα είναι το διατροφικό πρότυπο που έχει αναδειχθεί, κυρίως, από τις επιδημιολογικές μελέτες. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με τις γνωσιακές λειτουργίες και με το κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής εξασθένησης.

Μέθοδος: Συλλέχθηκαν δεδομένα από δείγμα κατοίκων της Ελλάδας, ηλικίας άνω των 40 ετών που δεν είχαν διάγνωση άνοιας, κατά την ένταξή τους στη μελέτη ALBION. Για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν ανακλήσεις 24ώρου με τη μέθοδο των πολλαπλών περασμάτων και υπολογίστηκε το MedDietScore. Τα άτομα ταξινομήθηκαν με βάση τη διάγνωση ήπιας γνωσιακής εξασθένησης και άνοιας. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε με τη διάγνωση και τις γνωσιακές λειτουργίες, συγχρονικά και προοπτικά, μετά από ~3 έτη από την πρώτη επαναξιολόγηση.

Αποτελέσματα: Στην πρώτη αξιολόγηση της μελέτης, συμμετείχαν 116 άτομα, μεταξύ των οποίων ο επιπολασμός της ήπιας γνωσιακής εξασθένησης ήταν 29,3%. Τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση είχαν μικρότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα ($28,7 \pm 5,2$), συγκριτικά με τα γνωσικά υγιή άτομα, συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα ($31,0 \pm 6,4$) ($p=0,081$). Μετά από $1,5 \pm 1,0$ έτη από την πρώτη αξιολόγηση, τα 76 (65,5%) άτομα διατήρησαν τις γνωσιακές λειτουργίες τους, τα 30 (25,9%) άτομα είχαν ήπια γνωσιακή εξασθένηση και 10 (8,6%) έλαβαν διάγνωση άνοιας. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δε συσχετίζεται με τη γνωσιακή απόδοση συγχρονικά, την αλλαγή των γνωσιακών λειτουργιών μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος, τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής εξασθένησης και την επίπτωση των ανοϊκών συνδρόμων.

Συμπεράσματα: Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, τη γνωσιακή εξασθένηση και τα αποτελέσματα των δοκιμασιών της γνωσιακής λειτουργίας.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή Δίαιτα, μέσης ηλικίας, γνωσιακή λειτουργία, γνωσιακή εξασθένηση, άνοια

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Background: The prevalence of dementias is rising, while there is no effective medical treatment for age-related cognitive decline and dementia. Furthermore, given the long preclinical stages of dementia, the interest of scientific community has turned into factors that can be modified since middle age, such as dietary habits. Epidemiological evidence suggests that the Mediterranean dietary pattern could serve as an effective preventing measure for cognitive disorders. The aim of this study is to investigate the association of adherence to the Mediterranean Diet with cognitive function and risk of cognitive impairment.

Design: Data was collected from a sample of residents of Greece, who were over 40 years of age and non-demented, during their first inclusion in the ALBION Study. Dietary intake was assessed via dietary recalls, using the multiple-pass method, and MedDietScore was estimated. Individuals were further classified based on the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and dementia. Adherence to the Mediterranean Diet was associated with cognitive performance and clinical diagnosis, both cross-sectionally and prospectively, 1.5 ± 1.0 years after the first evaluation.

Results: In the first evaluation, among 116 individuals, the prevalence of mild cognitive impairment (MCI) was 29.3%. The individuals diagnosed with MCI had lower adherence to the Mediterranean Diet (28.7 ± 5.2), compared with the cognitive healthy individuals (31.0 ± 6.4). During the ~3-year follow-up, 76 individuals had normal cognition, while 30 (25.9%) and 10 (8.6%) individuals were diagnosed with mild cognitive impairment and dementia, respectively. Overall, no associations were found between adherence to the Mediterranean Diet and cognitive outcomes, cross-sectionally, cognitive change, the prevalence of mild cognitive impairment and the incidence of dementia, after the follow-up period.

Conclusion: In this study, no associations were observed between the Mediterranean diet and cognitive outcomes, cognitive change, the prevalence of mild cognitive impairment and the incidence of dementia.

Keywords: Mediterranean diet, middle aged, cognition, cognitive dysfunction, dementia

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1: Συγχρονικές μελέτες	121
Πίνακας 1.2: Προοπτικές μελέτες	122
Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος	136
Πίνακας 4.2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά διαιτητικής πρόσληψης	137
Πίνακας 4.3: Συσχέτιση του MedDietScore με την πιθανότητα ήπιας γνωσιακής έκπτωσης ...	137
Πίνακας 4.4: Συσχέτιση του MedDietScore με τα αποτελέσματα από των γνωσιακών λειτουργιών, κατά την πρώτη αξιολόγηση	138
Πίνακας 4.5: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα ήπιας γνωσιακής έκπτωσης	139
Πίνακας 4.6: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα διάγνωσης γνωσιακής έκπτωσης.....	140
Πίνακας 4.7: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα διάγνωσης άνοιας:	140
Πίνακας 4.8: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με τις αλλαγές στις γνωσιακές λειτουργίες.....	141

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΟΗΕ	Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών (United Nations, UN)
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ), ο πληθυσμός των ηλικιωμένων ατόμων αυξάνεται ταχύτερα από οποιαδήποτε άλλη ηλικιακή ομάδα, λόγω της αύξησης στο προσδόκιμο ζωής και της παράλληλης μείωσης του ποσοστού γεννήσεων (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, & Population Division, 2019). Αυτή η πληθυσμιακή διάρθρωση προβλέπεται ότι θα συνεχιστεί και στο μέλλον, καθιστώντας τη γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τα συστήματα υγείας και τις κοινωνίες του μέλλοντος (World Health Organization, 2021). Χαρακτηριστικά, το 2020, ο πληθυσμός των ατόμων άνω των 65 ετών έφτανε περίπου τα 727 εκατομμύρια άτομα, παγκοσμίως (United Nations et al., 2019). Στις τρεις επόμενες δεκαετίες, ο αριθμός αυτός προβλέπεται να διπλασιαστεί, αγγίζοντας τα 1,5 δισεκατομμύρια άτομα, το έτος 2050.

Η γήρανση είναι μία δυναμική και σύνθετη βιολογική διεργασία που χαρακτηρίζεται από σταδιακή έκπτωση των λειτουργιών του οργανισμού, με αποτέλεσμα τόσο τη σωματική όσο και τη γνωσιακή εξασθένηση (Juan & Adlard, 2019). Επιπλέον, με την πάροδο της ηλικίας, υφίστανται κυτταρικές αλλαγές που προδιαθέτουν στην παθογένεση διάφορων παθολογικών καταστάσεων (Hrelia et al., 2020). Έτσι, η γήρανση συνδέεται με αύξηση της επίπτωσης των χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και τα ανοϊκά σύνδρομα (World Health Organization, 2021).

Η άνοια είναι ένα σύνδρομο, συνήθως, χρόνιας φύσης που οδηγεί σε προοδευτική εξασθένηση της γνωσιακής λειτουργίας, με συνέπεια την σταδιακή απώλεια της ανεξαρτησίας του ατόμου (American Psychiatric Association, 2013). Σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), για το 2019, τα ανοϊκά σύνδρομα κατατάσσονται μεταξύ των 10 κυριότερων αιτιών χαμένων χρόνων ζωής λόγω αναπηρίας (years lost due to disability, YLDs), για άτομα άνω των 60 ετών, κι αποτελούν την έβδομη αιτία θνησιμότητας (World Health Organization, 2021). Το 2019, εκτιμάται ότι 55,2 εκατομμύρια άτομα, ανά τον κόσμο, έπασχαν από άνοια, εκ των οποίων το 81,1% ήταν άνω των 65 ετών. Με την ετήσια επίπτωσή της να εκτιμάται στα 9,9 εκατομμύρια νέα περιστατικά, ο επιπολασμός της άνοιας αναμένεται να αυξηθεί στα 78 εκατομμύρια άτομα, το 2030, και στα 139 εκατομμύρια άτομα, έως το 2050.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει θεραπευτική παρέμβαση για τη βελτίωση της γνωσιακής έκπτωσης που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας (Buckinx & Aubertin-Leheudre, 2021), ενώ η φαρμακευτική αγωγή για τα πρωτοπαθή ανοϊκά σύνδρομα εστιάζει στην παροδική βελτίωση της συμπτωματολογίας (Hrelia et al., 2020). Επιπλέον, είναι γνωστό ότι τα κύρια ανοϊκά νοσήματα, η νόσος Alzheimer κι η αγγειακή άνοια, διαδράμουν πολλά χρόνια ασυμπτωματικά, πριν από την κλινική εκδήλωσή τους (Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, & Webster C, 2021). Επομένως, η κύρια στρατηγική για τη μείωση της επίπτωσης της άνοιας είναι η πρωτογενής της πρόσληψη (World Health Organization, 2021).

Το ενδιαφέρον των ερευνητών/τριων έχει στραφεί σε προδιαθεσικούς και προστατευτικούς παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν από την προκλινική περίοδο των ανοϊκών συνδρόμων, από τη μέση ενήλικη ζωή, όταν τα άτομα είναι ακόμη γνωσιακά υγιή (Horstkotter, Deckers, & Kohler, 2021; Singh-Manoux et al., 2012). Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για το ρόλο των θρεπτικών συστατικών και των μεμονωμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων στη γνωσιακή λειτουργία και στον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, καθώς η διατροφή είναι ένας από τους παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν (van den Brink, Brouwer-Brolsma, Berendsen, & van de Rest, 2019). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον κερδίζουν τα διαιτητικά πρότυπα, καθώς αποτυπώνουν την πολυπλοκότητα της διαιτητικής πρόσληψης (Y. Gu & Scarmeas, 2011). Ένα από τα διαιτητικά πρότυπα που προτείνεται για την πρόληψη της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας και των ανοϊκών συνδρόμων είναι η Μεσογειακή Δίαιτα (Livingston et al., 2020; World Health Organization, 2019).

1.1. Γνωσιακή λειτουργία

Με τον όρο «γνωσιακή λειτουργία» (cognition – cognitive function), περιγράφονται οι νοητικές διεργασίες του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην απόκτηση, στη διαχείριση και στην κατανόηση των πληροφοριών (Gauthier S et al., 2021; Lezak, Howieson, Loring, & Fischer, 2004). Στην τυπική προσέγγιση της Νευροψυχολογίας, η γνωσιακή λειτουργία υποδιαιρείται σε ευρύτερες κατηγορίες διεργασιών, όπως η αντίληψη, η μνήμη, η μάθηση, η γλώσσα, η σκέψη, η προσοχή κι οι επιτελικές λειτουργίες, η καθεμία από τις οποίες αποτελεί μία πολυδιάστατη έννοια και περιλαμβάνει περαιτέρω υποδιαιρέσεις. Πρακτικά, όλες οι πτυχές της γνωσιακής

λειτουργίες είναι αλληλένδετες. Επιπλέον, συχνά, οι γνωσιακές λειτουργίες ιεραρχούνται με βάση την πολυπλοκότητά τους (top-down, bottom-up) (Harvey, 2019). Έτσι, οι πιο σύνθετες γνωσιακές λειτουργίες, όπως οι επιτελικές λειτουργίες, εντάσσονται σε ένα ανώτερο επίπεδο οργάνωσης, σε σχέση με τις πιο απλές, όπως η αντίληψη.

Στη βιβλιογραφία, οι γνωσιακές λειτουργίες συνδέονται με δομές του εγκεφάλου, νευρωνικές δομές και νευρωνικά δίκτυα, τα οποία ενεργοποιούνται και αλληλεπιδρούν (Harvey, 2019; Lezak et al., 2004). Μία βλάβη στον εγκέφαλο, είτε τραυματική είτε λόγω μίας υποκείμενης πάθησης, μπορεί να επηρεάσει ένα ευρύ φάσμα γνωσιακών λειτουργιών (Lezak et al., 2004). Οι λειτουργίες που εδράζονται στον κατεστραμμένο ιστό, καθώς κι αυτές που σχετίζονται μ' αυτές, μπορεί να παρουσιάσουν διαφορετικού βαθμού ελλείμματα, ενώ άλλες διατηρούνται ή μπορεί να ενισχυθούν, αντισταθμιστικά.

1.1.1. Αντίληψη

Η αίσθηση (sensation) αναφέρεται στην ικανότητα ενός ατόμου να ανιχνεύει ερεθίσματα από το περιβάλλον, μέσω των αισθητηριακών συστημάτων (Harvey, 2019). Σε ένα μετέπειτα στάδιο, η αντίληψη (perception) περιλαμβάνει την επεξεργασία των πληροφοριών που λαμβάνονται από τις αισθήσεις, την αναστολή ή το φιλτράρισμα τους από τη συνείδηση και την ενσωμάτωσή τους με άλλες αισθητηριακές πληροφορίες και με προηγούμενες εμπειρίες ή αναμνήσεις (Lezak et al., 2004).

Η αντίληψη είναι μία σύνθετη διαδικασία, με πολλά διαδοχικά στάδια, στην οποία συμμετέχουν κι άλλες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας, όπως η μνήμη και η προσοχή. Στις λειτουργίες αντίληψης εντάσσονται: η επίγνωση (awareness), η αναγνώριση (recognition), η διάκριση (discrimination), η μορφοποίηση ή σχηματοποίηση (patterning), ο προσανατολισμός (orientation) κι η οπτικοχωρητική ικανότητα (visuospatial ability), δηλαδή η ικανότητα του ατόμου να αντιληφθεί το χώρο σε δύο ή τρεις διαστάσεις. Επιπλέον, στις αντιληπτικές ικανότητες, πολλοί/ές ερευνητές/τριες κατατάσσουν και την κατασκευαστική ικανότητα (construction), δηλαδή την ικανότητα του ατόμου να συνδυάζει τμήματα ενός αντικειμένου, για να κατασκευάσει ένα συνεκτικό αντικείμενο (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Harvey, 2019).

Η αγνωσία (agnosia) είναι μία αντιληπτική δυσλειτουργία που εμφανίζεται ως αδυναμία αναγνώρισης των αισθητηριακών πληροφοριών, παρά τη φυσιολογική λειτουργία των αισθητικών συστημάτων (Kumar & Wroten, 2021; Lezak et al., 2004). Επιπλέον, η αγνωσία δεν μπορεί να αποδοθεί σε διαταραχές της προσοχής, της μνήμης και της γλώσσας ή στην έλλειψη εξοικείωσης με τα ερεθίσματα. Στη βιβλιογραφία, διακρίνονται τρεις κύριοι τύποι αγνωσίας, με βάση την αίσθηση που εμπλέκεται: η οπτική (visual), η ακουστική (auditory) κι η απτική (tactile), από τις οποίες η οπτική είναι η πιο κοινά εμφανιζόμενη. Μάλιστα, ένας από τις πιο συχνούς τύπους οπτικής αγνωσίας είναι η προσωποαγνωσία (prosopagnosia ή face agnosia), στην οποία παρουσιάζεται αδυναμία αναγνώρισης οικείων προσώπων κι αδυναμία μάθησης νέων προσώπων (Lezak et al., 2004).

1.1.2. Μνήμη και μάθηση

Η μνήμη (memory) αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να αποκτά, να συγκρατεί και να ανακαλεί πληροφορίες ή εμπειρίες, με βάση νοητικές διεργασίες κωδικοποίησης (encoding), συγκράτησης (retention) για κάποιο χρονικό διάστημα και ανάκτησης (retrieval) σε μελλοντικό χρόνο (American Psychological Association, n.d.-b).

Υπάρχουν πολλοί τρόποι κατηγοριοποίησης των μνημονικών συστημάτων (Lezak et al., 2004; Roediger, Zaromb, & Lin, 2017). Με κριτήρια τη διάρκεια και τη χωρητικότητα, η μνήμη διακρίνεται σε τρεις κύριες κατηγορίες: την αισθητηριακή μνήμη (sensory memory), τη βραχυπρόθεσμη μνήμη (short-term memory, STM) και τη μακροπρόθεσμη μνήμη (long-term memory, LTM). Επιπλέον, υπάρχουν πολλές θεωρίες για τα στάδια της μνήμης, αλλά αδρά αυτά θα μπορούσαν να συμπυκνωθούν σε δύο ή τρία στάδια που συμπεριλαμβάνουν αυτούς τους τύπους μνήμης (Camina & Güell, 2017; Lezak et al., 2004).

Η αισθητηριακή μνήμη συγκρατεί πληροφορίες από το εξωτερικό περιβάλλον που λαμβάνονται από τα αισθητικά συστήματα, για μικρό χρονικό διάστημα, της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου (Camina & Güell, 2017; Lezak et al., 2004). Στην πραγματικότητα, δεν μπορεί να ενταχθεί αυστηρά ούτε στις λειτουργίες της μνήμης ούτε στις λειτουργίες της αντίληψης (Lezak et al., 2004; Roediger et al., 2017). Κυρίως, έχουν διερευνηθεί τρία είδη αισθητηριακής μνήμης: η εικονική μνήμη (iconic memory), η ηχομνήμη (echoic memory) και η

απτική μνήμη (haptic memory), αλλά οι ερευνητές/τριες υποθέτουν ότι παρόμοια συστήματα υπάρχουν και για τις άλλες αισθήσεις.

Αμέσως μετά τη συγκράτηση των πληροφοριών στην αισθητηριακή μνήμη, οι πληροφορίες διαβιβάζονται στη βραχυπρόθεσμη μνήμη ή χάνονται (Lezak et al., 2004). Η άμεση μνήμη (immediate memory) είναι το πρώτο στάδιο της βραχυπρόθεσμης μνήμης. Έχει περιορισμένη χωρητικότητα (7 ± 2 στοιχεία) και μικρή διάρκεια, από ~30 δευτερόλεπτα έως λίγα λεπτά. Η βραχυπρόθεσμη μνήμη σχετίζεται με την παθητική αποθήκευση των πληροφοριών (Paragno, 2018; Roediger et al., 2017).

Από την άλλη πλευρά, η μνήμη εργασίας (working memory, WM) είναι συνδεδεμένη με την διαχείριση των πληροφοριών, που είναι απαραίτητη για πιο σύνθετες γνωσιακές λειτουργίες, όπως η κατανόηση της γλώσσα και ο συλλογισμός (Diamond, 2013; Paragno, 2018; Roediger et al., 2017). Συγκεκριμένα, με τη μνήμη εργασίας, η πληροφορία διατηρείται ενεργή και καθίσταται διαθέσιμη προς επεξεργασία, για ένα μικρό χρονικό διάστημα, ακόμα κι αν το περιβαλλοντικό ερέθισμα παύει να υφίσταται (Gliedus, 2018). Για παράδειγμα, ένα άτομο με εξασθένηση της μνήμη εργασίας, μπορεί να ξεχάσει έναν αριθμό τηλεφώνου που μόλις άκουσε (Matthews, 2015). Έχουν προταθεί τρία υποσυστήματα της μνήμης εργασίας: ένας κεντρικός επεξεργαστής (central executive), το λεκτικό ή φωνολογικό κύκλωμα (verbal ή phonologic loop), το οπτικοχωρητικό σημειωματάριο (visuospatial sketch pad) και ο επεισοδιακός διαχειριστής (episodic buffer) (Camina & Güell, 2017). Σε γενικές γραμμές, ο κεντρικός επεξεργαστής ελέγχει την προσοχή κι έχει μικρή ικανότητα επεξεργασίας, το φωνολογικό κύκλωμα συγκρατεί λεκτικές πληροφορίες, το οπτικοχωρητικό σημειωματάριο δημιουργεί και συγκρατεί οπτικοχωρητικές αναπαραστάσεις, ενώ ο επεισοδιακός διαχειριστής είναι ένα είδος προσωρινής αποθήκευσης που συνδυάζει τις πληροφορίες από τα διαφορετικά υποσυστήματα.

Με την εξάσκηση, δηλαδή με οποιεσδήποτε διαδικασίες επανάληψης, αυξάνεται η πιθανότητα ένα μνημονικό ίχνος να διατηρηθεί για ώρες ή και να αποθηκευτεί μόνιμα (Lezak et al., 2004). Έτσι, ένα άλλο είδος βραχυπρόθεσμης μνήμης, διαφορετικό από την άμεση μνήμη, είναι αυτό στο οποίο τα μνημονικά ίχνη διατηρούνται από μία ώρα έως και μία ή δύο ημέρες, αλλά δεν έχουν εδραιωθεί, ώστε να περάσουν στη μακροπρόθεσμη μνήμη.

Με τη διαδικασία της παγίωσης ή εδραίωσης (consolidation), τα μνημονικά ίχνη στη βραχυπρόθεσμη μνήμη μπορεί να αποθηκευτούν στη μακροπρόθεσμη μνήμη (Camina & Güell,

2017; Lezak et al., 2004). Στην τελευταία, οι πληροφορίες μπορούν να αποθηκευτούν ακόμα και για χρόνια και μπορούν να ανακληθούν αργότερα, μετά από ένα ερέθισμα. Επίσης, έχει απεριόριστη χωρητικότητα.

Στην κλινική πράξη, ο πιο αποδεκτός τρόπος ταξινόμησης της μακροπρόθεσμης μνήμης είναι με βάση το εάν εμπλέκεται η συνείδηση στην ανάκληση των πληροφοριών, σε δηλωτική (declarative) ή έκδηλη (explicit) και σε μη δηλωτική (non-declarative) ή άδηλη (implicit) μνήμη (Gliebus, 2018; Lezak et al., 2004). Η λογική είναι ότι ορισμένες πληροφορίες στη μνήμη συνδέονται με τη συνειδητή επίγνωση (έκδηλες) και μπορούν να ανακληθούν συνειδητά (δηλωτικά), ενώ άλλες είναι συνήθως ασυνείδητες (μη δηλωτικές) κι εκδηλώνονται ως αλλαγή στη συμπεριφορά (άδηλα) (Budson, 2009).

Η δηλωτική ή έκδηλη μνήμη περιλαμβάνει την επεισοδική (episodic) και τη σημασιολογική (semantic) μνήμη (Gliebus, 2018; Lezak et al., 2004; Roediger et al., 2017). Η πρώτη απαρτίζεται από ένα σύνολο γεγονότων και πληροφοριών που μπορούν να ενταχθούν σε ένα χωροχρονικό πλαίσιο. Ένα είδος επεισοδικής μνήμης είναι η αυτοβιογραφική μνήμη (autobiographical memory) που αφορά γεγονότα ή πληροφορίες από την προσωπική ζωή του ατόμου (Roediger et al., 2017). Σε αντίθεση, η σημασιολογική μνήμη αφορά στις γενικές γνώσεις του ατόμου, για τις οποίες δεν μπορούν να ανακτηθούν πληροφορίες σχετικά με το πότε και το που αποκτήθηκαν (Gliebus, 2018; Lezak et al., 2004; Roediger et al., 2017). Παραδείγματος χάριν, ένα άτομο με μειωμένη επεισοδική μνήμη μπορεί να μη θυμάται το πρωινό που κατανάλωσε την ίδια ημέρα ή το που είναι τοποθετημένα τα πιάτα (Matthews, 2015). Αντίστοιχα, ενδείξεις εξασθένησης της σημασιολογικής μνήμης μπορεί να είναι ότι ο ασθενής δεν μπορεί να ανακαλέσει τον αριθμό των εβδομάδων ενός έτους (Matthews, 2015) ή μπορεί να χρησιμοποιεί κατηγορίες για το νόημα των λέξεων αντί για συγκεκριμένες λέξεις, όπως το να αναφέρει τη λέξη «ζώο» αντί για τη λέξη «σκύλος» (Gliebus, 2018).

Η μη δηλωτική ή άδηλη μνήμη μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερις τύπους: τη διαδικαστική (procedural), τη συνειρμική (associative), τη μη συνειρμική (non-associative) μνήμη και την ευόδωση ή απόδοσης προτεραιότητας (priming) (Camina & Güell, 2017). Η διαδικαστική μνήμη αφορά στην εκμάθηση δεξιοτήτων, μέσω της εξάσκησης, όπως η γραφή (Wolk & Budson, 2010). Η συνειρμική μνήμη αναφέρεται στην αποθήκευση και στην ανάκτηση πληροφοριών, μέσω συσχέτισής τους με άλλες πληροφορίες (Camina & Güell, 2017). Η μη

συνειρμική μνήμη σχετίζεται με την εκμάθηση νέων συμπεριφορών, μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ένα ερέθισμα. Με την ευόδωση ή απόδοση προτεραιότητας, η έκθεση σε ένα ερέθισμα επηρεάζει την απάντηση σ' αυτό, σε περίπτωση μελλοντικής έκθεσης. Για παράδειγμα, το άτομο μπορεί να αναγνωρίσει μία γνωστή εικόνα, βλέποντας μόνο ένα τμήμα της.

Άλλες δύο πτυχές της μνήμης με κλινικό ενδιαφέρον είναι η μνήμη πηγής (source memory ή contextual memory) και η προοπτική μνήμη (prospective memory) (Lezak et al., 2004; Roediger et al., 2017). Η πρώτη αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να θυμάται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή των πληροφοριών. Για παράδειγμα, ένα άτομο μπορεί να θυμάται το άτομο που του έδωσε μία πληροφορία. Η δεύτερη αντικατοπτρίζει την ικανότητα του ατόμου να θυμάται ενέργειες που πρέπει να εκτελέσει σε μελλοντικό χρόνο, όπως η λήψη της φαρμακευτικής αγωγής.

Η μάθηση (learning) είναι η πρόσκτηση νέων πληροφοριών, συμπεριφορών ή δεξιοτήτων, μετά από εξάσκηση, παρατήρηση ή προηγούμενες εμπειρίες, με αποτέλεσμα την αλλαγή στις γνώσεις του ατόμου ή την τροποποίηση της συμπεριφοράς του (American Psychological Association, n.d.-a). Περιλαμβάνει τη συνειδητή ή την ασυνείδητη παρακολούθηση των νέων πληροφοριών και την οργάνωσή τους σε γνωσιακές αναπαραστάσεις, οι οποίες ενσωματώνονται σε υπάρχουσες γνώσεις, στη μακροπρόθεσμη μνήμη. Προϋπόθεση για τη μάθηση είναι να επέλθει η διαδικασία της παγίωσης ή εδραίωσης, η οποία μπορεί να γίνει είτε γρήγορα είτε μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα, ακόμα και χωρίς ενεργή ή συνειδητή προσπάθεια (Lezak et al., 2004). Η ανταμοιβή κι η τιμωρία παίζουν σημαντικό ρόλο στη μάθηση. Συχνά, η μάθηση απαιτεί προσπάθεια και προσοχή κι, έτσι, ονομάζεται εμπρόθετη (intentional) ή εστιασμένη (explicit) μάθηση. Ωστόσο, πολλές πληροφορίες αποκτώνται χωρίς προσπάθεια και καθοδήγηση, μέσω της μη εστιασμένης (incidental) μάθησης.

Η λήθη (forgetting) αναφέρεται στη φυσιολογική απώλεια ή μειωμένη ικανότητα ανάκληση πρόσφατων ή μακρινών πληροφοριών (Lezak et al., 2004). Εξαρτάται από την ηλικία, διαφοροποιήσεις στην ανάπτυξη και από διάφορους ψυχολογικούς παράγοντες, όπως η σημασία που αποδίδει το άτομο στην πληροφορία. Οι πληροφορίες ξεχνιούνται είτε γιατί δε χρησιμοποιούνται είτε γιατί παρεμβάλλονται νέες πληροφορίες ή εμπειρίες.

Από την άλλη πλευρά, η αμνησία (amnesia) εκδηλώνεται σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή στις διαδικασίες κωδικοποίησης, συγκράτησης ή ανάκτησης των πληροφοριών (Lezak et al., 2004). Η πιο συχνή μορφή της είναι η εμπροσθόδρομη ή προοπτική αμνησία (anterograde amnesia), στην οποία παρουσιάζεται αδυναμία εκμάθησης νέων πληροφοριών. Αντίθετα, στην αναδρομική αμνησία (retrograde amnesia), εμφανίζεται αδυναμία ανάκλησης πληροφοριών που αποκτήθηκαν πριν τη βλάβη.

1.1.3. Γνωσιακές λειτουργίες σχετικές με την έκφραση

Οι λειτουργίες που σχετίζονται με την έκφραση και την επικοινωνία είναι: η ομιλία και η γραφή, η σχεδίαση, οι χειρονομίες, οι εκφράσεις του προσώπου και οι κινήσεις του σώματος στη μη λεκτική επικοινωνία (Lezak et al., 2004). Παρόλα αυτά, για τους περισσότερους ανθρώπους ο κυριότερος τρόπος έκφρασης είναι η γλώσσα, προφορική ή γραπτή (Sharp & Hillenbrand, 2008).

Η γλώσσα αποτελεί ένα σύστημα συμβόλων που διέπεται από κανόνες και χρησιμοποιείται για την αναπαράσταση των σκέψεων και των ιδεών (Sharp & Hillenbrand, 2008). Έτσι, οι γλωσσικές δεξιότητες περιλαμβάνουν: τη σημασιολογία και τη μορφολογία των λέξεων, τη σύνταξη των προτάσεων και την πραγματολογία, που αφορά στην ερμηνεία των μηνυμάτων που λαμβάνονται σε ένα γενικότερο συμφραστικό πλαίσιο, σε πραγματικές συνθήκες. Συγκεκριμένα, ο λόγος (speech) αναφέρεται στην προφορική συνιστώσα της γλώσσας. Τρία από τα χαρακτηριστικά του λόγου είναι: η ευχέρεια του λόγου (fluency), η άρθρωση (articulation) και η προσωδία (prosody), δηλαδή ο ρυθμός και ο επιτονισμός (Lezak et al., 2004; Sharp & Hillenbrand, 2008).

Η αφασία (aphasia) είναι η διαταραχή στην κατανόηση και στη διατύπωση της γραπτής και της προφορικής γλώσσας (Jordan & Hillis, 2006; Lezak et al., 2004). Στα αφασικά σύνδρομα, μπορούν να επηρεαστούν η σημασιολογία κι η μορφολογία των λέξεων, καθώς και η σύνταξη των προτάσεων. Επί παραδείγματι, στην ανομική αφασία (anomic aphasia), παρουσιάζεται πρόβλημα στην κατονομασία των λέξεων, δηλαδή οι ασθενείς δυσκολεύονται να βρουν την κατάλληλη λέξη, ενώ ξέρουν τη σημασία της (Lezak et al., 2004). Επιπλέον, στις διαταραχές του λόγου εντάσσονται η δυσαρθρία (dysarthria) κι η απραξία του λόγου (apraxia of speech) (Jordan

& Hillis, 2006). Η δυσαρθρία χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην άρθρωση του λόγου. Η απραξία του λόγου είναι μία κινητική διαταραχή του λόγου, στην οποία εμφανίζεται μειωμένη ικανότητα οργάνωσης και προγραμματισμού των διαδοχικών κινήσεων που παράγουν τους ήχους της ομιλίας και την άρθρωση του λόγου κι, έτσι, οι ασθενείς εμφανίζουν δυσκολία στην άρθρωση του λόγου.

1.1.4. Σκέψη

Η σκέψη είναι οποιαδήποτε νοητική διεργασία που σχετίζει δύο ή περισσότερες πληροφορίες, είτε ευθέως είτε έμμεσα (Lezak et al., 2004). Μεταξύ άλλων, περιλαμβάνει τον υπολογισμό (computation), το συλλογισμό (reasoning), την κριτική ικανότητα (judgment), τον σχηματισμό ιδεών (concept formation), τις αφηρημένες σκέψεις (abstracting) και τις γενικεύσεις (generalizing), αλλά και την ταξινόμηση (ordering), την οργάνωση (organizing), τον προγραμματισμό ή την οργάνωση (planning) και την επίλυση προβλημάτων (problem solving) που αλληλεπικαλύπτονται με τις επιτελικές λειτουργίες. Αυτές οι σύνθετες γνωσιακές λειτουργίες θα μπορούσαν περιγραφούν με κριτήρια τη φύση των πληροφοριών, όπως αριθμοί και ιδέες, καθώς και τη λειτουργία που πραγματοποιείται για τη διαχείριση αυτών των πληροφοριών. Για παράδειγμα, ο λεκτικός συλλογισμός (verbal reasoning) διενεργείται με λέξεις και λειτουργίες, όπως ταξινόμηση, συγκρίσεις, αναλύσεις κι αφηρημένες σκέψεις.

Οι σκέψεις με αφηρημένο και σύνθετο περιεχόμενο τοποθετούνται σε ένα ανώτερο ιεραρχικά επίπεδο γνωσιακών λειτουργιών, σε σχέση με τις σκέψεις με συγκεκριμένο περιεχόμενο (Lezak et al., 2004). Οι πρώτες τείνουν να είναι πιο ευαίσθητες σε διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες, ακόμα κι όταν δεν επηρεάζονται η αντίληψη, η μνήμη και οι γλωσσικές δεξιότητες. Αντιστρόφως, όταν παρουσιάζονται συγκεκριμένες δυσλειτουργίες στην αντίληψη, στη μνήμη και στην έκφραση, οι σύνθετες σκέψεις μπορεί να παραμείνουν ανεπηρέαστες.

1.1.5. Προσοχή

Με την προσοχή (attention), δίνεται η δυνατότητα στο άτομο να εστιάσει σε ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα και, ταυτόχρονα, να αγνοήσει όλα τα υπόλοιπα μη ή λιγότερο σχετικά

ερεθίσματα (Callahan & Terry, 2015). Η προσοχή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αντίληψη, τη μνήμη, τη μάθηση και τις επιτελικές λειτουργίες.

Όσο αφορά στον ορισμό της και στη θέση μεταξύ των γνωσιακών λειτουργιών, δεν υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνητών/τριων (Callahan & Terry, 2015; Krauzlis, Wang, Yu, & Katz, 2021; Lezak et al., 2004). Ορισμένοι/ες ερευνητές/τριες αποδίδουν χαρακτηριστικά στην προσοχή, άλλοι εντάσσουν την προσοχή σε ένα γενικότερο πλαίσιο επεξεργασίας πληροφοριών, ενώ άλλοι διαχωρίζουν την προσοχή από την επεξεργασία πληροφοριών κι αναφέρονται σε ένα «σύστημα προσοχής», αντίστοιχο με τα μνημονικά συστήματα (Lezak et al., 2004). Στην τελευταία θεώρηση που είναι κι η επικρατούσα μεταξύ των μελετών, η προσοχή εκλαμβάνεται ως ένα σύστημα, στο οποίο η επεξεργασία των πληροφοριών γίνεται διαδοχικά, σε μία σειρά από ιεραρχικά δομημένα στάδια.

Από τα υποδείγματα στη βιβλιογραφία, διακρίνονται πολλοί τύποι προσοχής, αλλά τουλάχιστον ορισμένες πτυχές της προσοχής ξεχωρίζουν, λόγω της σημασίας τους στην κλινική πρακτική (Callahan & Terry, 2015; Commodari, 2017; Lezak et al., 2004). Με την επιλεκτική προσοχή (selective attention), η προσοχή εστιάζεται σε ένα ερέθισμα και αγνοούνται άλλα ανταγωνιστικά και μη σχετικά ερεθίσματα. Η εστιασμένη προσοχή (focused attention) περιγράφει την ικανότητα του ατόμου να επικεντρώνεται σε συγκεκριμένα ερεθίσματα. Με τη διατηρούμενη ή συντηρούμενη προσοχή (sustained attention) ή επαγρύπνηση (vigilance), το άτομο συγκεντρώνεται σε ένα ερέθισμα για ένα επαρκές χρονικό διάστημα. Με τη διηρημένη προσοχή (divided attention), το άτομο μπορεί να εστιάζει σε δύο ή περισσότερα ερεθίσματα ή να εκτελεί πολλές εργασίες ταυτόχρονα, ενώ με την εναλλασσόμενη προσοχή (alternating attention) το άτομο μπορεί να εναλλάσσει την προσοχή του μεταξύ πολλών πληροφοριών ή δραστηριοτήτων ταυτόχρονα.

Ένα χαρακτηριστικό της προσοχής είναι η περιορισμένη δυνατότητα επεξεργασίας, σε πεπερασμένο χρονικό διάστημα (Krauzlis et al., 2021; Lezak et al., 2004). Έτσι, πολλές φορές, η εστίαση της προσοχής σε ορισμένες πληροφορίες ή δραστηριότητες μπορεί να παρεμποδίσει την εστίαση της προσοχής σε άλλες που δεν είναι γνωστές ή οικείες για το άτομο. Λόγου χάρη, όταν ένα άτομο ακούει ένα ραδιοφωνικό δελτίο ειδήσεων, δυσκολεύεται να παρακολουθήσει ένα τηλεοπτικό πρόγραμμα ταυτόχρονα.

Σε ένα άλλο υπόδειγμα, η προσοχή καθοδηγείται από διαδικασίες «από κάτω προς τα άνω» (bottom-up) και «από πάνω προς τα κάτω» (top-down) (Diamond, 2013; Krauzlis et al., 2021; Lezak et al., 2004). Στην πρώτη περίπτωση, ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα αποσπά την προσοχή του ατόμου αυτόματα. Στις διαδικασίες «από πάνω προς τα κάτω», το άτομο επιλέγει να εστιάσει την προσοχή του σε ένα ερέθισμα, παρά την ύπαρξη άλλων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Οι τελευταίες σχετίζονται με τον έλεγχο της προσοχής, στις επιτελικές λειτουργίες (Diamond, 2013).

Η μειωμένη προσοχή είναι από τα πιο συχνά εμφανιζόμενα προβλήματα που εκδηλώνονται σε ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες και με ψυχιατρικές νόσους (Lezak et al., 2004). Όταν εμφανίζονται ελλείμματα στην προσοχή, όλες οι υπόλοιπες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας μπορεί να είναι άθικτες, αλλά η συνολική γνωσιακή λειτουργία να είναι μειωμένη.

1.1.6. Επιτελικές λειτουργίες

Οι επιτελικές λειτουργίες (executive functions) ή γνωσιακός έλεγχος (cognitive control) αποτελούν μία ομάδα ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών, απαραίτητες για να υιοθετήσει ένα άτομο σκόπιμες και στοχοκατευθυνόμενες συμπεριφορές (Diamond, 2013; Rabinovici, Stephens, & Possin, 2015). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει σαφής ορισμός για τις επιτελικές λειτουργίες (Zink, Lenartowicz, & Markett, 2021).

Σύμφωνα με το πιο αποδεκτό υπόδειγμα (Zink et al., 2021), ο πυρήνας των επιτελικών λειτουργιών αποτελείται από τρία βασικά στοιχεία που αλληλεξαρτώνται: την αναστολή (inhibition) ή τον ανασταλτικό έλεγχο (inhibitory control), τη μνήμη εργασίας και τη γνωσιακή ευελιξία (cognitive flexibility ή mental flexibility ή mental set shifting) (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000). Από αυτές τις επιτελικές λειτουργίες προκύπτουν άλλες, όπως ο συλλογισμός, η οργάνωση κι η επίλυση προβλημάτων.

Με την αναστολή, δίνεται η δυνατότητα στο άτομο να καταστείλει αυτόματες ή μαθημένες απαντήσεις, να εστιάσει την προσοχή του και να ελέγξει τις σκέψεις του, τη συμπεριφορά του και τα συναισθήματά του, ώστε να προσαρμόσει τη συμπεριφορά του κατάλληλα στο παρόν πλαίσιο (Diamond, 2013; Rabinovici et al., 2015). Για παράδειγμα, άτομα με ελλείμματα στον ανασταλτικό έλεγχο μπορεί ακούσια να επαναλαμβάνουν ήχους κι ομιλίες

που ακούν (ηχολαλία, echolalia) ή να μιμούνται κινήσεις ενός άλλου προσώπου (ηχοπραξία, echopraxia) (Rabinovici et al., 2015). Η αναστολή εμπεριέχει τον αυτό-έλεγχο (self-control ή behavioral inhibition), ο οποίος σχετίζεται με τον έλεγχο των συναισθημάτων, την αντίσταση σε παρορμήσεις και την πειθαρχία για τη διεκπεραίωση ενός έργου ή σχεδίου, καθώς και τον έλεγχο των παρεμβολών (interference control) (Diamond, 2013). Για τον έλεγχο των παρεμβολών, απαιτούνται: η επιλεκτική και η εστιασμένη προσοχή ή αλλιώς ο έλεγχος της προσοχής (attentional control ή attentional inhibition), όπως αναφέρονται συνολικά, κι η γνωσιακή αναστολή (cognitive inhibition), με την οποία παρεμποδίζονται ανεπιθύμητες σκέψεις κι αναμνήσεις.

Παρόλο που η μνήμη εργασίας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες της μνήμης, θεωρείται κύριο συστατικό των επιτελικών λειτουργιών, λόγω της ιδιότητας της να διατηρεί, να ανανεώνει και να επεξεργάζεται πληροφορίες στο υπόβαθρο, ακόμα κι αυτές δεν είναι πλέον αντιληπτές (Diamond, 2013; Gliebus, 2018; Matthews, 2015). Επομένως, μεταξύ άλλων, η μνήμη εργασίας είναι απαραίτητη για την κατανόηση πληροφοριών ή γεγονότων που εκτυλίσσονται με το χρόνο, για συγκρίσεις πληροφοριών, για την οργάνωση και τον προγραμματισμό, για εύρεση εναλλακτικών και την επίλυση προβλημάτων και για τη λήψη αποφάσεων (Rabinovici et al., 2015; Suchy, 2009). Η μνήμη εργασίας υποστηρίζει τον ανασταλτικό έλεγχο, με τη συνεχή συγκράτηση και επεξεργασία πληροφοριών (Diamond, 2013). Από την άλλη πλευρά, η αναστολή υποστηρίζει τη μνήμη εργασίας, με την παρεμπόδιση εσωτερικών κι εξωτερικών περισπασμών, μαθημένων συμπεριφορών και προηγούμενων μοτίβων σκέψης.

Η γνωσιακή ευελιξία αντικατοπτρίζει την ικανότητα του ατόμου να αλλάζει οπτική, χωρικά και διαπροσωπικά, καθώς και τον τρόπο σκέψης του, την προσοχή και τη συμπεριφορά του, ως απάντηση στις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις και περιστάσεις (Harvey, 2019; Rabinovici et al., 2015). Έτσι, η γνωσιακή ευελιξία βασίζεται τόσο στον ανασταλτικό έλεγχο, για να μπορεί το άτομο να αγνοήσει μαθημένες συμπεριφορές ή εμπειρίες και να εστιάσει την προσοχή του στις παρούσες περιστάσεις, όσο και στη μνήμη εργασίας, ώστε να μπορεί το άτομο να διατηρεί τρέχουσες πληροφορίες και στόχους. Άτομα με ελλείμματα στη γνωσιακή ευελιξία αναφέρουν δυσκολίες στην εκτέλεση πολλών εργασιών ταυτόχρονα, έχουν άκαμπτη σκέψη και μπορεί να εμφανίσουν επίμονες σκέψεις ή συμπεριφορές (Rabinovici et al., 2015).

Σε αντίθεση με τα ελλείμματα στις υπόλοιπες γνωσιακές λειτουργίες που μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην εκάστοτε λειτουργία ή σε ένα υποσύνολο λειτουργιών που σχετίζονται με μία περιοχή του εγκεφάλου που έχει υποστεί βλάβη, η εξασθένηση των επιτελικών λειτουργιών επηρεάζει καθολικά τη συμπεριφορά και τις γνωσιακές λειτουργίες (Lezak et al., 2004). Συγκεκριμένα, τα ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες τείνουν να οδηγούν σε μειωμένη ικανότητα συλλογισμού, οργάνωσης, προγραμματισμού κι επίλυσης προβλημάτων, σε παρορμητικές επιλογές και σε έλλειψη κινητοποίησης και προσοχής (Suchy, 2009). Συνεπώς, το άτομο μπορεί να μην είναι πλέον σε θέση να αυτοεξυπηρετηθεί, να διεκπεραιώσει εργασίες ή να εργαστεί, αλλά και να διατηρήσει φυσιολογικές κοινωνικές σχέσεις. Ενδεικτικά, στις μελέτες, η μειωμένη απόδοση στις δοκιμασίες για την επιτελική λειτουργία έχει συσχετισθεί με: μειωμένη προσκόλληση στη φαρμακευτική αγωγή, παχυσαρκία, χαμηλή ακαδημαϊκή απόδοση, χαμηλή παραγωγικότητα στην εργασία, δυσκολία στην εύρεση και στη διατήρηση εργασίας, παρορμητικές συμπεριφορές στις διαπροσωπικές σχέσεις, βίαιη κι εγκληματική συμπεριφορά, καθώς και με διαταραχές, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, ο εθισμός και τα ανοϊκά σύνδρομα (Cristofori, Cohen-Zimmerman, & Grafman, 2019).

1.2. Σχετιζόμενη με την ηλικία έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και άνοια

Τα ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η γνωσιακή ανάπτυξη ξεκινά από τη βρεφική ηλικία και συνεχίζεται μέχρι και την ενήλικη ζωή (Craik & Bialystok, 2006). Με την πάροδο της ηλικίας, ορισμένες γνωσιακές δεξιότητες εξασθενούν, ήδη από την πρώιμη και τη μέση ενήλικη ζωή, ενώ άλλες διατηρούνται ή μπορεί να βελτιωθούν, σε ορισμένο βαθμό, ακόμα και στην τρίτη ηλικία (Harada et al., 2013; Lezak et al., 2004; Salthouse, 2010).

Σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ιατρικής της Εθνικής Ακαδημίας Επιστημών των ΗΠΑ, αυτές οι αλλαγές στις γνωσιακές λειτουργίες, που επέρχονται αυξανόμενης της ηλικίας, δεν αποτελούν μία κλινική οντότητα και περιγράφονται με τον όρο «γνωσιακή γήρανση» (cognitive aging) (Institute of Medicine, 2015). Μάλιστα, η γνωσιακή γήρανση χαρακτηρίζεται ως μία σύνθετη, προοδευτική και δυναμική διαδικασία που εμφανίζεται στα περισσότερα άτομα, με την πάροδο του χρόνου, ανεξαρτήτως του αρχικού επιπέδου γνωσιακής λειτουργίας τους (Institute of Medicine, 2015; Salthouse, 2010). Εναλλακτικά, η επιδείνωση των γνωσιακών

λειτουργιών, που συμβαίνει με την πάροδο της ηλικίας και δεν οφείλεται σε παθολογικές καταστάσεις, αναφέρεται κι ως «σχετιζόμενη με την ηλικία έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας» (age-associated cognitive decline ή age-related cognitive decline) (World Health Organization, 2018b) ή «γνωσιακή εξασθένηση-χωρίς άνοια» (cognitive impairment-no dementia) (Fillit et al., 2002). Επιπλέον, κυρίως σε παλαιότερες μελέτες, είχαν χρησιμοποιηθεί όροι όπως «σχετιζόμενη με την ηλικία έκπτωση της μνήμης» (age-associated memory decline ή age-related memory decline) ή «καλοήθης λήθη της γήρανσης» (benign senescent forgetfulness), καθώς είχε παρατηρηθεί ότι τα ελλείμματα στη μνήμη αποτελούν τις πιο κοινά αναφερόμενες αλλαγές στη γνωσιακή λειτουργία, ήδη από τη μέση ενήλικη ζωή και ιδίως σε μεγαλύτερες ηλικίες (Lucas, 2005; Salthouse, 2010).

Από τις παρατηρήσεις των αρχικών μελετών, διαπιστώθηκε ότι οι γνωσιακές λειτουργίες εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού εξασθένηση με την πάροδο της ηλικίας (Salthouse, 2010). Έτσι, διακρίθηκαν δύο τύποι γνωσιακών ικανοτήτων: αφενός αυτές που σχετίζονται με τις γενικές γνώσεις και τις δεξιότητες του ατόμου κι αποκτώνται με τη μάθηση και την εξάσκηση, όπως είναι το λεξιλόγιο, κι αφετέρου οι γνωσιακές δεξιότητες που συνδέονται με την ικανότητα απόκτησης κι ενεργής διαχείρισης των πληροφοριών και με ανώτερες λειτουργίες, όπως ο συλλογισμός, η επίλυση προβλημάτων και η λήψη αποφάσεων (Anstey & Low, 2004; Craik & Bialystok, 2006; Harada et al., 2013; Lezak et al., 2004; Lindenberger, 2014; Murman, 2015; Salthouse, 2010; Sanchez-Izquierdo & Fernandez-Ballesteros, 2021). Οι πρώτες αποτελούν συστατικά της αποκρυσταλλωμένης νοημοσύνης (crystallized intelligence ή cognitive pragmatics), η οποία αναπτύσσεται ταχέως μέχρι τη νεαρή ενήλικη ζωή, συνεχίζει να αυξάνεται με πιο αργό ρυθμό μέχρι το τέλος της ενήλικης ζωής κι έπειτα παραμένει σταθερή ή μπορεί να βελτιωθεί, ενώ από την ένατη δεκαετία της ζωής μπορεί να παρουσιάσει πολύ αργή έκπτωση. Οι δεύτερες είναι συνιστώσες της ρέουσας νοημοσύνης (fluid intelligence ή cognitive mechanics), η οποία φτάνει στο μέγιστό της περίπου στην τρίτη δεκαετία της ζωής, έπειτα φθίνει σταδιακά μέχρι την έκτη δεκαετία ζωής και, από το σημείο αυτό και έπειτα, ακολουθεί μία πιο γρήγορη εξασθένηση. Εντούτοις, το υπόδειγμα της αποκρυσταλλωμένης και της ρέουσας νοημοσύνης δεν μπορεί να αποτυπώσει πλήρως τις αλλαγές σε συγκεκριμένες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας (Salthouse, 2010).

Στη βιβλιογραφία, έχει διερευνηθεί η επίδραση της ηλικίας σε διάφορες πτυχές της αντίληψης, της μνήμης, της έκφρασης, της σκέψης, της προσοχής και των επιτελικών

λειτουργιών. Πολλές από αυτές τις αλλαγές είναι αποτέλεσμα της μείωσης της ταχύτητας επεξεργασίας (processing speed), δηλαδή της ταχύτητας με την οποία εκτελούνται οι γνωσιακές λειτουργίες (Harada et al., 2013; Lezak et al., 2004; Murman, 2015). Από τις επιδημιολογικές μελέτες, φαίνεται ότι η ταχύτητα επεξεργασίας ξεκινά να φθίνει ήδη από την τρίτη δεκαετία της ζωής και συνεχίζει καθ' όλη την υπόλοιπη διάρκεια ζωής, γεγονός που έχει αρνητικό αντίκτυπο στη νευροψυχολογική αξιολόγηση πολλών πτυχών της γνωσιακής λειτουργίας. Επιπλέον, η μείωση της οξύτητας και της ευαισθησίας των αισθήσεων, που παρατηρείται από τη μέση ενήλικη ζωή, επιδρά αρνητικά στις αντιληπτικές δεξιότητες και στην ταχύτητα επεξεργασίας και, κατ' επέκταση, στη γνωσιακή απόδοση (Murman, 2015).

Οι γνωσιακές ικανότητες που έχει βρεθεί ότι ξεκινούν να παρουσιάζουν εξασθένηση από την ενήλικη ζωή είναι: η οπτικοχωρητική ικανότητα που σχετίζεται με σύνθετες δοκιμασίες, όπως η αντίληψη της ταχύτητας ενός κινούμενου αντικειμένου ή η ανάγνωση ενός χάρτη, η κατασκευαστική ικανότητα, η ικανότητα απόκτησης ή κωδικοποίησης νέων πληροφοριών στη μνήμη, η επεισοδική μνήμη, η μνήμη πηγής, η προοπτική μνήμη, η ελεύθερη ανάκληση, η λεκτική ευχέρεια του λόγου, ο σχηματισμός ιδεών, οι αφηρημένες σκέψεις, ο επαγωγικός και ο παραγωγικός συλλογισμός, ο συλλογισμός για μη οικείες πληροφορίες, η επιλεκτική και η διηρημένη προσοχή, ο ανασταλτικός έλεγχος, η μνήμη εργασίας και η γνωσιακή ευελιξία (Cohen, Marsiske, & Smith, 2019; Harada et al., 2013; Hedden & Gabrieli, 2004; Institute of Medicine, 2015; Salthouse, 2009; Sanchez-Izquierdo & Fernandez-Ballesteros, 2021). Μάλιστα, ορισμένες από αυτές εξασθενούν με βραδύτερο ρυθμό πριν από την έβδομη δεκαετία ζωής και μετά φθίνουν πιο γρήγορα.

Άλλες γνωσιακές λειτουργίες παραμένουν σχετικά σταθερές ή μπορεί να βελτιωθούν, σε κάποιο βαθμό, με την πάροδο του χρόνου (Cohen et al., 2019; Harada et al., 2013; Hedden & Gabrieli, 2004; Institute of Medicine, 2015; Salthouse, 2009). Επί παραδείγματι, η άμεση κι η βραχυπρόθεσμη μνήμη, η σημασιολογική μνήμη, το λεξιλόγιο κι η ικανότητα εύρεσης της κατάλληλης λέξης και η διατηρούμενη προσοχή παρουσιάζουν έκπτωση μόνο σε άτομα προχωρημένης ηλικίας. Από την άλλη πλευρά, η οπτικοχωρητική ικανότητα που σχετίζεται με απλές διαδικασίες, λόγου χάρη η αντίληψη σχημάτων κι η αναγνώριση γνωστών αντικειμένων, η ικανότητα συγκράτησης πληροφοριών, η αυτοβιογραφική μνήμη, η ανάκληση θετικών αναμνήσεων, η άδηλη μνήμη, η κατανόηση της σημασίας των λέξεων, η ικανότητα σύγκρισης,

η περιγραφή της σημασίας των παροιμιών και ο συλλογισμός για οικείες πληροφορίες παραμένουν ανέπαφες με την πάροδο της ηλικίας.

Πέρα από τη μεταβλητότητα των γνωσιακών δεξιοτήτων που εμφανίζεται σε ενδοατομικό επίπεδο αυξανόμενης της ηλικίας, η γνωσιακή γήρανση χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ατόμων (Institute of Medicine, 2015; Juan & Adlard, 2019; Sanchez-Izquierdo & Fernandez-Ballesteros, 2021). Για παράδειγμα, υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που δείχνουν ότι άτομα ηλικίας άνω των 90 ετών διατηρούν τις γνωσιακές λειτουργίες τους, σε μεγάλο βαθμό (Fillit et al., 2002). Αυτή η ετερογένεια αποδίδεται στο γενετικό υπόβαθρο των ατόμων και, κυρίως, σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που επιδρούν διαφορετικά στον εγκέφαλο.

Πίσω από το φαινότυπο της γνωσιακής γήρανσης, υποβόσκουν προοδευτικές αλλαγές στον εγκέφαλο, τόσο σε δομικό όσο και σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο, ορισμένες από τις οποίες εμφανίζονται ήδη από τη νεαρή και τη μέση ενήλικη ζωή (Blinkouskaya, Cacoilo, Gollamudi, Jalalian, & Weickenmeier, 2021; Cohen et al., 2019; Esiri, 2007; Fillit et al., 2002; Toerper, 2017). Οι πιο χαρακτηριστικές μορφολογικές μεταβολές που παρατηρούνται σε διάφορες νευροανατομικές δομές του εγκεφάλου, με την πάροδο της ηλικίας, είναι η μείωση του όγκου του εγκεφάλου, της φαιάς και της λευκής ουσίας, η λέπτυνση του φλοιού, η μείωση των ελίκων, η αύξηση του εύρους και του βάθους των αυλάκων, καθώς και η διεύρυνση των κοιλιών. Μεταξύ άλλων, σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο, αυτές οι μορφολογικές αλλαγές συνδέονται με: συρρίκνωση των νευρώνων, μείωση του αριθμού, του μήκους και της πυκνότητας των απολήξεων των δενδριτών και συνακόλουθη μείωση της συναπτικής πυκνότητας, αλλαγές στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών και στους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις, αλλαγές στα στρώματα μυελίνης και μεταβολές στον αριθμό και στις δράσεις των νευρογλοιακών κυττάρων. Επιπλέον, κατά τη γήρανση, εκδηλώνονται: αρτηριοσκλήρυνση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αγγειακή αναδιαμόρφωση, αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εναπόθεση β-αμυλοειδούς (Αβ) στα τοιχώματα των αγγείων, καθώς και μείωση της αγγειογένεσης και της πυκνότητας των τριχοειδών, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο (Blinkouskaya et al., 2021; Hussain, Fang, & Chang, 2021; Stakos et al., 2020; X. Xu et al., 2017). Οι αιτιολογικοί μηχανισμοί αυτών των αλλαγών παραμένουν άγνωστοι (Fillit et al., 2002). Ωστόσο, θεωρείται ότι, με την αύξηση της ηλικίας,

απορρυθμίζονται διαδικασίες που απαιτούνται για τη διατήρηση της φυσιολογικής νευρικής λειτουργίας, ενώ κύριο ρόλο παίζουν η χρόνια υποκλινική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες.

Παρότι η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας, τα ανοϊκά σύνδρομα δεν είναι φυσικό επακόλουθο της γήρανσης (World Health Organization, 2019). Απεναντίας, η άνοια (dementia) (World Health Organization, 2018b) ή μείζων νευρογνωσιακή διαταραχή (major neurocognitive disorder) (American Psychiatric Association, 2013) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται σε παθολογικές καταστάσεις που πλήττουν τον εγκέφαλο (Gale, Acar, & Daffner, 2018). Χαρακτηρίζεται από σοβαρή εξασθένηση των γνωσιακών λειτουργιών, σε σχέση με ένα προηγούμενο επίπεδο γνωσιακής απόδοσης και πέρα απ' αυτήν που αναμένεται ως απόρροια της βιολογικής γήρανσης, σε βαθμό που επηρεάζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και την κοινωνική λειτουργικότητα του ατόμου, με συνέπεια την προοδευτική έλλειψη της αυτονομίας του ατόμου (American Psychiatric Association, 2013; Gauthier S et al., 2021; World Health Organization, 2018b). Επιπλέον, συνήθως, η γνωσιακή εξασθένηση συνοδεύεται ή έπεται από αλλαγές στη διάθεση, στον συναισθηματικό έλεγχο, στη συμπεριφορά και στην κινητοποίηση. Σύμφωνα με το DSM-V, τα ανοϊκά σύνδρομα πρέπει να διαφορογιγνώσκονται από την οξεία συγχυτική κατάσταση (delirium) κι από άλλες ψυχικές διαταραχές, όπως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και η σχιζοφρένεια (American Psychiatric Association, 2013).

Στις πρωτοπαθείς άνοιες (primary dementias), κατατάσσονται νοσήματα στα οποία η κύρια εκδήλωσή τους είναι η γνωσιακή εξασθένηση, όπως συμβαίνει σε νευροεκφυλιστικές πρωτεϊνοπάθειες, όπως η νόσος Alzheimer, η άνοια με σωμάτια Lewy κι η μετωποκροταφική άνοια, και στην αγγειακή άνοια (Salardini, 2019). Απεναντίας, στα δευτεροπαθή ανοϊκά σύνδρομα (secondary dementias), η γνωσιακή εξασθένηση συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα και σε άλλα όργανα και δύναται να είναι αναστρέψιμη, με την αντιμετώπιση της εκαστοτε υποκείμενης πρωτοπαθούς αιτίας (World Health Organization, 2019). Παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων είναι οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, όγκοι κι άλλες χωροκατακτητικές εξεργασίες στον εγκέφαλο, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές υγρών κι ηλεκτρολυτών, λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος, ανεπάρκειες βιταμινών, ο αλκοολισμός κι η χρήση άλλων ψυχοδραστικών ουσιών, η λήψη ορισμένων φαρμάκων ή συνδυασμών φαρμάκων και θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η χημειοθεραπεία, η έκθεση σε βαρέα μέταλλα, τοξικές

χημικές ουσίες και περιβαλλοντικούς ρύπους, καθώς και διαταραχές διάθεσης, λόγου χάρη κατάθλιψη και αγχώδης διαταραχή, στις οποίες εκδηλώνεται ψευδοάνοια (pseudodementia ή cognitive abnormality imposed by a mental condition) (Gale et al., 2018; Gauthier S et al., 2021; Little, 2018).

Η άνοια είναι ετερογενές σύνδρομο, στο οποίο η ηλικία εμφάνισης κι ο ρυθμός εξέλιξης της συμπτωματολογίας, καθώς και η κλινική εικόνα της γνωσιακής εξασθένησης διαφέρουν ανάλογα με τον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό που υποβόσκει πίσω από το εκάστοτε ανοϊκό σύνδρομο (American Psychiatric Association, 2013; Duong, Patel, & Chang, 2017). Η άνοια πρώιμης έναρξης (young-onset dementia ή early-onset dementia) εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 65 ετών (Gauthier S et al., 2021). Παρόλα αυτά, εκτιμάται ότι αποτελεί μόνο το 2-10% περιστατικών άνοιας (Gauthier S et al., 2021). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η άνοια είναι όψιμης έναρξης (late – onset dementia), δηλαδή εκδηλώνεται σε άτομα άνω των 65 ετών. Τα κυριότερα αίτια άνοιας όψιμης έναρξης αποτελούν οι πρωτοπαθείς αιτίες άνοιας και κυρίως η νόσος Alzheimer κι η αγγειακή άνοια. Ωστόσο, από τις μελέτες, στοιχειοθετείται ότι, με την πάροδο της ηλικίας και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, αυξάνει ο επιπολασμός κι η επίπτωση της μεικτής άνοιας (mixed dementia), στην οποία συνυπάρχουν περισσότερες από μία αιτίες άνοιας, οι οποίες επιδρούν προσθετικά στη γνωσιακή εξασθένηση του ατόμου (Custodio et al., 2017). Συνηθέστερα, παρουσιάζεται μεικτή άνοια με παθολογικά στοιχεία της νόσου Alzheimer με της αγγειακής άνοιας, οι οποίες παρουσιάζουν αλληλεπικαλυπτόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς.

Η νόσος Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη αιτία όψιμης και πρώιμης έναρξης άνοιας (Gauthier S et al., 2021) κι αντιπροσωπεύει το 60-70% του συνόλου των περιπτώσεων άνοιας (World Health Organization, 2018a). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η νόσος είναι σποραδική κι η άνοια εκδηλώνεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (Gauthier S et al., 2021). Ωστόσο, ένα ποσοστό 5% των πασχόντων εμφανίζει άνοια πρώιμης έναρξης, εκ των οποίων το 1,6% αφορά στην οικογενή νόσο Alzheimer (Familial Alzheimer's Disease, FAD). Συνήθως, η άνοια όψιμης έναρξης έχει ύπουλη έναρξη και βραδεία, προοδευτική πορεία, ενώ η άνοια πρώιμης έναρξης είναι ταχέως εξελισσόμενη. Επίσης, η τυπική αρχική κλινική εικόνα είναι η αμνησιακή μορφή της νόσου, στην οποία η μνήμη είναι μία από τις πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας που παρουσιάζουν έκπτωση (Gauthier S et al., 2021; McDonald, 2017). Κυρίως, επηρεάζονται η επεισοδική, η βραχυπρόθεσμη κι η σημασιολογική

μνήμη (Toerper, 2017). Εντούτοις, τα πρώτα γνωσιακά ελλείματα μπορεί να παρουσιαστούν σε άλλες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας, εκτός της μνήμης, όπως είναι η γλώσσα, η οπτικοχωρητική ικανότητα, ο προσανατολισμός ή οι επιτελικές λειτουργίες, κι αυτό παρατηρείται πιο συχνά σε άτομα με άνοια πρώιμης έναρξης (Gauthier S et al., 2021; McDonald, 2017; Toerper, 2017). Στην πορεία της νόσου, επηρεάζονται κι οι υπόλοιπες γνωσιακές λειτουργίες και, τελικά, το άτομο καθίσταται μη αυτόνομο.

Τα χαρακτηριστικά ιστοπαθολογικά ευρήματα της νόσου είναι οι νευριτικές πλάκες (neuritic plaques, NPs) με πολυπεπτίδια β-αμυλοειδούς στην εξωκυττάρια επιφάνεια των νευρώνων, οι κυτταροπλασματικές εναποθέσεις νευροϊνιδιακών δεματίων (neurofibrillary tangles, NFTs) από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη ταυ (pTau) κι η νευροεκφύλιση (Jack et al., 2018; Scheltens et al., 2021; Soria Lopez, Gonzalez, & Leger, 2019; L. Walker, McAleese, Erskine, & Attems, 2019). Μακροσκοπικά, παρατηρείται ατροφία του εγκεφάλου και διαφόρων δομών του, μείωση του όγκου της λευκής και της φαιάς ουσίας και συνακόλουθη διεύρυνση των κοιλιών. Επιπλέον, στην πλειονότητα των πασχόντων ανευρίσκεται αμυλοειδική αγγειοπάθεια (cerebral amyloid angiopathy, CAA), δηλαδή εναποθέσεις β-αμυλοειδούς στα τοιχώματα των αγγείων. Αυτές οι συσσωρεύσεις αρχίζουν να εμφανίζονται αρκετά χρόνια προτού εκδηλωθεί η γνωσιακή έκπτωση κι, έτσι, η νόσος Alzheimer θεωρείται ότι έχει μακρά προκλινική, ασυμπτωματική περίοδο (preclinical Alzheimer's Disease), κατά την οποία υφίστανται αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο. Παρά το εκτεταμένο ερευνητικό ενδιαφέρον που υπήρξε και παραμένει μέχρι σήμερα για την κυτταροτοξικότητα του β-αμυλοειδούς, τους νευροϊνιδιακούς σχηματισμούς και την επακόλουθη απόπτωση των νευρώνων και απώλεια συνάψεων, πολλές άλλες μεταβολές σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο έχουν συνδεθεί με τη νόσο (Bandyopadhyay, 2021; Dos Santos Picanco et al., 2018; S. Khan, Barve, & Kumar, 2020; Leng & Edison, 2021; Scheltens et al., 2021; Vidal & Zhang, 2021). Ωστόσο, ο ρόλος αυτών των μεταβολών στην αιτιοπαθογένεια της σποραδικής νόσου παραμένει αντικείμενο αντιπαράθεσης στους ερευνητικούς κύκλους και, μέχρι σήμερα, έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις. Κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια και στην εξέλιξη της νόσου, θεωρείται ότι παίζουν η ενεργοποίηση της μικρογλοίας με την πρόσδεση του β-αμυλοειδούς σε υποδοχείς στα μικρογλοιακά κύτταρα, η συνακόλουθη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών κι η αντιδραστική αστροκυτταρική γλοίωση, καθώς και η ενεργοποίηση του κλασσικού μονοπατιού του συμπληρώματος. Επιπλέον, η συσσώρευση β-αμυλοειδούς επάγει την υπερβολική

παραγωγή ελευθέρων ριζών και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα έναν φαύλο κύκλο νευροφλεγμονής, οξειδωτικού στρες και νευροεκφύλισης. Άλλοι πιθανοί παθογενετικοί παράγοντες είναι: η δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η υποξία λόγω δυσλειτουργίας των αγγείων και των εναποθέσεων β-αμυλοειδούς στα αγγεία, η μείωση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης κι η αύξηση της έκφρασης της ακετυλοχολινεστεράσης και η επακόλουθη έλλειψη ακετυλοχολίνης, η απώλεια χολινεργικών νευρώνων, η δυσβίωση στον εντερικό μικροβιόκοσμο, η απορρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης, ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης στον εγκέφαλο και η απορρύθμιση της ομοιόστασης ορισμένων ανόργανων στοιχείων και της αίμης. Σε αντίθεση με τη σποραδική νόσο που σχετίζεται κυρίως με μη αποτελεσματικούς μηχανισμούς κάθαρσης του β-αμυλοειδούς, η οικογενής μορφή της νόσου αποδίδεται σε γονιδιακούς παράγοντες που οδηγούν στην υπερπαραγωγή του (Chavez-Gutierrez & Szauga, 2020). Μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομής και το ~80% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια πρεσενιλίνης 1 ή 2 (*PSEN1* ή *PSEN2*) ή στο γονίδιο της πρόδρομης της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (amyloid precursor protein, *APP*), στα χρωμοσώματα 14, 1 και 21 αντίστοιχα, που συμμετέχουν στην παραγωγή του β-αμυλοειδούς (Gauthier S et al., 2021). Επίσης, έχουν εντοπιστεί de novo μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια σε άτομα με σποραδική νόσο, τα οποία εμφάνισαν άνοια πρώιμης έναρξης.

Μετά τη νόσο Alzheimer, η δεύτερη πιο κοινή αιτία άνοιας είναι η αγγειακή άνοια (vascular dementia ή major vascular cognitive disorder ή major vascular neurocognitive disorder), η οποία ευθύνεται για το 20-30% περιστατικών άνοιας (American Psychiatric Association, 2013; Gauthier S et al., 2021; Gorelick et al., 2011; Sachdev et al., 2014; World Health Organization, 2018b). Η κλινικά σημαντική γνωσιακή έκπτωση εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της βλάβης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, λόγω μειωμένης παροχής αίματος, στα πλαίσια υποκείμενης εγκεφαλοαγγειακής νόσου κι επί απουσίας άλλων παθογενετικών αιτιών άνοιας (Bir, Khan, Javalkar, Toledo, & Kelley, 2021; A. Khan, Kalaria, Corbett, & Ballard, 2016; Venkat, Chopp, & Chen, 2015; World Health Organization, 2018b). Σε σύγκριση με τη νόσο Alzheimer, τα γνωσιακά ελλείμματα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια, καθώς η γνωσιακή έκπτωση εξαρτάται από την εντόπιση των αγγείων και των νευρικών δομών που επηρεάζονται, καθώς και από την έκταση της βλάβης (Bir et al., 2021; O'Brien & Thomas, 2015; Salardini, 2019; E. E. Smith, 2017; Venkat et al., 2015; World Health Organization, 2018b). Σε αρκετές περιπτώσεις, οι πρώιμες εκδηλώσεις είναι ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες, στην προσοχή και στην

ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, καθώς κι αποδιοργάνωση της σκέψης. Επιπλέον, η έναρξη των γνωσιακών ελλειμμάτων σχετίζεται χρονικά με ένα ή περισσότερα αγγειακά συμβάντα και μπορεί να είναι αιφνίδια ή σταδιακή. Σε αντίθεση με τη νόσο Alzheimer, τυπικά, η γνωσιακή έκπτωση αναπτύσσεται με κλιμακωτό τρόπο, δηλαδή παρουσιάζει περιόδους σταθεροποίησης, ακολουθούμενες από περιόδους επιδείνωσης, που σχετίζονται χρονικά με τα αγγειακά συμβάντα στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς. Παρόλα αυτά, ο ρυθμός γνωσιακής έκπτωσης είναι παρόμοιος με αυτόν που παρουσιάζεται στη νόσο Alzheimer. Ωστόσο, δεδομένου ότι η ανάπτυξη της αγγειακής άνοιας συσχετίζεται στενά με καρδιαγγειακή κι εγκεφαλοαγγειακή συννοσηρότητα, παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σύγκριση με τη νόσο Alzheimer (O'Brien & Thomas, 2015).

Η γνωσιακή έκπτωση μπορεί να προκύψει μετά από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (poststroke dementia), συχνότερα ισχαιμικά ή πιο σπάνια αιμορραγικά (Bir et al., 2021; Salardini, 2019). Επιπλέον, μπορεί να προκύψει από άλλες αγγειακές βλάβες στον εγκέφαλο που έχουν ως αποτέλεσμα την υποάρδευσή του, όπως οι αγγειίτιδες κι η αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Έτσι, στη βιβλιογραφία, συναντώνται αρκετοί υπότυποι αγγειακής άνοιας, όπως: η πολυεμφραγματική άνοια (multi-infract dementia), η άνοια λόγω στρατηγικού εμφράκτου (strategic infract dementia), η άνοια στα πλαίσια της νόσου των μικρών αγγείων (small vessel vascular dementia) ή υποφλοιώδης ισχαιμική αγγειακή άνοια (subcortical ischemic vascular dementia), η νόσος Binswanger (Binswanger disease), η αγγειακή άνοια λόγω υποάρδευσης του εγκεφάλου (vascular dementia due to cerebral hypoperfusion) κι η αγγειακή άνοια λόγω εγκεφαλικής αιμορραγίας (vascular dementia due to cerebral hemorrhages) (Bir et al., 2021; A. Khan et al., 2016). Από αυτές, η άνοια στα πλαίσια της νόσου των μικρών αγγείων, που σχετίζεται με την επίδραση της αυξανόμενης ηλικίας στην αγγειακή μορφολογία, φαίνεται να είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη αιτία αγγειακής άνοιας. Επίσης, στην παθοφυσιολογία της αγγειακής άνοιας, συμπεριλαμβάνονται οι μικτές άνοιες, αλλά και πολύ σπάνιες κληρονομικές διαταραχές, από τις οποίες η πιο συχνή είναι η εγκεφαλική αυτοσωμική επικρατητική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL), η οποία είναι μία μονογονιδιακή διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο *NOTCH3*, στο χρωμόσωμα 19 (O'Brien & Thomas, 2015). Λόγω της ετερογένειας που παρουσιάζει η σποραδική αγγειακή άνοια, μέχρι σήμερα, δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως οι παθογενετικοί μηχανισμοί της

(Bir et al., 2021; Iadecola, 2013; Venkat et al., 2015; Vinciguerra et al., 2020). Θεωρείται ότι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου και διάφορες νευραγγειακές βλάβες οδηγούν σε μικροαγγειοπάθεια και μακροαγγειοπάθεια, με αποτέλεσμα την υποάρδευση του εγκεφάλου (Cervellati, Trentini, Pecorelli, & Valacchi, 2020; Hussain et al., 2021; Iadecola, 2013; C. Li, Wang, Yan, Guo, & Yang, 2021; Venkat et al., 2015; Vinciguerra et al., 2020). Συχνά, η μείωση της αιματικής ροής του εγκεφάλου παρατηρείται πριν από την έναρξη της γνωσιακής έκπτωσης. Σταδιακά, οδηγεί σε υποξία που επάγει τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων των νευρικών κυττάρων και πυροδοτεί την υπερβολική παραγωγή ελευθέρων ριζών και φλεγμονώδεις απαντήσεις, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, βλάβη στους νευρώνες και στα ολιγοδενδροκύτταρα και νευροφλεγμονή, που διαμεσολαβείται από τη μικρογλοία και τα αστροκύτταρα, καθώς και αλλαγές στα επίπεδα νευροδιαβιβαστών. Αυτές οι αλλαγές έχουν ως συνέπεια την περαιτέρω μείωση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε μία ατέρμονη κατάσταση που καταλήγει σε περαιτέρω δυσλειτουργία των αγγείων του εγκεφάλου, απόπτωση των νευρικών κυττάρων, δυσλειτουργία των νευρογλοιακών κυττάρων, καθώς και βλάβες στα μυελινικά έλυτρα κι απομυελίνωση των νευρώνων. Επιπλέον, σήμερα, έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος του εντερικού μικροβιόκοσμου στην παθογένεση της αγγειακής άνοιας, καθώς η δυσβίωση συσχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (S. Li et al., 2018).

Οι όροι «ήπια γνωσιακή έκπτωση» (mild cognitive impairment, MCI) (Reisberg et al., 1988) και «ήπια νευρογνωσιακή διαταραχή» (mild neurocognitive disorder) (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2018b) εισήχθησαν, για να περιγράψουν ένα ενδιάμεσο, μεταβατικό στάδιο γνωσιακής έκπτωσης, μεταξύ της γνωσιακής έκπτωσης που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας και αυτής που εκδηλώνεται στα πλαίσια ανοϊκών συνδρόμων (Apostolo et al., 2016; Petersen, 2016; Sanford, 2017). Σ' αυτήν την κατάσταση, παρουσιάζεται ήπια έκπτωση σε τουλάχιστον μία πτυχή της γνωσιακής λειτουργίας, σε σχέση με ένα προηγούμενο επίπεδο, που δεν μπορεί να αποδοθεί εξ' ολοκλήρου στην αύξηση της ηλικίας (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2018b). Παρόλα αυτά, σε αντίθεση με τα ανοϊκά σύνδρομα, δεν επηρεάζονται οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής κι η κοινωνική λειτουργικότητα του ατόμου.

Στη βιβλιογραφία, διακρίνονται δύο κύριοι τύποι ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, με βάση τις γνωσιακές λειτουργίες που παρουσιάζουν έκπτωση (Apostolo et al., 2016; Arvanitakis, Shah, & Bennett, 2019; Sanford, 2017). Στον αμνησιακό τύπο (amnesic mild cognitive impairment, a-MCI), τα ελλείμματα στη μνήμη είναι τα πρώτα που εμφανίζονται. Πιο σπάνια, εκδηλώνεται ο μη αμνησιακός τύπος (non-amnesic mild cognitive impairment, na-MCI), στον οποίο παρουσιάζεται ήπια έκπτωση άλλων γνωσιακών ικανοτήτων, ενώ η μνήμη παραμένει ανέπαφη. Αυτές οι κατηγορίες διαχωρίζονται περαιτέρω, ανάλογα με το αν υπάρχει έκπτωση σε μία (single-domain) ή περισσότερες (multiple-domain) πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018).

Ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων με ήπια γνωσιακή διαταραχή λαμβάνει διάγνωση άνοιας, στα επόμενα χρόνια. Έτσι, θεωρείται ως ένα πρώιμο στάδιο ανοϊκών συνδρόμων, στα οποία η γνωσιακή έκπτωση είναι ένα από τα αρχικά συμπτώματα του φαινοτύπου της νόσου (Arvanitakis et al., 2019; Petersen, 2016; Sanford, 2017). Συγκεκριμένα, η ήπια γνωσιακή διαταραχή αμνησιακού τύπου μπορεί να είναι ένα αρχικό στάδιο της νόσου Alzheimer ή της αγγειακής άνοιας, ενώ ο μη αμνησιακός τύπος εξελίσσεται συνηθέστερα σε άνοια με σωματίδια Lewy ή σε μετωποκροταφική άνοια. Παρόλα αυτά, σ' ένα ποσοστό ατόμων, η ήπια γνωσιακή διαταραχή μπορεί να μην εξελιχθεί σε άνοια. Μάλιστα, από προοπτικές μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις ότι, σ' ένα ποσοστό ατόμων, η κατάσταση αυτή μπορεί να αναστραφεί.

1.3. Προδιαθεσικοί και προστατευτικοί παράγοντες για γνωσιακή έκπτωση

Μέχρι σήμερα, οι μηχανισμοί που υποβόσκουν πίσω από τη γνωσιακή γήρανση και τα ανοϊκά σύνδρομα δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως (Blinkouskaya et al., 2021; Fillit et al., 2002; Gauthier S et al., 2021). Επομένως, δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή που να καθυστερεί ή να βελτιώνει τη γνωσιακή έκπτωση που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας (Buckinx & Aubertin-Leheudre, 2021; Institute of Medicine, 2015). Αντίστοιχα, τα υπάρχοντα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν μπορούν να τροποποιήσουν την πορεία των παθογενετικών μονοπατιών των πρωτοπαθών ανοϊκών συνδρόμων, αλλά εστιάζουν στην παροδική βελτίωση των γνωσιακών ελλειμμάτων και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων (Hrelia et al., 2020; Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018; Loeffler, 2021; Salardini, 2019). Πρόσφατα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. Food and Drug Administration, FDA) έδωσε έγκριση για την ουσία

aducanumab, που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του β-αμυλοειδούς, για την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer (Cummings et al., 2021). Όμως, λόγω έλλειψης σαφών ενδείξεων για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) συνέστησε την απόρριψη άδειας κυκλοφορίας του (Mahase, 2021).

Είναι γνωστό ότι η γνωσιακή γήρανση είναι μία δυναμική διαδικασία, στην οποία παρουσιάζεται σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ατόμων, λόγω της επίδρασης διαφορετικών παραγόντων, κατά τη διάρκεια της ζωής (Z. Wu, Phyo, Al-Harbi, Woods, & Ryan, 2020). Επιπλέον, η πλειονότητα των περιστατικών άνοιας πάσχουν από τις σποραδικές μορφές των αντίστοιχων νόσων, δηλαδή είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, οι οποίες διαδράμουν ασυμπτωματικά για αρκετά χρόνια (Fratiglioni, Marseglia, & Dekhtyar, 2020; Gauthier S et al., 2021; Hrelia et al., 2020). Έτσι, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στην εύρεση παραγόντων που μπορούν να τροποποιηθούν ήδη από τη μέση ενήλικη ζωή, για την πρωτογενή πρόληψη της γνωσιακής έκπτωσης και της άνοιας. Στη βιβλιογραφία, έχουν αναγνωρισθεί τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες, που δρουν είτε προστατευτικά είτε επιβαρυντικά στον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας. Μάλιστα, οι παράγοντες που παίζουν ρόλο στη γνωσιακή έκπτωση, που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας και στα πλαίσια ανοϊκών συνδρόμων, είναι παρόμοιοι (Anstey & Low, 2004).

1.3.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες, συγκαταλέγονται: η ηλικία, το φύλο, η φυλή κι η εθνικότητα και το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου.

Ηλικία:

Η ηλικία είναι ο ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης, νευροεκφυλιστικών παθήσεων και αγγειακής άνοιας (Apostolo et al., 2016; Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018; Juan & Adlard, 2019; Sanchez-Izquierdo & Fernandez-Ballesteros, 2021). Ο προοδευτικά αυξανόμενος κίνδυνος άνοιας με την ηλικία αντανakλάται στα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού κι επίπτωσής της, στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες

(Toepper, 2017). Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά στοιχεία του ΠΟΥ για το 2019, ο επιπολασμός της άνοιας ήταν 0,2% και 1,1%, στις ηλικιακές κατηγορίες 40-59 και 60-64 ετών, αντίστοιχα (World Health Organization, 2021). Έπειτα, τα περιστατικά σχεδόν διπλασιάζονται ανά πενταετία αύξησης της ηλικίας, φτάνοντας στις ηλικίες των 85-89 ετών και άνω των 90 ετών, που το 21,9% και το 35,9% των ατόμων, αντίστοιχα, πάσχουν από άνοια. Παρόμοιες ανοδικές τάσεις παρουσιάζει ο επιπολασμός κι η επίπτωση της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, καθώς και ο ρυθμός εξέλιξής της σε άνοια αυξάνονται με την ηλικία (Gillis, Mirzaei, Potashman, Ikram, & Maserejian, 2019; Hu et al., 2017; Petersen et al., 2018).

Φύλο:

Ένας άλλος δημογραφικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση άνοιας είναι το φύλο. Από τις μελέτες, διαπιστώνεται ότι ο επιπολασμός της άνοιας, κυρίως της νόσου Alzheimer, είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες (Livingston et al., 2020). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, στις γυναίκες άνω των 65 ετών, ο επιπολασμός της άνοιας είναι 8,1%, ενώ στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα ανδρών είναι 5,4% (World Health Organization, 2021). Πολλοί λόγοι έχουν προταθεί γι' αυτήν τάση, μεταξύ των οποίων: οι βιολογικές διαφορές των δύο φύλων (οι ορμόνες του φύλου κι οι μεταβολές τους κατά τη διάρκεια της ζωής) και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, η διαφορετική επίδραση γενετικών παραγόντων κι η διαφορετική έκθεση σε προδιαθεσικούς και προστατευτικούς παράγοντες, καθώς και το υψηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης των γυναικών, σε πολλά μέρη του κόσμου. Συγκεκριμένα όσο αφορά στη νόσο Alzheimer, στη βιβλιογραφία, υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, σε σύγκριση με τους άντρες, ενώ η νόσος είναι πιο συνήθης στις γυναίκες, σε μεγαλύτερες ηλικίες (Derreberry & Holroyd, 2019; Dubal, 2020). Εντούτοις, για τους άλλους τύπους άνοιας, δεν αναδεικνύεται αντίστοιχη επίδραση του φύλου στον επιπολασμό και στην επίπτωση των νόσων (Derreberry & Holroyd, 2019). Μάλιστα, για την αγγειακή άνοια, από ορισμένες μελέτες, προκύπτει ότι ο επιπολασμός της και κυρίως της πολυεμφραγματικής άνοιας είναι μεγαλύτερος στους άνδρες, ενώ σε άλλες δε φαίνεται διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, ιδίως με την πάροδο της ηλικίας (Akhter, Persaud, Zaokari, Zhao, & Zhu, 2021; Derreberry & Holroyd, 2019; Iadecola et al., 2019). Αντίστοιχα, η επίδραση του φύλου στην ανάπτυξη της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης δεν είναι σαφής (Apostolo et al., 2016), ενώ ο ρυθμός

έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας φαίνεται να είναι παρόμοιος στα δύο φύλα, σε άτομα χωρίς άνοια έως 80 ετών (Ferreira, Ferreira Santos-Galduroz, Ferri, & Fernandes Galduroz, 2014).

Εθνικότητα και φυλή:

Όσο αφορά στην εθνικότητα και στη φυλή, η μαύρη φυλή και κάποιες εθνικές μειονότητες παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό και υψηλότερο ρυθμό επίπτωσης άνοιας (Chin, Negash, & Hamilton, 2011). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, τα άτομα μαύρης φυλής διατρέχουν ~30% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, κυρίως της νόσου Alzheimer, σε σχέση με τα άτομα λευκής φυλής (Shiekh et al., 2021). Απεναντίας, τα άτομα ασιατικής καταγωγής εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση άνοιας, σε σύγκριση με τα άτομα λευκής φυλής, χωρίς όμως αυτή η σχέση να είναι στατιστικά σημαντική. Από μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ, προκύπτει ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης νόσου Alzheimer και των συναφών ανοϊκών συνδρόμων είναι μεγαλύτερος σε Αφροαμερικανούς και σε Ισπανόφωνους, συγκριτικά με Αμερικανούς λευκής φυλής (Novak, Chu, Ali, & Chen, 2020). Παρόμοια σε μία άλλη συστηματική ανασκόπηση μελετών στις ΗΠΑ, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της άνοιας είναι μεγαλύτερος στους Αφροαμερικανούς και μικρότερος στους Αμερικάνους ιαπωνικής καταγωγής, ενώ η ετήσια επίπτωσή της είναι υψηλότερη στους Αφροαμερικανούς και σε πληθυσμούς Ισπανόφωνων της Καραϊβικής, σε σύγκριση με τους Αμερικάνους από το Μεξικό και την Ιαπωνία και τα άτομα λευκής φυλής (Mehta & Yeo, 2017). Αντίστοιχα αποτελέσματα αναδεικνύονται κι από μελέτες στο Ηνωμένο Βασίλειο (ΗΒ), όπου διαπιστώνεται ότι τα άτομα μαύρης φυλής είχαν την υψηλότερη συχνότητα διάγνωσης άνοιας, ενώ οι Ασιάτες είχαν χαμηλότερη επίπτωση, σε σύγκριση με τα άτομα λευκής φυλής, χωρίς να είναι ξεκάθαρο εάν το τελευταίο αποτέλεσμα οφείλεται σε χαμηλότερα ποσοστά διάγνωσης (Pham et al., 2018). Αυτές οι διαφορές έχουν αποδοθεί σε διαφορές: στο γενετικό υπόβαθρο, στον επιπολασμό παραγόντων κινδύνου, σε συμπεριφορικούς, πολιτισμικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά και σε κοινωνοοικονομικές ανισότητες, όπως η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη κι η ασφαλιστική κάλυψη, καθώς και σε διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν τη διάγνωση και την αντιμετώπιση, λόγου χάρη η γλώσσα επικοινωνίας, οι αντιλήψεις για τη φυσιολογική γήρανση κι η προσκόλληση στη φαρμακευτική αγωγή (Chin et al., 2011; Novak et al., 2020; Peterson, Fain, E, Ehiri, & Carvajal, 2020; Shiekh et al., 2021).

Γενετικοί παράγοντες:

Πέρα από τις μονογονιδιακές νόσους που οδηγούν σε άνοια, στη βιβλιογραφία, έχουν αναγνωρισθεί οι γενετικοί παράγοντες που αυξάνουν ή μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Pan et al., 2021; Scheltens et al., 2021).

Η σποραδική νόσος Alzheimer αντιπροσωπεύει το ~80% των περιστατικών της νόσου (Clarimon et al., 2020). Ωστόσο, η συνεισφορά των γενετικών παραγόντων στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου έχει αναδειχθεί από μελέτες σε διδύμους, στις οποίες η κληρονομικότητα της άνοιας όψιμης έναρξης ανέρχεται σε ποσοστά 60-80% (Gatz et al., 2006). Από μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (genome wide association studies, GWAS), έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από 40 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με τη σποραδική νόσο Alzheimer (Pan et al., 2021). Από αυτούς, ο πιο σημαντικός προδιαθεσικός γενετικός παράγοντας για την εμφάνιση της σποραδικής νόσου Alzheimer είναι το αλληλόμορφο ε4 της απολιποπρωτεΐνης E (*APOE* ε4) (Gauthier S et al., 2021). Το γονίδιο της *APOE* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρεις πολυμορφισμούς, ε2, ε3 και ε4, που κωδικοποιούν έναν πρωτεϊνικό μεταφορέα που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης στον εγκέφαλο. Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται στην ετεροζυγωτία και στην ομοζυγωτία, κατά 3 και 15 φορές, αντίστοιχα, ενώ σχετίζεται με μικρότερη ηλικία έναρξης της άνοιας κατά ~10 ή ~20 έτη, ανάλογα με την ύπαρξη του ενός ή και των δύο αλληλομόρφων, αντίστοιχα (Neu et al., 2017; Scheltens et al., 2021). Πέρα από τη νόσο Alzheimer, το *APOE* ε4 έχει συνδεθεί με μεγαλύτερο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης και με μεγαλύτερη έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας σε ηλικιωμένους (Pan et al., 2021), με αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης σε άνοια (Fei & Jianhua, 2013), καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακής άνοιας, αλλά με μικρότερη επίδραση συγκριτικά με τη νόσο Alzheimer (Yin et al., 2012). Παρόλα αυτά, μόνο το 40-65% των ατόμων που πάσχουν από νόσο Alzheimer έχουν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο ε4, ενώ το ~15-30% του γενικού πληθυσμού φέρει τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο (Gauthier S et al., 2021). Έτσι, ο γονότυπος *APOE* ε4 δεν αποτελεί επαρκή κι απαραίτητη συνθήκη για την εμφάνιση άνοιας κι, επομένως, δεν έχει διαγνωστική αξία (Marshe, Gorbovskaya, Kanji, Kish, & Muller, 2019; Romain, Toro, & Iruela-Arispe, 2019). Ένας άλλος γενετικός παράγοντας που έχει συσχετισθεί με μεγαλύτερη επίπτωση πρώιμης έναρξης άνοιας στα πλαίσια της νόσου Alzheimer είναι η τριπλοειδία του χρωμοσώματος 21, στο σύνδρομο Down ή τρισωμία 21, λόγω της ύπαρξης ενός επιπλέον αντιγράφου της *APP* (Gauthier S et al., 2021).

Από την άλλη πλευρά, έχουν βρεθεί προστατευτικοί γενετικοί παράγοντες έναντι της νόσου Alzheimer, όπως είναι το αλληλόμορφο *APOE* ε2, η ισλανδική μετάλλαξη A673T στο γονίδιο της *APP* και η σπάνια μετάλλαξη Christchurch της *APOE* ε3 σε ομοζυγωτία, σε άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο της *PSEN1* (Scheltens et al., 2021).

1.3.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τροποποιήσιμοι παράγοντες ευθύνονται για το 30-40% περιστατικών άνοιας (Fratiglioni et al., 2020; Scheltens et al., 2021). Μάλιστα, οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου ασκούν αθροιστικές επιδράσεις, με την πάροδο της ηλικίας, επηρεάζοντας την εκδήλωση γνωσιακής έκπτωσης κι άνοιας (Murman, 2015). Στους παράγοντες αυτούς, περιλαμβάνονται καρδιαγγειακοί παράγοντες, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, καθώς και παράγοντες του τρόπου ζωής, μεταξύ των οποίων η φυσική δραστηριότητα κι η άσκηση, οι διατροφικοί παράγοντες, η κατανάλωση αλκοόλ, ο ύπνος, το κάπνισμα, η έκθεση σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, η χρήση ορισμένων φαρμάκων και η πολυφαρμακία, αλλά και η εκπαίδευση, η πολυπλοκότητα του επαγγέλματος, οι δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου, οι κοινωνικές δραστηριότητες, η κατάθλιψη, το άγχος, οι διαταραχές ακοής και όρασης και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (Livingston et al., 2020).

Έτσι, οι επιδράσεις των τροποποιήσιμων θα μπορούσαν να ενσωματωθούν σε τρεις αλληλοσυνδεόμενες στρατηγικές για την πρωτογενή πρόληψη της άνοιας, από τη μέση ενήλικη ζωή, που θεωρείται η περίοδος έναρξης των παθολογικών μηχανισμών των ανοϊκών συνδρόμων (Fratiglioni et al., 2020; Horstkotter et al., 2021). Αυτές οι στρατηγικές πρόληψης έγκεινται: στη μείωση της νευροπαθολογίας από τη συσσώρευση νευροτοξικών, αγγειακών, φλεγμονωδών κι οξειδωτικών βλαβών και στην ενθάρρυνση ενός υγιούς τρόπου ζωής, καθώς και στην προώθηση της ψυχικής και της κοινωνικής ευημερίας (Fratiglioni et al., 2020).

Υπέρταση:

Η υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή και την εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Mahinrad, Sorond, & Gorelick,

2021). Από στοιχεία επιδημιολογικών μελετών, έχει προκύψει ότι η υπέρταση, στη μέση ενήλικη ζωή, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης (Forte & Casagrande, 2020; Forte, De Pascalis, Favieri, & Casagrande, 2019; Ou et al., 2020) κι ανοϊκών συνδρόμων (Ou et al., 2020), όπως η νόσος Alzheimer (Lennon, Makkar, Crawford, & Sachdev, 2019; Ou et al., 2020; M. C. Power et al., 2011) κι η αγγειακή άνοιας (Mahinrad et al., 2021), στη μετέπειτα ζωή. Πιο πρόσφατα ευρήματα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η αρνητική επίδραση της υπέρτασης στη γνωσιακή απόδοση μπορεί να ξεκινά ήδη από τη νεαρή ενήλικη ζωή, αφού οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία, συσχετίζονται με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, κατά τη μέση ηλικία (Forte & Casagrande, 2020; Mahinrad et al., 2021).

Ωστόσο, η σχέση της υπέρτασης με τη γνωσιακή λειτουργία, στην τρίτη ηλικία, είναι λιγότερο σαφής. Μάλιστα, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης σε άνοια, αλλά έχει ουδέτερη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και νόσου Alzheimer (Ou et al., 2020). Από την άλλη πλευρά, στη βιβλιογραφία, προκύπτει ότι η χαμηλή αρτηριακή πίεση σχετίζεται με γνωσιακή έκπτωση και με συγκεκριμένα γνωσιακά ελλείμματα, σε άτομα άνω των 75 ετών (Forte & Casagrande, 2020), καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer (M. C. Power et al., 2011). Άλλες μελέτες δείχνουν ότι μόνο η αυξημένη διαστολική συσχετίζεται με γνωσιακή έκπτωση (Forte et al., 2019). Αντίθετα, σε μία μετα-ανάλυση, βρέθηκε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 180 mm Hg αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας κατά 1,45 φορές, ενώ η αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mm Hg μειώνει την επίπτωση άνοιας κατά 23% (Ou et al., 2020). Όσο αφορά στην επίπτωση της νόσου Alzheimer, οι ερευνητές/τριες παρατήρησαν μία σχέση σχήματος U με τη διαστολική αρτηριακή πίεση, με τις ιδανικές τιμές της να κυμαίνονται μεταξύ 90-100 mm Hg. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι άλλες συνιστώσες της αρτηριακής πίεσης, όπως η μεταβλητότητά της (Chiu et al., 2021; de Heus et al., 2021; X. Jin, Lu, & Zhao, 2021; Ou et al., 2020) κι η ορθοστατική υπόταση (Iseli et al., 2019; Min et al., 2018; Ou et al., 2020; Rawlings et al., 2018), μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση γνωσιακών ελλειμμάτων και ανοϊκών συνδρόμων.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπέρταση σχετίζεται με τη γνωσιακή έκπτωση και τα ανοϊκά σύνδρομα δεν είναι πλήρως κατανοητοί (Mahinrad et al., 2021; Ungvari et al., 2021). Πιστεύεται ότι επάγει δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στα εγκεφαλικά αγγεία, όπως η αρτηριοσκλήρυνση, που με τη σειρά τους οδηγούν σε: βλάβες στη λευκή ουσία, ατροφία του

εγκεφάλου, μακροαιμορραγίες και μικροαιμορραγίες, ισχαιμία κι εναπόθεση παθολογικών πρωτεϊνών, όπως το β-αμυλοειδές κι οι υπερφωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες του. Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί που υποβόσκουν πίσω από αυτές τις παθολογικές μεταβολές είναι: η απορρύθμιση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, το οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η συστηματική φλεγμονή κι η νευροφλεγμονή, καθώς και η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Σακχαρώδης διαβήτης:

Ένας άλλος παράγοντας του καρδιαγγειακού κινδύνου που εμπλέκεται στο φαινότυπο της γνωσιακής έκπτωσης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (Damanik & Yunir, 2021). Από τα ευρήματα των μελετών, φανερώνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) συσχετίζεται με χαμηλή γνωσιακή απόδοση (Parunen et al., 2020; Xue et al., 2019) και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Xue et al., 2019; You et al., 2021) κι εξέλιξής της σε άνοια (Pal, Mukadam, Petersen, & Cooper, 2018), καθώς και με μεγαλύτερη επίπτωση άνοιας (Diniz Pereira et al., 2021; Xue et al., 2019), ιδιαίτερα της νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας (Xue et al., 2019), και κυρίως σε φορείς του αλληλομόρφου *APOE* ε4 (L. Li, Canuoto, Biddiscombe, & Pike, 2020). Παρόμοια, σε μία μετα-ανάλυση, ο προ-διαβήτης συσχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας από κάθε αιτία, νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας (Xue et al., 2019).

Ιδιαίτερα, από προοπτικές μελέτες, αναδεικνύεται ότι ο ΣΔτ2, κατά τη μέση ηλικία, μπορεί να σχετίζεται με γνωσιακή έκπτωση αργότερα στη ζωή (Damanik & Yunir, 2021). Αντίστοιχα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) έχει συνδεθεί με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και με γνωσιακά ελλείμματα, κυρίως στην ενήλικη ζωή (W. Li, Huang, & Gao, 2017; Tonoli et al., 2014). Επιπλέον, η σοβαρότητα των γνωσιακών ελλειμμάτων έχει συσχετισθεί με τη μικρότερη ηλικία έναρξης και τη μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου (W. Li et al., 2017; Pal et al., 2018; Tonoli et al., 2014), τη χρόνια υπεργλυκαιμία (W. Li et al., 2017; Tonoli et al., 2014), τα επεισόδια υπογλυκαιμίας (W. Li et al., 2017; Rama Chandran, Jacob, & Choudhary, 2020; Tonoli et al., 2014) και, γενικότερα, με τον φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο (Mansur et al., 2018), την ύπαρξη άλλων παραγόντων του καρδιαγγειακού κινδύνου (Xue et al., 2019), καθώς και με οξείες και χρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές του (W. Li et al., 2017; Pal et al., 2018; Tonoli et al., 2014).

Μέχρι σήμερα, οι μηχανισμοί που συνδέουν το σακχαρώδη διαβήτη με τη γνωσιακή έκπτωση και τα ανοϊκά σύνδρομα δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι (Rojas et al., 2021; Sharma & Brown, 2021; Wei, Koya, & Reznik, 2021). Κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί θεωρούνται ότι είναι η υπεργλυκαιμία κι η ινσουλινοαντίσταση, που οδηγούν σε: μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους νευρώνες, παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products, AGEs), περιφερική φλεγμονή και αγγειακές βλάβες. Σε επίπεδο εγκεφάλου, αυτές οι μεταβολές προκαλούν οξειδωτικό στρες και νευροφλεγμονή, επάγοντας την ενδοθηλιακή και την αγγειακή δυσλειτουργία, την αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς κι υπερφωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών και την απώλεια των νευρώνων και των συνάψεων. Επιπλέον, πιστεύεται ότι η δυσβίωση στον εντερικό μικροβιόκοσμο συνεισφέρει στις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, σε περιφερικό επίπεδο και στον εγκέφαλο (Lazar, Sherzai, Adeghate, & Sherzai, 2021).

Δυσλιπιδαιμία:

Μετά την αναγνώριση ότι το αλληλόμορφο *APOE* ε4 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τόσο της σποραδικής νόσου Alzheimer όσο κι αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου, το ενδιαφέρον των ερευνητών/τριων στράφηκε στην ομοιόσταση της χοληστερόλης και των λιπιδίων (Feringa & van der Kant, 2021). Σήμερα, η δυσλιπιδαιμία, ιδιαίτερα η υπερχοληστερολαιμία, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης και ανοϊκών συνδρόμων. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση μετα-αναλύσεων, οι ερευνητές/τριες κατέληξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoproteins, LDL) σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer, ενώ τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (high-density lipoproteins, HDL), της ολικής χοληστερόλης (total cholesterol, TC) και των τριγλυκεριδίων (triglycerides, TG) δεν έχουν αντίστοιχη επίδραση (Saiz-Vazquez, Puente-Martinez, Ubillos-Landa, Pacheco-Bonrostro, & Santabarbara, 2020).

Από τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών ερευνών, υποστηρίζεται μία συσχέτιση της αυξημένης TC, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας, κυρίως της νόσου Alzheimer, στα μετέπειτα ηλικιακά στάδια (Anstey, Ashby-Mitchell, & Peters, 2017). Από την άλλη πλευρά, στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, δεν

υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ της TC, της LDL και της HDL με τη γνωσιακή έκπτωση και την επίπτωση άνοιας (Anstey et al., 2017; Peters et al., 2021). Μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλά επίπεδα TC μπορεί να σχετίζονται θετικά με την έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας.

Μέχρι σήμερα, έχουν διατυπωθεί πολλές υποθέσεις για τους μηχανισμούς που συνδέουν τη δυσλιπιδαιμία με την άνοια (McFarlane & Kedziora-Kornatowska, 2020; Oliveira, Bellozi, Reis, & de Oliveira, 2018). Κυρίαρχο ρόλο θεωρείται ότι παίζει η απορρύθμιση του μεταβολισμού της χοληστερόλης, στον εγκέφαλο, στην οποία εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες, όπως το αλληλόμορφο *APOE* ε4. Πιθανολογείται ότι αυτή η απορρύθμιση οδηγεί σε υπερφωσφορύλωση των πρωτεϊνών του και σε αυξημένη παραγωγή β-αμυλοειδούς, καθώς και σε φλεγμονώδεις απαντήσεις, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε περιφερικό επίπεδο. Επίσης, η χοληστερόλη αποτελεί δομικό συστατικών των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων και των μυελινικών ελύτρων και παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και στην απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών (McFarlane & Kedziora-Kornatowska, 2020). Επομένως, η απορρύθμιση του μεταβολισμού της μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα των νευρώνων, των νευρογλοιακών κυττάρων, των συνάψεων, καθώς και τη νευροδιαβίβαση.

Παχυσαρκία:

Όπως και οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, έτσι κι η παχυσαρκία, στη μέση ηλικία, έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για γνωσιακή έκπτωση (Qu et al., 2020) και άνοια (Albanese et al., 2017; Qu et al., 2020; Zhuang, Meng, Wang, Shen, & Ji, 2021), νόσο Alzheimer και αγγειακή άνοια (Qu et al., 2020; Zhuang et al., 2021), στη μετέπειτα ζωή. Σε με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας, νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας αυξάνεται μη γραμμικά με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα, με τον κίνδυνο να αυξάνεται σημαντικά μετά τα κατώφλια του ΔΜΣ: 29 kg/m², 30 kg/m² και 32 kg/m², για την άνοια, τη νόσο Alzheimer και την αγγειακή άνοια, αντίστοιχα (Qu et al., 2020). Απεναντίας, στην τρίτη ηλικία, η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί αρνητικά με την επίπτωση γνωσιακής έκπτωσης κι άνοιας, ιδιαίτερα της νόσου Alzheimer (Qu et al., 2020; Zhuang et al., 2021). Μάλιστα, σε ορισμένες μελέτες, τα λιποβαρή άτομα εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Qu et al., 2020). Παρόλα αυτά, σημειώνεται ότι αυτή η συσχέτιση δεν είναι πιθανό να είναι αιτιολογική, καθώς είναι πιθανότερο να οφείλεται σε απώλεια σωματικού βάρους, λόγω των συννοσηροτήτων, σε αυτήν

την ηλικία, καθώς και λόγω της απάθειας, της μείωσης της όσφρησης, της δυσκολίας στη σίτιση και των αλλαγών στη διατροφική συμπεριφορά που μπορεί να παρουσιάζονται σε προανοϊκά στάδια. Επιπλέον, δείκτες κεντρικής παχυσαρκίας, όπως η περιφέρεια μέση κι ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων έχουν συσχετισθεί με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και ανοϊκά σύνδρομα, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ιδίως σε άτομα άνω των 65 ετών (Olsthoorn, Vreeken, & Kiliaan, 2021; X. Tang et al., 2021).

Οι μηχανισμοί που υποβόσκουν πίσω από τη σχέση της παχυσαρκίας με την επίπτωση άνοιας δεν είναι πλήρως κατανοητοί (Olsthoorn et al., 2021; Picone, Di Carlo, & Nuzzo, 2020; Terzo, Amato, & Mule, 2021). Η υπερτροφία του λευκού λιπώδους ιστού, στην παχυσαρκία, επάγει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών λιποκυτταροκινών, στην περιφερική κυκλοφορία, οδηγώντας σε χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή κι οξειδωτικό στρες, που έχουν αρνητικές επιδράσεις στα αγγεία της περιφέρειας και του εγκεφάλου. Επιπλέον, η παχυσαρκία μπορεί να επάγει αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου, αυξάνοντας τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και τις φλεγμονώδεις απαντήσεις, δρώντας προσθετικά στη συστηματική φλεγμονή. Στα πλαίσια της αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των αγγείων του εγκεφάλου, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορούν να προσεγγίσουν στον εγκέφαλο, προκαλώντας τοπική νευροφλεγμονή. Αντίστοιχα, η έκτοπη εναπόθεση λιπώδους ιστού, η χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες, στην παχυσαρκία, οδηγούν σε ισουλινοαντίσταση (Terzo et al., 2021). Επιπλέον, στα πλαίσια της παχυσαρκίας, συχνά, συνυπάρχουν δυσλιπιδαιμία κι υπέρταση, συνεισφέροντας περαιτέρω στην παθογένεση της γνωσιακής έκπτωσης κι ανοϊκών συνδρόμων (Qu et al., 2020).

Φυσική δραστηριότητα και άσκηση:

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η φυσική δραστηριότητα κι η οργανωμένη άσκηση συνδέονται με προστατευτικές επιδράσεις έναντι της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας και της εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (S. Wang, Liu, Cheng, & Su, 2021). Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine, ACSM), ως φυσική δραστηριότητα, νοείται οποιαδήποτε κίνηση του σώματος που παράγεται από τη συστολή των σκελετικών μυών κι έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των

θερμιδικών αναγκών πάνω από την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (Riebe, Ehrman, Liguori, Magal, & Medicine, 2018). Η άσκηση είναι ένας τύπος προγραμματισμένης, δομημένης κι επαναλαμβανόμενης φυσικής δραστηριότητας που εκτελείται για τη βελτίωση ή τη διατήρηση της φυσικής κατάστασης (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Οι τέσσερεις τύποι άσκησης που στοχεύουν στη βελτίωση διαφορετικών πτυχών της φυσικής κατάστασης είναι: η αερόβια άσκηση, η άσκηση με αντιστάσεις, οι ασκήσεις ευλυγισίας κι οι ασκήσεις ισορροπίας (S. Wang et al., 2021).

Έχει βρεθεί ότι η συμμετοχή σε προγράμματα αερόβιας άσκησης βελτιώνει τη μνήμη και τις επιτελικές λειτουργίες, σε άτομα άνω των 50 ετών, χωρίς γνωσιακή έκπτωση (Hoffmann, Petrov, & Lee, 2021). Αντίστοιχα για τα άτομα τρίτης ηλικίας, σε μία συστηματική ανασκόπηση, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και η μείωση των καθιστικών δραστηριοτήτων συσχετίσθηκαν με καλύτερη γνωσιακή απόδοση, ενώ οι ερευνητές/τριες υπογράμμισαν ότι η μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κι η μεγαλύτερη διάρκεια άσκησης μπορεί να παρουσιάσουν πρόσθετα οφέλη (Rojer et al., 2021). Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα κι η άσκηση είναι πιθανό ότι μειώνουν το ρυθμό έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας, που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας (S. Wang et al., 2021). Μάλιστα, αυτός ο προστατευτικός ρόλος της φυσικής δραστηριότητας έχει παρατηρηθεί ακόμα και σε γνωσιακά υγιείς φορείς του *APOE ε4*, ενώ η περισσότερη φυσική δραστηριότητα κι η μεγαλύτερη έντασης άσκησης μπορεί να έχουν πρόσθετα οφέλη στην πρόληψη της γνωσιακής έκπτωσης (Perez-Lasierra et al., 2021).

Από τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών, προκύπτει ότι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα μειώνει την πιθανότητα μετάβασης στην ήπια γνωσιακή έκπτωση και από την ήπια στη σοβαρή γνωσιακή έκπτωση, ενώ αυξάνει την πιθανότητα μετάβασης από τη σοβαρή γνωσιακή έκπτωση στην ήπια (Yoneda et al., 2021). Επιπλέον, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, νόσου Alzheimer κι αγγειακής άνοιας (S. Wang et al., 2021). Πέρα από τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, μειώνει και τις διαταραχές διάθεσης, όπως η κατάθλιψη, που συχνά παρατηρούνται στα πλαίσια της άνοιας. Αντίστοιχα, από συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, έχει βρεθεί ότι οι παρεμβάσεις άσκησης έχουν θετικές επιδράσεις στη γνωσιακή λειτουργία ατόμων με ήπια γνωσιακή έκπτωση (Pisani, Mueller, Huntley, Aarsland, & Kempton, 2021), άνοια από κάθε αιτία (L. Liu, Dong, Jin, & Brooke-Wavell, 2021) και νόσο Alzheimer (Lopez-Ortiz, Valenzuela, et al., 2021; Pisani et al., 2021). Συγκεκριμένα, σε μία συστηματική

ανασκόπηση, βρέθηκε ότι η άσκηση αντιστάσεων μπορεί να είναι ιδανικός τύπος άσκησης για τη μείωση της γνωσιακής έκπτωσης, σε άτομα με διαταραχές στη γνωσιακή λειτουργία και, κυρίως, στα άτομα που πάσχουν από άνοια, ενώ ο συνδυασμός διάφορων τύπων άσκησης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός, σε άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (X. Huang et al., 2021). Αντίστοιχα, η τακτική αερόβια άσκηση έχει συσχετισθεί με καλύτερη γνωσιακή απόδοση σε άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (Yong et al., 2021). Επομένως, δεν είναι ακόμα σαφές ποιος συνδυασμός συχνότητας, έντασης, διάρκειας και τύπου άσκησης προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη (S. Wang et al., 2021).

Οι μηχανισμοί που διαμεσολαβούν αυτές τις θετικές επιδράσεις της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης είναι πολλοί (Fari et al., 2021; Liang et al., 2021; Lopez-Ortiz, Pinto-Fraga, et al., 2021). Η τακτική φυσική δραστηριότητα επηρεάζει τη συστηματική φλεγμονή και τη νευροφλεγμονή, επάγοντας την έκφραση αντιφλεγμονωδών μορίων, όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), και τη μείωση της έκφρασης προφλεγμονωδών μορίων, όπως ο TNF-α και η IL-1β, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και αυξάνοντας την έκφραση νευροτροφικών παραγόντων με ενδογενή αντιοξειδωτική δράση, όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), και του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη-1 (Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι, παρότι η σύντομη άσκηση προάγει την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες, η τακτική μειώνει το οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας τα επίπεδα παραγόντων που λειτουργούν ως ενδογενή αντιοξειδωτικά, όπως του παράγοντα PGC-1α, της ιρισίνης και του BDNF (Fari et al., 2021). Επίσης, βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διεγείρει την αγγειογένεση, ενώ αυξάνει την καρδιακή παροχή, δρώντας προστατευτικά έναντι της μείωσης της αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Άλλος ένας μηχανισμός με τον οποίο η άσκηση επιδρά είναι η μείωση της απόπτωσης των νευρώνων, η αύξηση της νευρογένεσης και της επιβίωσης των κυττάρων, μέσω της δράσης νευροτροφικών παραγόντων όπως ο BDNF, η αύξηση πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού κι η αύξηση της συναπτικής πλαστικότητας (Fari et al., 2021; Lopez-Ortiz, Pinto-Fraga, et al., 2021). Επιπλέον, δρα προστατευτικά έναντι παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση κι η δυσλιπιδαιμία, μέσω των μηχανισμών που επηρεάζουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, αλλά και μέσω της αύξησης της οξείδωσης των λιποειδών, της βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας και την

αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα (Fari et al., 2021; Lopez-Ortiz, Pinto-Fraga, et al., 2021).

Ύπνος:

Ένας από τους παράγοντες του τρόπου ζωής που έχει συνδεθεί με τη γνωσιακή γήρανση και την άνοια και περισσότερο με τη νόσο Alzheimer είναι ο ύπνος. Με την πάροδο της ηλικίας, αλλάζουν οι συνήθειες ύπνου, λόγω της επίδραση της γήρανσης στον εγκέφαλο (Romanella et al., 2021). Έχει δειχθεί ότι υφίσταται μετατόπιση φάσης στον ύπνο, καθώς τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας κοιμούνται πιο νωρίς τη νύχτα και ξυπνούν πιο νωρίς το πρωί, ενώ η συνολική διάρκεια και η ποιότητα ύπνου μειώνονται (Lloret et al., 2020). Επίσης, παρουσιάζονται διαταραχές ύπνου, όπως η αϋπνία και οι διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο (sleep disordered breathing, SDB), που επιδεινώνουν τη γνωσιακή λειτουργία και μειώνουν την ποιότητα ζωής (Lloret et al., 2020; Romanella et al., 2021). Επιπλέον, αλλαγές στα πρότυπα ύπνου παρουσιάζονται και στην ήπια γνωσιακή έκπτωση και στη νόσο Alzheimer. Έτσι, υποδηλώνεται ότι οι διαταραχές ύπνου εμφανίζονται αρκετά χρόνια πριν την κλινική έναρξη της νόσου Alzheimer κι έχουν συσχετισθεί με τα επίπεδα του β-αμυλοειδούς και των υπερφωσφορυλιωμένων του πρωτεϊνών. Επιπλέον, οι διαταραχές ύπνου επιδεινώνονται μετά την έναρξη της νόσου, γεγονός που αναδεικνύει μία περίπλοκη αμφίδρομη σχέση, όπου οι διαταραχές ύπνου μπορεί να είναι η αιτία ή η συνέπεια της νόσου (Romanella et al., 2021).

Μία από τις διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA), η οποία χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια διακοπής της αναπνοής, κατά τη διάρκεια του ύπνου (Caporale et al., 2021). Η αποφρακτική υπνική άπνοια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών νόσων, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κι η υπέρταση, αλλά και ψυχικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη και το άγχος. Πέρα από τα νυχτερινά συμπτώματα, εκδηλώνονται συμπτώματα και κατά τη διάρκεια της ημέρας, λόγω χάρη ημερήσια υπνηλία, αλλά και ευερεθιστότητα κι εγρήγορση, λόγω της δυσκολίας εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων, καθώς και έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, με κύρια ελλείματα στη μνήμη, στην προσοχή και στις επιτελικές λειτουργίες. Μάλιστα, από τις μελέτες, διαπιστώνεται ότι η γνωσιακή έκπτωση γίνεται πιο έντονη αυξανόμενης της σοβαρότητας της παθολογίας που χαρακτηρίζει τη διαταραχή και σε φορείς του APOE ε4 (Caporale et al., 2021; Lloret et al., 2020). Επιπλέον, η αποφρακτική άπνοια ύπνου

έχει συνδεθεί με τη νόσο Alzheimer. Από τη μία πλευρά, φαίνεται ότι τα άτομα με νόσο Alzheimer έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Emamian et al., 2016). Από την άλλη πλευρά, η αποφρακτική άπνοια ύπνου έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης κι εξέλιξης της σε νόσο Alzheimer, αλλά και με την επίπτωση άνοιας ή νόσου Alzheimer (Lloret et al., 2020). Πέρα από τις διαταραχές ύπνου που φαίνεται ότι επιδρούν στα επίπεδα του β-αμυλοειδούς και των υπερφωσφορυλιωμένων του πρωτεϊνών, στη γνωσιακή έκπτωση και στη νόσο Alzheimer, θεωρείται ότι συνεισφέρει κι η υποξία, η μειωμένη αιματική ροή προς τον εγκέφαλο κι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης άλλων καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Κάπνισμα:

Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τα περισσότερα χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο καρκίνος και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Durazzo, Mattsson, Weiner, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2014; Otuyama et al., 2020). Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί κι ως παράγοντας κινδύνου για την άνοια, γεγονός που αναδεικνύεται κι από επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες η επίπτωση άνοιας, της νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας είναι αυξημένη στους καπνιστές (Niu et al., 2018; Pines, 2011; Zhong, Wang, Zhang, Guo, & Zhao, 2015), ιδιαίτερα στους μεσήλικες (Pines, 2011). Επιπλέον, η αποχή από το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, σε συγκρίσιμα επίπεδα μ' αυτόν των μη καπνιστών (Zhong et al., 2015). Αντίστοιχες αρνητικές επιδράσεις φαίνεται ότι ασκεί και το παθητικό κάπνισμα στην γνωσιακή έκπτωση και στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Ling & Heffernan, 2016). Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα μπορεί να ασκεί προστατευτική επίδραση σε Ασιάτες (Otuyama et al., 2020). Όμως, οι ερευνητές/τριες σημείωσαν ότι αυτή η σχέση μπορεί να οφείλεται είτε στο γεγονός ότι οι καπνιστές πεθαίνουν πιο νωρίς, σε σχέση με τους μη καπνιστές, κι έτσι δεν προλαβαίνουν να εκδηλώσουν άνοια, είτε στο γεγονός ότι επιδρούν άλλοι παράγοντες προστατευτικά, όπως το ότι τα περισσότερα άτομα κατοικούν σε αγροτικές περιοχές. Αντίστοιχα, από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, παρουσιάζεται ότι μία προστατευτική δράση του καπνίσματος (Almeida, Hulse, Lawrence, & Flicker, 2002). Ωστόσο, σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση, οι περισσότεροι από τους ερευνητές/τριες

που συμμετείχαν σε μελέτες που κατέληξαν σε ουδέτερη ή προστατευτική επίδραση του καπνίσματος είχαν χρηματοδοθεί από καπνοβιομηχανίες (Pasetes, Ling, & Apollonio, 2020).

Πέρα από την επίδραση του καπνίσματος στα χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα, πολλοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την εξήγηση των αρνητικών συνέπειών του (Durazzo et al., 2014; Ling & Heffernan, 2016; Otuyama et al., 2020; Toda & Okamura, 2016). Έχει δειχθεί ότι το κάπνισμα επάγει οξειδωτικό στρες, τόσο μέσω αύξησης της ενδογενούς παραγωγής ελευθέρων ριζών όσο και μέσω της εισπνοής καρκινογόνων χημικών, στον καπνό και στα προϊόντα καύσης του, τα οποία δρουν ως οξειδωτικοί παράγοντες. Το οξειδωτικό στρες επάγει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία κι απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, στην περιφέρεια και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, κι αντίστροφα. Επιπλέον, το χρόνιο κάπνισμα, ιδιαίτερα η νικοτίνη, επηρεάζει τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου (NO), στο ενδοθήλιο των περιφερικών και των εγκεφαλικών αγγείων, τόσο άμεσα όσο και μέσω της παραγωγής ελευθέρων ριζών, οδηγώντας σε μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Επίσης, ο καπνός του τσιγάρου περιέχει μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το οποίο έχει μεγαλύτερη συγγένεια με την αιμοσφαιρίνη από το O₂, κι έτσι σχηματίζεται καρβοξυ-αιμοσφαιρίνη, προωθώντας την υποξία (Toda & Okamura, 2016). Μ' αυτούς του μηχανισμούς, προκαλούνται βλάβες και απόπτωση των νευρώνων, παραγωγή β-αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένων ταυ πρωτεϊνών, καθώς και βλάβες στα αγγεία και στο ενδοθήλιο.

Έκθεση σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες:

Η έκθεση σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες έχει ενοχοποιηθεί για έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, για ανάπτυξη άνοιας, κυρίως νόσου Alzheimer, και για την επιδείνωσή της (Antoniadou et al., 2020; Bakulski et al., 2020; Elonheimo, Andersen, Katsonouri, & Tolonen, 2021; M. A. Rahman et al., 2020; Vasefi, Ghaboolian-Zare, Abedelwahab, & Osu, 2020). Μεταξύ αυτών των περιβαλλοντικών παραγόντων είναι: ατμοσφαιρικοί ρύποι, τα φυτοφάρμακα, βαρέα μέταλλα, όπως το αλουμίνιο (Al), ο χαλκός (Cu), ο υδράργυρος (Hg), ο μόλυβδος, το κάδμιο (Cd), το μαγγάνιο (Mn) και το αρσενικό (As), και βιομηχανικά χημικά.

Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση αναγνωρίζεται ως ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κι ο καρκίνος (Peters et al., 2019). Όσο αφορά στη

γνωσιακή λειτουργία και στην επίπτωση άνοιας, μέχρι σήμερα, έχουν μελετηθεί ατμοσφαιρικοί ρύποι, όπως το όζον (O_3), το CO , το διοξείδιο του θείου (SO_2), τα οξείδια του αζώτου (NO_x , NO_2) και τα αιωρούμενα σωματίδια (particulate matter, PM) με διάμετρο $\leq 2,5 \mu m$ ($PM_{2.5}$), $2,5-10 \mu m$ ($PM_{2.5-10}$) και $\geq 10 \mu m$ (PM_{10}), καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με την ατμοσφαιρική ρύπανση λόγω της οδικής κυκλοφορίας, όπως η απόσταση από δρόμο και η αιθάλη (Fu & Yung, 2020; Peters et al., 2019; Weuve et al., 2021; Yu, Zheng, Jiang, & Zhang, 2020). Τα δεδομένα από τις μελέτες δεν είναι σαφή, αν και τα στοιχεία υποδηλώνουν τη δυσμενή επίδραση κυρίως των $PM_{2.5}$ στη γνωσιακή λειτουργία (Weuve et al., 2021; Yu et al., 2020). Επιπλέον, ο υψηλός λόγος NO_2/NO_x και τα υψηλά επίπεδα $PM_{2.5}$, SO_2 και CO έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση άνοιας (Peters et al., 2019) και νόσου Alzheimer (Fu & Yung, 2020). Πρόσθετα, η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, ιδίως στα $PM_{2.5}$, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κι αθηροσκληρώσεως, και να επάγει οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ινσουλινοαντίσταση, αυξάνοντας τον κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Peters et al., 2019).

Φάρμακα και πολυφαρμακία:

Έχει βρεθεί ότι πολλά φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε γνωσιακή έκπτωση και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, ενώ άλλα δρουν προστατευτικά (Barus, Bene, Deguil, Gautier, & Bordet, 2019; Little, 2018). Στα κεντρικώς δρώντα φάρμακα που συνδέονται με έκπτωση της γνωσιακής απόδοσης, συγκαταλέγονται τα αντιψυχωσικά, τα αντιχολινεργικά, οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή. Μάλιστα, οι βενζοδιαζεπίνες φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο άνοιας. Μεταξύ των φαρμάκων που δεν δρουν κεντρικά και μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη γνωσιακή λειτουργία περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της ισταμίνης και αντινεοπλασματικοί παράγοντες. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να επιδρούν άμεσα στη γνωσιακή λειτουργία, τροποποιώντας τη νευροδιαβίβαση, κανάλια ιόντων ή την ενεργότητα υποδοχέων (Barus et al., 2019). Επιπλέον, μπορεί να επιδρούν έμμεσα σε παθοφυσιολογικά μονοπάτια που σχετίζονται την άνοια, όπως η παραγωγή του β-αμυλοειδούς, η υπερφωσφορλίωση των ταυ πρωτεϊνών, η νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή λειτουργία.

Η πολυφαρμακία που σχετίζεται με τη λήψη φαρμάκων χωρίς ιατρική συνταγή, τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής χωρίς την ύπαρξη τεκμηριωμένων ενδείξεων κι την

αλληλεπίδραση φαρμάκων μεταξύ τους έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Chirra & Roy, 2021). Αυτό συμβαίνει, λόγω των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων και των σκευασμάτων τόσο μεταξύ τους, όσο και με τα μονοπάτια των παθολογικών καταστάσεων.

Εκπαίδευση, επάγγελμα, δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, κοινωνικές δραστηριότητες:

Ορισμένες εμπειρίες, όπως η συμμετοχή στην εκπαίδευση, τα επαγγελματικά επιτεύγματα, οι δραστηριότητες του ελεύθερου χρόνου και οι κοινωνικές δραστηριότητες, μπορούν να αυξήσουν το γνωσιακό απόθεμα (cognitive reserve) (Scarmeas & Stern, 2003), το οποίο δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης κι άνοιας, αλλά και έναντι της επίδρασης των νευροπαθολογικών αλλαγών που επάγει η άνοια στον εγκέφαλο (Nelson, Jester, Petkus, & Andel, 2021). Η υπόθεση του γνωσιακού αποθέματος προτάθηκε, για να εξηγήσει τα νευροπαθολογικά ευρήματα της νόσου Alzheimer, σε άτομα που ήταν γνωσιακά υγιή μέχρι την τρίτη ηλικία (Amanollahi, Amanollahi, Anjomshoa, & Dolatshahi, 2021; Harrison et al., 2015). Σύμφωνα μ' αυτήν, η ετερογένεια στη γνωσιακή λειτουργία μεταξύ των ατόμων, με την πάροδο της ηλικίας, μπορεί να εξηγηθεί μέσω της επίδρασης διαφορετικών προστατευτικών μηχανισμών, στο κάθε άτομο, που σχετίζονται με την απόκτηση των γνωσιακών δεξιοτήτων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, καθώς και μέσω της ικανότητας των ατόμων να χρησιμοποιούν εναλλακτικούς τρόπους, για την αντιστάθμιση των γνωσιακών ελλειμμάτων. Σε επίπεδο φυσιολογίας, ο πρώτος μηχανισμός έχει συσχετισθεί με τα νευρωνικά δίκτυα, τα οποία μπορούν να απαντούν πιο αποτελεσματικά σε αλλαγές και σε καταστάσεις με αυξημένες απαιτήσεις κι, έτσι, είναι λιγότερο πιθανό να υποστούν βλάβες (Amanollahi et al., 2021). Αντίστοιχα, η αντιστάθμιση έχει συσχετισθεί με τη χρησιμοποίηση εναλλακτικών νευρικών δικτύων, ως μηχανισμός αντιστάθμισης αυτών που έχουν υποστεί βλάβη. Επιπλέον, στο γνωσιακό απόθεμα, παίζει ρόλο η νευροπλαστικότητα, δηλαδή η αύξηση της δημιουργίας νέων συναπτικών συνδέσεων. Παρόλα αυτά, θεωρείται ότι υπάρχει ένα κατώφλι, μετά από το οποίο το γνωσιακό απόθεμα δεν μπορεί να αντισταθμίσει την υποκείμενη νευροπαθολογία (Meng & D'Arcy, 2012). Έτσι, τα άτομα με αυξημένο γνωσιακό απόθεμα μπορεί να έχουν ταχύτερη γνωσιακή έκπτωση, μετά την κλινική εκδήλωση της άνοιας, λόγω μεγαλύτερης υποκείμενης συσσώρευσης παθολογικών βλαβών στον εγκέφαλο.

Στη βιβλιογραφία, η εκπαίδευση θεωρείται ότι έχει τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο γνωστικό απόθεμα (Amanollahi et al., 2021). Υποστηρίζεται ότι τα άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης είναι πιο πιθανό να έχουν ή να εμφανίσουν άνοια, στο μέλλον (Amanollahi et al., 2021; Maccora, Peters, & Anstey, 2020; Meng & D'Arcy, 2012). Παρόλα αυτά, στη βιβλιογραφία, δεν υπάρχει σαφής ορισμός του χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης, και μπορεί να κυμαίνεται από 0 έτη έως 12 έτη εκπαίδευσης μεταξύ των μελετών (Maccora et al., 2020). Αντίστοιχα, το μεγαλύτερο επίπεδο εκπαίδευσης έχει συσχετισθεί με χαμηλότερο επιπολασμό και μικρότερη επίπτωση ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer κι η αγγειακή άνοια (Amanollahi et al., 2021; Meng & D'Arcy, 2012), και με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωστικής έκπτωσης (Robitaille et al., 2018). Συγκεκριμένα, για κάθε έτος εκπαίδευσης, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας μειώνεται κατά 7%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη νόσο Alzheimer εκτιμάται στο 8% (Maccora et al., 2020). Αντίστοιχα, τα άτομα με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να διανύουν περισσότερα έτη ζωής χωρίς γνωστικά ελλείμματα (Robitaille et al., 2018). Ωστόσο, αυτά τα άτομα παρουσιάζουν ταχύτερη γνωστική έκπτωση, μετά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων της άνοιας (Meng & D'Arcy, 2012) κι, έτσι, είναι πιθανό να έχουν μικρότερη επιβίωση (Robitaille et al., 2018). Επομένως, η εκπαίδευση φαίνεται να δρα προστατευτικά, κυρίως, για τα πρώιμα στάδια της άνοιας. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η συμμετοχή στην εκπαίδευση, σε μεγαλύτερες ηλικίες, μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική απόδοση, αλλά η επίδρασή της δεν είναι τόσο ισχυρή όσο η συμμετοχή στην εκπαίδευση στις πρώτες δεκαετίες ζωής (Amanollahi et al., 2021).

Όσο αφορά στην πολυπλοκότητα του επαγγέλματος, φαίνεται να δρα ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της γνωστικής έκπτωσης και της άνοιας, αν και σ' αυτή τη σχέση μπορεί να εμπλέκονται κι άλλοι παράγοντες, όπως η νοημοσύνη, το επίπεδο εκπαίδευσης, ο τύπος προσωπικότητας (Amanollahi et al., 2021). Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, η πολυπλοκότητα του επαγγέλματος σχετίζεται με 5% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (L. Y. Huang et al., 2020). Αυτό αναδεικνύεται κυρίως για τη διαχείριση πολύπλοκων δεδομένων και για τις επικοινωνιακές δεξιότητες. Αντίστοιχα, ο επιπολασμός της άνοιας είναι μεγαλύτερος μεταξύ των ατόμων με λιγότερο πολύπλοκα επαγγέλματα (Amanollahi et al., 2021). Παρόλα αυτά, η επίδραση αυτή διαφέρει ανάλογα με τη φύση του επαγγέλματος (Amanollahi et al., 2021; L. Y. Huang et al., 2020). Μεταξύ των μελετών της βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι τα επαγγέλματα που απαιτούν περισσότερη πνευματική

προσπάθεια έχουν μεγαλύτερο θετικό αντίκτυπο στις γνωσιακές λειτουργίες, σε μετέπειτα ηλικίες, κι έχουν συσχετισθεί με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (L. Y. Huang et al., 2020) και άνοιας (Amanollahi et al., 2021). Επιπλέον, η υψηλή πίεση στην εργασία και η μεγαλύτερη διάρκεια παθητικής εργασίας αυξάνουν τον κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ευρήματα μελετών που υποδεικνύουν ότι η πολυπλοκότητα του επαγγέλματος μπορεί να συμβάλλει στην ταχύτερη έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, όπως οι επιτελικές λειτουργίες, σε μεταγενέστερα στάδια της ζωής (Amanollahi et al., 2021). Παρόμοια με την εκπαίδευση, η εξήγηση που έχει δοθεί είναι ότι τα άτομα με λιγότερο περίπλοκα επαγγέλματα έχουν χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση αρχικά κι, έτσι, παρουσιάζουν μικρότερου βαθμού γνωσιακή έκπτωση.

Πέρα από τη φυσική δραστηριότητα, η συμμετοχή σε άλλες δραστηριότητες αναψυχής, κυρίως στη μέση και στην τρίτη ηλικία, έχει συσχετισθεί με μειωμένη επίπτωση άνοιας και νόσου Alzheimer (Amanollahi et al., 2021; Stern & Munn, 2010; Yates, Ziser, Spector, & Orrell, 2016). Αντίστοιχα, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα άτομα που συμμετέχουν σε πνευματικές δραστηριότητες αναψυχής έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση συνολικά και σε συγκεκριμένες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας, όπως η μνήμη, η ταχύτητα επεξεργασίας κι οι επιτελικές λειτουργίες, αλλά και μικρότερο βαθμό γνωσιακής έκπτωσης, αργότερα στη ζωή (Yates et al., 2016). Ορισμένες από αυτές τις δραστηριότητες είναι τα επιτραπέζια παιχνίδια, τα σταυρόλεξα, τα βιντεοπαιχνίδια, η ενασχόληση με τη μουσική κι με άλλες καλλιτεχνικές δραστηριότητες, η παρακολούθηση ταινιών, το διάβασμα, οι εκδρομές, η συμμετοχή σε πολιτιστικές εκδηλώσεις, οι επισκέψεις σε φίλους ή συγγενείς ή εστιατόρια ή μουσεία (Amanollahi et al., 2021; Iizuka et al., 2019; A. Khan et al., 2016; S. Khan et al., 2020). Για παράδειγμα, ως δραστηριότητα που διεγείρει τις γνωσιακές λειτουργίες, το σκάκι φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης άνοιας (Lillo-Crespo, Forner-Ruiz, Riquelme-Galindo, Ruiz-Fernandez, & Garcia-Sanjuan, 2019). Αντίστοιχα, επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες παρέμβασης αναδεικνύουν τη θετική επίδραση της ενασχόλησης με τη μουσική και τα βιντεοπαιχνίδια στις γνωσιακές λειτουργίες (Bonnechere, Langley, & Sahakian, 2020; Roman-Caballero, Arnedo, Trivino, & Lupianez, 2018), ακόμα και σε άτομα με άνοια (Bian, Wang, Zhao, Zhang, & Ding, 2021). Εξαιρώντας αυτές τις δραστηριότητες, οι ερευνητές/τριες μίας συστηματικής ανασκόπησης προσπάθησαν να διερευνήσουν ποια άλλα είδη δραστηριοτήτων έχουν χρησιμοποιηθεί σε παρεμβάσεις, σε άτομα άνω των 60 ετών, και ποιες από αυτές ήταν

αποτελεσματικές (Iizuka et al., 2019). Στις μελέτες που συμπεριέλαβαν γνωσιακά υγιή άτομα, έχουν χρησιμοποιηθεί: καλλιτεχνικές δραστηριότητες, επισκέψεις σε μουσεία τέχνης, προγράμματα θεραπευτικής γραφής, γράψιμο αυτοβιογραφιών, επιτραπέζια παιχνίδια, διάβασμα βιβλίων, χειροτεχνίες, σταυρόλεξα και εκμάθηση δεξιοτήτων χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών. Σ' αυτές που απευθύνονταν σε άτομα με γνωσιακή έκπτωση, οι παρεμβάσεις περιλάμβαναν καλλιτεχνικές δραστηριότητες, επιτραπέζια παιχνίδια, χειροτεχνίες, εκμάθηση καλλιγραφίας, διάβασμα βιβλίων και μαγειρική. Σύμφωνα με τους ερευνητές/τριες, οι δραστηριότητες που απαιτούν πνευματική διέγερση, όπως η εκμάθηση νέων δεξιοτήτων, και επικοινωνία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των σχετικών μελετών και της ετερογένειάς τους, δεν μπορούν να διεξαχθούν σαφή συμπεράσματα για την επίδραση συγκεκριμένων δραστηριοτήτων στη γνωσιακή λειτουργία.

Συγκεκριμένα, η μικρότερη συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες φαίνεται να συνεισφέρει στην αύξηση του κίνδυνου εμφάνισης άνοιας (Kuiper et al., 2015), ενώ συμβάλλει στη γνωσιακή έκπτωση που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας (Kuiper et al., 2016). Επιπλέον, οι λιγότερο συχνές κοινωνικές επαφές, το συναίσθημα μοναξιάς και η χαμηλή ικανοποίηση από τις κοινωνικές σχέσεις (Kuiper et al., 2015), καθώς και τα μικρά κοινωνικά δίκτυα και η χαμηλή κοινωνική υποστήριξη (Penninkilampi, Casey, Singh, & Brodaty, 2018) έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο άνοιας. Τα χαρακτηριστικά των κοινωνικών σχέσεων που έχουν συσχετισθεί θετικά με το βαθμό γνωσιακής έκπτωσης, που παρουσιάζεται με την πάροδο της ηλικίας, είναι: το μικρό κοινωνικό δίκτυο, η μικρότερη συχνότητα κοινωνικών αλληλεπιδράσεων, η χαμηλή κοινωνική υποστήριξη, η μοναξιά και η χαμηλή ικανοποίηση από τις κοινωνικές σχέσεις (Kuiper et al., 2016). Λόγου χάρη, η κοινωνική απομόνωση, ως μία κατάσταση στην οποία ένα άτομο έχει μικρό κοινωνικό δίκτυο και μικρή συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες, φαίνεται να επιδρά αρνητικά στη γνωσιακή απόδοση, στην τρίτη ηλικία (I. E. M. Evans, Martyr, Collins, Brayne, & Clare, 2019). Επιπλέον, όσο αφορά στην οικογενειακή κατάσταση, η χηρεία μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση (Singham, Bell, Saunders, & Stott, 2021), ενώ οι παντρεμένοι εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Sommerlad, Ruegger, Singh-Manoux, Lewis, & Livingston, 2018). Αντίστοιχα, οι αρνητικές κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, όπως η υπερβολική κριτική κι οι συγκρούσεις, έχουν αρνητικές επιδράσεις στη γνωσιακή λειτουργία ηλικιωμένων ατόμων (Amanollahi et al., 2021). Μάλιστα, αυτή η σχέση μπορεί να είναι εντονότερη μεταξύ ατόμων με λιγότερο πολύπλοκα

επαγγέλματα ή χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης ή σε άτομα που βιώνουν διαταραχές διάθεσης, όπως κατάθλιψη ή άγχος. Πέρα από τη θεωρία του γνωσιακού αποθέματος, για τη σχέση των κοινωνικών παραγόντων με τις γνωσιακές λειτουργίες και τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, έχουν διατυπωθεί κι άλλες υποθέσεις, όπως η θετική επίδραση των κοινωνικών σχέσεων στο άγχος και στην κατάθλιψη και η παρότρυνση για την υιοθέτηση συμπεριφορών που επηρεάζουν θετικά την υγεία (Kuiper et al., 2015; Kuiper et al., 2016). Για παράδειγμα, το μεγαλύτερο κοινωνικό δίκτυο ενισχύει τη θετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας, στην τρίτη ηλικία (Amanollahi et al., 2021).

Κατάθλιψη και άγχος:

Η κατάθλιψη και το άγχος αποτελούν αιτίες αναστρέψιμης άνοιας (Little, 2018). Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα, η σχέση της κατάθλιψης και του άγχους με τη γνωσιακή λειτουργία και την άνοια δεν είναι πλήρως κατανοητή, καθώς δεν είναι γνωστό εάν συνδέονται με αιτιολογικό τρόπο ή εάν αποτελούν ανεξάρτητες κλινικές οντότητες που εμφανίζονται συχνά στους ηλικιωμένους (Kuring, Mathias, & Ward, 2018).

Από τη μία πλευρά, στο προκλινικό στάδιο των ανοϊκών συνδρόμων, συχνά εκδηλώνονται νευροψυχιατρικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη και άγχος, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συμπτωματολογία αυτή μπορεί να προηγείται της γνωσιακής έκπτωσης και της άνοιας (Tetsuka, 2021). Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση, από ό,τι σε άτομα με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία (Ma, 2020). Επιπλέον, στα πλαίσια της άνοιας, συχνά συνυπάρχουν κατάθλιψη και άγχος (Kuring et al., 2018). Για παράδειγμα, στη νόσο Alzheimer, το ~5% των ατόμων εκδηλώνουν άγχος, ενώ ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι ~20% (Kuring et al., 2018). Στην αγγειακή άνοια, τα ποσοστά αυτά είναι ~30% και 14%, αντίστοιχα.

Από την άλλη πλευρά, στα πλαίσια της κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής, παρουσιάζονται γνωσιακά ελλείμματα (Ma, 2020), ενώ πρόσφατες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν ότι τα άτομα που βιώνουν κατάθλιψη (Cherbuin, Kim, & Anstey, 2015; Diniz, Butters, Albert, Dew, & Reynolds, 2013; Kuring, Mathias, & Ward, 2020; Saiz-Vazquez et al., 2021; Santabarbara, Villagrasa, & Gracia-Garcia, 2020) και άγχος (Cherbuin et al., 2015; Gimson, Schlosser, Huntley, & Marchant, 2018; Santabarbara, Lipnicki, et

al., 2020; Santabarbara, Lipnicki, Villagrasa, Lobo, & Lopez-Anton, 2019) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer κι η αγγειακή άνοια. Μάλιστα, σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, βρέθηκε ότι το άγχος κατά τη μέση ενήλικη ζωή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας, αργότερα στη ζωή (Gimson et al., 2018). Αντίστοιχα, η παρουσία συμπτωματολογίας κατάθλιψης ή άγχους, στα πλαίσια της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, αυξάνει τις πιθανότητες εξέλιξης της γνωσιακής έκπτωσης σε άνοια (Ma, 2020; Tan et al., 2019).

Στη βιβλιογραφία, έχουν διατυπωθεί υποθέσεις για τους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με τους οποίους η κατάθλιψη και το άγχος σχετίζονται με την άνοια (Galts et al., 2019; Santabarbara, Villagrasa, et al., 2020; Tetsuka, 2021). Θεωρείται ότι εμπλέκονται η υπερδραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειακές παθήσεις και μπορεί να προάγουν τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και την υπερφωσφορυλίωση των πρωτεϊνών του. Επιπλέον, η νευροφλεγμονή συνεισφέρει στην εναπόθεση β-αμυλοειδούς και επάγει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία κι οξειδωτικό στρες, προάγοντας τη νευροεκφύλιση. Τόσο η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων όσο κι η φλεγμονή συνεισφέρουν στη μείωση των επιπέδων νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο BDNF. Σε αρκετές μελέτες, έχει προταθεί ότι εμπλέκεται και η ινσουλινοαντίσταση, μέσω αλλαγών στο μονοπάτι σηματοδότησης του IGF-1. Επίσης, άλλες υποθέσεις περιλαμβάνουν την ανισορροπία νευροδιαβιβαστών και αλλαγές στα επίπεδα υποδοχέων στις συνάψεις. Τα τελευταία χρόνια, γίνεται λόγος για τη δυσβίωση στον εντερικό μικροβιόκοσμο και την αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού (Santabarbara, Villagrasa, et al., 2020). Άλλη μία υπόθεση είναι ότι το άγχος κι η κατάθλιψη συνδέονται με τη συμπεριφορά αποφυγής, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κοινωνική απομόνωση και σε μείωση της φυσικής δραστηριότητας (Santabarbara, Villagrasa, et al., 2020).

Διαταραχές ακοής και όρασης:

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Lau et al., 2021; Zheng et al., 2017) και ανοϊκών συνδρόμων (Ford et al., 2018), όπως η νόσος Alzheimer (Zheng et al., 2017), είναι μεγαλύτερος σε άτομα με διαταραχές ακοής, σε περιφερικό επίπεδο. Επιπλέον, η απώλεια ακοής έχει συσχετισθεί με μειωμένη γνωσιακή απόδοση, συνολικά και σε

συγκεκριμένες πτυχές γνωσιακής λειτουργίας (Taljaard, Olaithe, Brennan-Jones, Eikelboom, & Bucks, 2016; J. Yuan, Sun, Sang, Pham, & Kong, 2018), ενώ ο βαθμός βαρηκοΐας έχει σχετισθεί με το βαθμό έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας (Taljaard et al., 2016). Επιπλέον, στα πρώιμα στάδια της νόσου Alzheimer, παρουσιάζεται δυσλειτουργία του κεντρικού ακουστικού συστήματος (Powell, Oh, Lin, & Deal, 2021).

Παρόμοια, φαίνεται ότι τα άτομα διαταραχές όρασης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας, συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική όραση (Shang, Zhu, Wang, Ha, & He, 2021; Vu et al., 2021). Αντίστοιχα, οφθαλμικές παθήσεις που εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας, όπως η εκφύλιση ωχράς κηλίδας, ο καταρράκτης και το γλαύκωμα, συνδέονται με τη νόσο Alzheimer. Επιπλέον, από μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση των διαταραχών όρασης και ακοής με την άνοια, φαίνεται ότι οι διαταραχές όρασης μπορεί να είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας γνωσιακής έκπτωσης ή άνοιας, σε σχέση με τις διαταραχές ακοής. Από την άλλη πλευρά, έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα με γνωσιακή έκπτωση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών όρασης (Vu et al., 2021).

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της θετικής συσχέτισης των διαταραχών όρασης κι ακοής με τη γνωσιακή έκπτωση και την άνοια (Bisogno et al., 2021; Powell et al., 2021; Shang et al., 2021; Vu et al., 2021). Πιστεύεται ότι η απώλεια της όρασης ή ακοής οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση των κεντρικών αισθητηριακών οδών, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο «γνωσιακό φορτίο» για την αντίληψη των οπτικών και των ακουστικών ερεθισμάτων, με επακόλουθη έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών ανώτερης τάξης. Αντίστοιχα, η απώλεια των αισθητηριακών πληροφοριών μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία του φλοιού και αναδιοργάνωση των νευρικών οδών. Επιπλέον, η γνωσιακή έκπτωση και οι διαταραχές όρασης ή ακοής διαμοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, αγγειακοί και γενετικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, έχει το αλληλόμορφο *APOE* ε4 έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εκφύλισης ωχράς κηλίδας (Vu et al., 2021), ενώ άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί που είναι γενετικοί παράγοντες κινδύνου της νόσου Alzheimer έχουν συσχετισθεί με δυσκολίες στην ακοή (Powell et al., 2021). Επίσης, συσσώρευση β-αμυλοειδούς έχει αναφερθεί και στο επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς ατόμων με εκφύλιση ωχράς κηλίδας, γεγονός που υποδεικνύει κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν τόσο σε γνωσιακή έκπτωση όσο και σε διαταραχές της όρασης (Vu et al., 2021). Μία άλλη υπόθεση είναι ότι τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που

έχουν διαταραχές όρασης ή ακοής είναι λιγότερο πιθανό να συμμετέχουν σε δραστηριότητες αναψυχής που περιλαμβάνουν φυσική δραστηριότητα και κοινωνικές αλληλεπιδράσεις, με αποτέλεσμα να έχουν προδιάθεση για γνωσιακή έκπτωση και κατάθλιψη (Bisogno et al., 2021; Powell et al., 2021; Shang et al., 2021; Vu et al., 2021).

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις:

Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις αποτελούν συνήθεις αιτίες πρόκλησης βλάβης στο νευρικό ιστό (Karr, Areshenkoff, & Garcia-Barrera, 2014). Οι νευρολογικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά τον τραυματισμό, αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, ως δευτερογενείς βλάβες.

Η εγκεφαλική διάσειση, που εμφανίζεται αμέσως μετά από ήπιες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, έχει συσχετισθεί με έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Rowley, Rogish, Alexander, & Riggs, 2017), όπως οι επιτελικές λειτουργίες (Karr, Areshenkoff, Duggan, & Garcia-Barrera, 2014; Karr, Areshenkoff, & Garcia-Barrera, 2014). Ο χρόνος αποκατάστασης των γνωσιακών λειτουργιών ποικίλει, με μέσο όρο τις 90 ημέρες, για τα περισσότερα άτομα (Karr, Areshenkoff, & Garcia-Barrera, 2014).

Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα άτομα άνω των 50 ετών με ιστορικό κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων έχουν χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση, συγκριτικά με τα άτομα που δεν έχουν υποστεί κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (Κ. Υ. An & Monette, 2018). Παρόμοια, έχει βρεθεί ότι πρώην αθλητές με ιστορικό διασείσεων εμφανίζουν γνωσιακά ελλείμματα, μακροπρόθεσμα (Cunningham, Broglio, O'Grady, & Wilson, 2020; Υ. Zhang et al., 2019). Επιπλέον, από τα δεδομένα επιδημιολογικών ερευνών, φαίνεται ότι οι δευτερογενείς βλάβες από τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας (D. Gu, Ou, & Liu, 2021) και νευροεκφυλιστικών παθήσεων, όπως η νόσος Alzheimer (J. Zhang, Zhang, Zou, & Cao, 2021). Για παράδειγμα, σε μία μετα-ανάλυση, βρέθηκε ότι τα άτομα με ιστορικό ήπιων κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Snowden, Hinde, Reid, & Christie, 2020). Αντίστοιχα, τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών δείχνουν ότι οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ιδίως οι μέτριου και σοβαρού βαθμού, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση νόσου Alzheimer, κατά 17% (J. Zhang et al., 2021).

Αυτοψίες σε σχετικά νέα άτομα που πέθαναν κατά την οξεία φάση, μετά από τραυματισμό, έχουν δείξει την ύπαρξη διάχυτων πλακών β-αμυλοειδούς και νευροϊνιδιακών σχηματισμών, σε περιοχές του εγκεφάλου γύρω από τη βλάβη, τόσο στη φαιά όσο και τη λευκή ουσία (J. Zhang et al., 2021). Πιστεύεται ότι η ενδοκράνια υπέρταση (J. Zhang et al., 2021) και η αυξημένη έκφραση της *APP* (Brett, Gardner, Godbout, Dams-O'Connor, & Keene, 2021), που εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα του τραυματισμού, μπορεί να οδηγήσουν σε διάχυτες πλάκες β-αμυλοειδούς. Όσο αφορά στη μακροπρόθεσμη εξέλιξη των βλαβών, μέχρι σήμερα, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που μπορεί να οδηγούν σε νευροεκφύλιση (Brett et al., 2021). Θεωρείται ότι οι δευτερογενείς βλάβες συνδέονται με μοριακούς μηχανισμούς που, μεταξύ άλλων, οδηγούν στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και σε επιγενετικές τροποποιήσεις, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, χρόνια ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων και νευροφλεγμονή (Brett et al., 2021; J. Zhang et al., 2021).

1.4. Διατροφή και γνωσιακή λειτουργία

Η διατροφή είναι από τους παράγοντες του τρόπου ζωής που μπορεί να τροποποιηθεί, για τη μείωση του κινδύνου ή την καθυστέρηση της έναρξης της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας που εμφανίζεται με την πάροδο της ηλικίας και στα πλαίσια των ανοϊκών συνδρόμων (Dominguez et al., 2021; R. Power, Prado-Cabrero, Mulcahy, Howard, & Nolan, 2019).

1.4.1. Μηχανισμοί επίδρασης της δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία

Σήμερα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από τη βιβλιογραφία ότι διατροφικοί παράγοντες δρουν προστατευτικά έναντι των παθογενετικών μηχανισμών της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών με την πάροδο της ηλικίας και των ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer (van de Rest, Berendsen, Haveman-Nies, & de Groot, 2015). Αυτοί οι κύριοι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι ο φαύλος κύκλος οξειδωτικού στρες και φλεγμονής και η αγγειακή δυσλειτουργία.

Το οξειδωτικό στρες προκαλείται από την ανισορροπία των επιπέδων ελευθέρων ριζών και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, στον οργανισμό (Birben, Sahiner, Sackesen, Erzurum, & Kalayci, 2012; Jurcau, 2021; J. Y. Wang, Wen, Huang, Chen, & Ku, 2006). Με την πάροδο της ηλικίας, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί του οργανισμού που αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες καθίστανται ανεπαρκείς, ενώ το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, λόγω του αυξημένου οξειδωτικού μεταβολισμού στον εγκέφαλο, του υψηλού περιεχομένου του σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, της υψηλής διαμεμβρανικής ροής ιόντων και της σχετικής έλλειψης αντιοξειδωτικών ενζύμων, ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις συνθήκες οξειδωτικού στρες (Jurcau, 2021; Mett, 2021). Τα αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών είναι κυτταροτοξικά, καθώς αντιδρούν με τα λιπίδια των μεμβρανών, τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα, στο κύτταρο. Επομένως, το οξειδωτικό στρες επηρεάζει αρνητικά τις ιδιότητες των κυτταρικών μεμβρανών, όπως την ρευστότητα, τη δραστηριότητα ενζύμων και τις ιδιότητες άλλων πρωτεϊνών και τη μεταφορά ιόντων, οδηγώντας τελικά σε κυτταρικό θάνατο. Επίσης, το οξειδωτικό στρες επάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών, προκαλώντας περαιτέρω βλάβες στα κύτταρα. Σήμερα, έχει προταθεί ότι διατροφικοί παράγοντες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες μπορούν να μετριάσουν τις συνέπειες των ελευθέρων ριζών, μειώνοντας τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες (Huang, 2018; H. Ozawa, Miyazawa, & Miyazawa, 2021; Ramli, Yahaya, Tooyama, & Damanhuri, 2020). Αυτοί οι παράγοντες δρουν προστατευτικά είτε άμεσα, μέσω αδρανοποίησης των ελευθέρων ριζών με τη μεταφορά ατόμων υδρογόνου ή ηλεκτρονίων, είτε έμμεσα, μέσω της αύξησης της έκφρασης και της ενεργοποίησης ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων, της αναστολής προοξειδωτικών ενζύμων και της δράσης τους ως χηλικοί παράγοντες των μεταβατικών μεταλλικών ιόντων.

Με την αύξηση της ηλικίας και σε χρόνια μη μεταδιδόμενα νοσήματα, όπως η καρδιαγγειακή νόσος και τα ανοϊκά σύνδρομα, κυριαρχεί χρόνια υποκλινική φλεγμονή, γεγονός που αποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-6, η IL-1β και ο TNF-α (Chauhan & Chauhan, 2020). Μάλιστα, η φλεγμονή σήμερα θεωρείται ένα από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου Alzheimer (McGrattan et al., 2019). Στα πλαίσια της νόσου Alzheimer, το β-αμυλοειδές ενεργοποιεί τη μικρογλοία, αυξάνοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής, και επάγει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου κι ελευθέρων

ριζών (Chauhan & Chauhan, 2020; Jurcau, 2021; McGrattan et al., 2019). Επιπλέον, αυξάνεται η έκφραση της κυκλοξυγονάσης-2, οδηγώντας στην παραγωγή προφλεγμονωδών εικοσανοειδών, κυρίως της προστανγλαδίνης PGE₂, με πρόσθετο αποτέλεσμα την παραγωγή των ελευθέρων ριζών. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η συστηματική φλεγμονή και η δυσβίωση στο εντερικό μικροβίωμα μπορούν να ενισχύσουν τη νευροφλεγμονή και να επιταχύνουν τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες (McGrattan et al., 2019). Μελέτες από τη βιβλιογραφία έχουν αναδείξει ότι διατροφικοί παράγοντες με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μπορούν να μειώσουν τη συστηματική φλεγμονή και τη νευροφλεγμονή, μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η μείωση της δραστηριότητας μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NF-κB, η αναστολή μονοπατιών σηματοδότησης προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, η μείωση της έκφρασης και της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών.

Η διαδικασία της γήρανσης κι άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου (McGrattan et al., 2019). Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στον εντερικό μικροβιόκοσμο, καθώς η δυσβίωση συνεισφέρει στην ανάπτυξη χρόνια υποκλινικής φλεγμονής και, ακολούθως, στην εμφάνιση χρόνιων νόσων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι νευροεκφυλιστικές νόσοι (M. Jin, Qian, Yin, Xu, & Zhou, 2019; Kowalski & Mulak, 2019; McGrattan et al., 2019; S. E. Power, O'Toole, Stanton, Ross, & Fitzgerald, 2014). Η δυσβίωση διεγείρει την απέκκριση ενδοτοξινών, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και τα βακτηριακά αμυλοειδή και αυξάνει τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και την κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτοκινών στην περιφέρεια, με επακόλουθο να διαταράσσεται η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και να επάγονται αλλαγές που σχετίζονται με την ανάπτυξη νευροφλεγμονής και τη μείωση της κάθαρσης του β-αμυλοειδούς, πυροδοτώντας την έναρξη της νόσου Alzheimer. Επιπλέον, τα κυκλοφορούντα μικροβιακά αμυλοειδή και οι LPS μπορούν να ενεργοποιήσουν υποδοχείς, όπως οι TLS και οι υποδοχείς των AGEs (RAGEs), προωθώντας περαιτέρω την ανάπτυξη χρόνιας νευροφλεγμονής και τη νευροεκφύλιση. Πιστεύεται ότι το ~60% της ετερογένειας του εντερικού μικροβιόκοσμου οφείλεται στη δίαιτα (McGrattan et al., 2019; Romanenko, Kholin, Koliada, & Vaiserman, 2021). Επομένως, διατροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιόκοσμου. Επακολούθως, ο εντερικός μικροβιόκοσμος αλληλοεπιδρά με τους διάφορους διατροφικούς παράγοντες, συμβάλλοντας στην ενεργειακή ομοιόσταση,

επηρεάζοντας τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών που είναι σημαντικά για την υγεία του εγκεφάλου και ρυθμίζοντας τη συστηματική φλεγμονή.

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο οι διατροφικοί παράγοντες δρουν προστατευτικά έναντι της γνωσιακής έκπτωσης είναι μέσω της επίδρασής τους στην αγγειακή λειτουργία (Grammas, 2011; Leszek et al., 2021; Zimmerman, Rypma, Gratton, & Fabiani, 2021). Η ελαστικότητα των αγγείων μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, οδηγώντας σε αρτηριοσκλήρυνση. Επιπλέον, σήμερα, μία από τις υποθέσεις για την παθογένεση των ανοϊκών συνδρόμων είναι η μείωση της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο. Έχειδειχθεί ότι οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, καρδιαγγειακών νοσημάτων κι ανοϊκών συνδρόμων, η αθηροσκλήρωση αποτελεί έναν πρόσθετο παράγοντα ανάπτυξης αρτηριοσκλήρυνση και στένωσης του αυλού των αγγείων, ενώ η παρουσία του αλληλομόρφου *APOE ε4* αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης τόσο καρδιαγγειακών νόσων όσο και της νόσου Alzheimer. Κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί αυτών των καταστάσεων είναι η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες που επάγουν ενδοθηλιακή και αγγειακή δυσλειτουργία, σε περιφερικό επίπεδο και στον εγκέφαλο, και αύξηση της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οδηγώντας σε νευροφλεγμονή, οξειδωτικό στρες και μείωση της μεταβολικής λειτουργίας των νευρικών κυττάρων. Σήμερα, πολλές έρευνες καταδεικνύουν το ρόλο των διατροφικών παραγόντων με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στη διατήρηση της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των αγγείων (Casas, Castro-Barquero, Estruch, & Sacanella, 2018).

Ενδογενείς παράγοντες, όπως η γήρανση, το οξειδωτικό στρες και η νευροφλεγμονή, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία της νευρογένεσης (Maharjan et al., 2020; Poulou, Miller, Scott, & Shukitt-Hale, 2017). Συγκεκριμένα, η γήρανση, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη νευρογένεση, επηρεάζοντας αρνητικά την πλαστικότητα των συνάψεων, τη διατήρηση και την αναδιαμόρφωση του εγκεφαλικού ιστού. Σήμερα, υπάρχουν ενδείξεις από τη βιβλιογραφία ότι διάφοροι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να αυξήσουν τη νευρογένεση. Παρότι οι μοριακοί μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, υπάρχουν οι υποθέσεις ότι αυτοί οι διατροφικοί παράγοντες ασκούν τις ευεργετικές επιδράσεις τους, μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες και της νευροφλεγμονής, της ενίσχυσης μονοπατιών κυτταρικής σηματοδότησης και μηχανισμών επιδιόρθωσης και επιβίωσης των κυττάρων, της

ενεργοποίησης της αυτοφαγίας και της ρύθμισης των επιπέδων νευροτροφικών παραγόντων, νευροτροφινών και νευροδιαβιβαστών.

1.4.2. Ανασκόπηση μελετών για το ρόλο της διατροφής στη γνωσιακή λειτουργία και στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε άτομα άνω των 40 ετών

Στην ακόλουθη ενότητα, παρουσιάζεται μία ανασκόπηση των μελετών της βιβλιογραφίας που έχουν εστιάσει στη διερεύνηση του ρόλου των διατροφικών παραγόντων στη γνωσιακή απόδοση και στη γνωσιακή έκπτωση, στην προκλινική περίοδο των ανοϊκών συνδρόμων, κατά τη μέση ενήλικη ζωή. Επομένως, σε αυτήν την ανασκόπηση, συμπεριλήφθηκαν μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν γνωσιακά υγιείς ενήλικες, άνω των 40 ετών. Ωστόσο, επειδή ο αριθμός των μελετών μόνο με συμμετέχοντες/ουσες μέσης ηλικίας είναι μικρός, λήφθηκαν υπ' όψη και παλαιότερες μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν και άτομα άνω των 65 ετών, που δεν είχαν διάγνωση άνοιας, κατά την έναρξη της εκάστοτε μελέτης. Επιπλέον, αποκλείστηκαν μελέτες στις οποίες δεν ήταν σαφές εάν οι συμμετέχοντες/ουσες ήταν γνωσιακά υγιείς, κατά την ένταξή τους στη μελέτη, καθώς και μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα με ψυχιατρικές ή νευρολογικές διαταραχές, στις οποίες εμφανίζονται γνωσιακά ελλείμματα. Οι εκβάσεις των μελετών ήταν: αποτελέσματα από δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας, υποκειμενικά γνωσιακά ελλείμματα, καθώς και αλλαγές στη γνωσιακή απόδοση με την πάροδο του χρόνου, ο επιπολασμός κι η επίπτωση της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και των ανοϊκών συνδρόμων.

1.4.2.1. Μικροθρεπτικά συστατικά

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η έλλειψη θειαμίνης (B₁) είναι μία από τις κυρίες αιτίες εκδήλωσης του συνδρόμου Wernicke-Korsakoff, ενώ η έλλειψη νιασίνης (B₃) οδηγεί στην εκδήλωση πελλάγρας, στα συμπτώματα της οποίας εντάσσεται κι η άνοια (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2018). Αντίστοιχα, πέρα από μεγαλοβλαστική αναιμία κι άλλα νευρολογικά συμπτώματα, στην έλλειψη B₁₂, παρουσιάζεται έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών, όπως της μνήμης (Mikkelsen & Apostolopoulos, 2018) και, γι' αυτό, πρέπει να αποκλειστεί πριν τη

διάγνωση άνοιας (Arvanitakis et al., 2019). Πέρα από αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά, αυτά που έχουν μελετηθεί για το ρόλο τους στη γνωσιακή έκπτωση και την εμφάνιση ανοϊκών συνδρόμων είναι: οι βιταμίνες B₁₂ και B₆, το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη D, η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός. Επιπλέον, έχουν εξεταστεί βιοδραστικά συστατικά των τροφίμων, όπως οι πολυφαινόλες.

Βιταμίνες B₁₂, B₆ και φυλλικό οξύ:

Όσο αφορά στα μικροθρεπτικά συστατικά, οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στις βιταμίνες B₁₂, B₆ και στο φυλλικό οξύ (C. Zhang, Luo, Yuan, & Ding, 2020). Μέχρι σήμερα, ο μηχανισμός που συνδέει αυτές τις βιταμίνες με τη γνωσιακή λειτουργία και τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Οι περισσότεροι ερευνητές/τριες πιστεύουν ότι ο πιθανότερος μηχανισμός είναι ο ρόλος τους στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης, καθώς η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Q. Wang, Zhao, Chang, Liu, & Zhu, 2021) και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Peng, Man, Xu, & Fan, 2015). Συγκεκριμένα, εμπλέκονται στην απομάκρυνση της ομοκυστεΐνης, η οποία πραγματοποιείται με δύο μεταβολικά μονοπάτια (Lionaki, Ploumi, & Tavernarakis, 2022). Στο ένα από αυτά, η βιταμίνη B₁₂, με τη μορφή μεθυλοκοβαλαμίνης, απαιτείται ως προσθετική ομάδα της συνθετάσης της μεθειονίνης, η οποία επαναμεθυλιώνει την ομοκυστεΐνη προς μεθειονίνη, με επακόλουθο σχηματισμό της S-αδενοσυλο-μεθειονίνης (S-adenosyl methionine, SAM). Το φυλλικό οξύ δρα ως δότης μεθυλίου, για τον επανασχηματισμό μεθυλοκοβαλαμίνης. Αναλυτικότερα, με τη δράση της N₅,N₁₀-μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικής αναγωγάσης (MTHFR), το φυλλικό οξύ, ως N₅,N₁₀-μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό οξύ, μετατρέπεται σε N₅-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικό οξύ, από το οποίο η μεθυλομάδα μεταφέρεται στην κοβαλαμίνη. Στο άλλο μονοπάτι, η βιταμίνη B₆ είναι συμπαράγοντας της συνθάσης της κυσταθειονίνης, η οποία μετατρέπει την ομοκυστεΐνη σε κυσταθειονίνη. Πέρα από το ρόλο τους στην απομάκρυνση της ομοκυστεΐνης, οι επιδράσεις αυτών των βιταμινών μπορεί να διαμεσολαβούνται από τη SAM, η οποία είναι ένας από τους κυριότερους δότες μεθυλίου σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στις φυσιολογικές λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως η παραγωγή φωσφολιπιδίων για τις μεμβράνες των κυττάρων, μυελίνης, νευροδιαβιβαστών και νουκλεϊκών οξέων. Υποστηρικτικά προς αυτήν την κατεύθυνσή είναι ευρήματα μελετών που δείχνουν ότι η έλλειψη της SAM μπορεί να συνδέεται με βλάβες στη

λευκή ουσία και με εγκεφαλική ατροφία. Επιπλέον, η έλλειψη φυλλικού οξέος φαίνεται να οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και, επακολούθως, καταστροφή του DNA των νευρώνων. Αντίστοιχα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη B₁₂ αναστέλλει τον σχηματισμό νευροϊνιδιακών δεματίων από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη ταυ (Rafiee, Asadollahi, Riazi, Ahmadian, & Saboury, 2017).

Κύριες πηγές βιταμίνης B₁₂ είναι τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το κρέας, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το συκώτι, καθώς και τα τρόφιμα που περιέχουν μαγιά ή έχουν υποστεί μικροβιακή ζύμωση, όπως η μπύρα, αλλά και εμπλουτισμένα προϊόντα του εμπορίου (Scarmeas, Anastasiou, & Yannakoulia, 2018). Τρόφιμα πλούσια σε φυλλικό οξύ είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φρούτα, όπως τα πορτοκάλια, καθώς και τα φιστίκια, τα αμύγδαλα, το συκώτι και η μαγιά. Καλές πηγές βιταμίνης B₆ είναι τα δημητριακά, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί, το κρέας, το συκώτι, τα προϊόντα κρέατος και τα ψάρια.

Ορισμένοι ερευνητές/τριες έχουν αξιολογήσει τα επίπεδα αυτών των βιταμινών στο αίμα, ως δείκτες των επιπέδων τους στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, για τη βιταμίνη B₁₂, έχουν αξιολογηθεί τα επίπεδά της στο πλάσμα (Elias et al., 2005; Haan et al., 2007) και στον ορό (Y. An et al., 2019; Cai et al., 2016; H. Chen et al., 2015; Clarke et al., 1998; Hughes et al., 2017; Mansoori et al., 2014; Zhou et al., 2020) και οι συγκεντρώσεις της ολοτρανσκοβαλαμίνης (Hughes et al., 2017), που είναι ένας αντιπροσωπευτικός δείκτης της βιολογικά ενεργής βιταμίνης B₁₂ (Hannibal et al., 2016), στον οργανισμό, καθώς και τα επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος (Hughes et al., 2017). Αντίστοιχα, για το φυλλικό οξύ, έχουν διερευνηθεί οι συγκεντρώσεις του στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Haan et al., 2007), που αποτελούν έναν ισχυρό βιοδείκτη για τα επίπεδα φυλλικού οξέος στον οργανισμό (Hughes et al., 2017; Sobczynska-Malefora & Harrington, 2018), καθώς και τα επίπεδα φυλλικού οξέος στον ορό (Y. An et al., 2019; H. Chen et al., 2015; Clarke et al., 1998; Jang et al., 2019; Zhou et al., 2020) ή στο πλάσμα (Cai et al., 2016; de Lau, Refsum, Smith, Johnston, & Breteler, 2007; Elias et al., 2005). Για τη βιταμίνη B₆, έχουν αξιολογηθεί τα επίπεδά της στον ορό (Y. An et al., 2019) και τα επίπεδα της 5-φωσφορικής-πυρδοξάλης στο πλάσμα (Elias et al., 2005; Hughes et al., 2017), η οποία αποτελεί έναν άμεσο βιοδείκτη των επιπέδων της που έχει συσχετισθεί θετικά με τη διαιτητική πρόσληψη (Ueland, Ulvik, Rios-Avila, Midttun, & Gregory, 2015).

Όσο αφορά στη γνωσιακή λειτουργία, στη Rotterdam Scan Study, η οποία εξέτασε 1033 άτομα 60-90 ετών, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος, στο πλάσμα, σχετίστηκαν με καλύτερη συνολική γνωσιακή απόδοση και ψυχοκινητική ταχύτητα (de Lau et al., 2007). Αντίστοιχα, σε μία άλλη ερευνητική μελέτη, άτομα άνω των 60 ετών χωρίς διάγνωση άνοιας με χαμηλά επίπεδα B₁₂ ορού είχαν ελλείμματα σε γνωσιακές λειτουργίες (Goodwin, Goodwin, & Garry, 1983). Στη μελέτη των Cai et al. (2016), στην οποία έλαβαν μέρος άτομα ηλικίας 55 έως 90 ετών, η σχέση μεταξύ ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο του *MTHFR* με τη γνωσιακή απόδοση ήταν διαμεσολαβούμενη από τα χαμηλά επίπεδα B₁₂ και φυλλικού οξέος ορού. Προχωρώντας, τα ευρήματα των προοπτικών μελετών είναι μεικτά. Συγκεκριμένα, από τα ευρήματα της Framingham Offspring Study στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 40 ετών, βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες/ουσες με υψηλότερες συγκεντρώσεις B₁₂, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν μεγαλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών, κατά την επαναξιολόγηση (Elias et al., 2005). Αντίστοιχα, σε μία άλλη μελέτη στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες είχαν ηλικία 60-88 ετών, τα χαμηλότερα επίπεδα B₆ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο βαθμό γνωσιακής έκπτωσης από τον αναμενόμενο (Hughes et al., 2017). Μάλιστα, σε μία μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας 50-70 ετών, η σχέση των χαμηλών επιπέδων φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂, στον ορό, με τη γνωσιακή απόδοση ήταν διαμεσολαβούμενη από τα επίπεδα μεθυλίωσης γονιδίων που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες (Y. An et al., 2019). Ωστόσο, σε ορισμένες προοπτικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση για διάφορους βιοδείκτες των αρχικών επιπέδων B₁₂ (Elias et al., 2005; Hughes et al., 2017), B₆ (Elias et al., 2005) και φυλλικού οξέος (Hughes et al., 2017) με τη γνωσιακή απόδοση, κατά την επαναξιολόγηση.

Οι ερευνητές/τριες μίας πρόσφατης συγχρονικής μελέτης, στην οποία έλαβαν μέρος άτομα άνω των 60 ετών, κατέληξαν ότι τα άτομα με χαμηλές αλλά εντός των φυσιολογικών ορίων συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος, στον ορό (1,5-5,9 ng/mL), είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Jang et al., 2019). Επιπλέον, από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (Zhou et al., 2020) ή ανοϊκά σύνδρομα (H. Chen et al., 2015; Clarke et al., 1998; Mansoori et al., 2014) είχαν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος, στο αίμα, συγκριτικά με γνωσιακά υγιή άτομα. Συγκεντρωτικά, οι προοπτικές μελέτες που κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των συγκεντρώσεων αυτών των βιταμινών, στο αίμα, με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ανέδειξαν τα αρχικά χαμηλά επίπεδα B₁₂ (Haan et al., 2007) και τη μείωση

των συγκεντρώσεων φυλλικού οξέος στο αίμα, ακόμα κι όταν τα επίπεδά του παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων (Jang et al., 2019), ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της επίπτωσης ανοϊκών συνδρόμων, σε άτομα άνω των 60 ετών.

Όσο αφορά στη διαιτητική πρόσληψη, σε μία συγχρονική, οι συνολικές προσλήψεις B₆ και φυλλικού οξέος, από τη δίαιτα και από συμπληρώματα διατροφής, σχετίστηκαν θετικά με τα αποτελέσματα από τις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας, σε συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας άνω των 60 ετών με ήπια γνωσιακή έκπτωση (H. Kim, Kim, Jang, Kim, & Chang, 2014). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες συσχετίσεις για την πρόσληψη B₁₂. Αντίστοιχα, στα άτομα με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, οι προσλήψεις B₁₂, B₆ και φυλλικού οξέος δεν συσχετίστηκαν με τη γνωσιακή απόδοση. Αντίστοιχα, σε δύο προοπτικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν γνωσιακά υγιή άτομα ηλικίας 50-70 ετών και άνω των 60 ετών, αντίστοιχα, βρέθηκε ότι τα άτομα με χαμηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμινών B₁₂ ($\leq 1,3$ mg/ημέρα) (Y. An et al., 2019) ή B₆ (0,9-1,4 mg/ημέρα) (Hughes et al., 2017), κατά την έναρξη των μελετών, παρουσίασαν γρηγορότερο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης από το αναμενόμενο. Αντίθετα, τα επαρκή επίπεδα πρόσληψης βιταμινών B₁₂, B₆ και φυλλικού οξέος, όπως ορίστηκαν από τις τιμές RNI (B₁₂: 2,4 mg/ημέρα, B₆: 1,6 mg/ημέρα, φυλλικό οξύ: 400 mg/ημέρα), συνδέθηκαν με θετικές επιδράσεις στη γνωσιακή απόδοση (Y. An et al., 2019). Αντίστοιχα, οι ερευνητές/τριες της μελέτης Memory and Aging Project, στην οποία οι εθελοντές είχαν ηλικία 58-99 ετών, κατέληξαν ότι τα άτομα με τις μεγαλύτερες προσλήψεις φυλλικού οξέος (339 mg/ημέρα), κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν μικρότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης (Morris et al., 2018). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης B₁₂ (Hughes et al., 2017) και φυλλικού οξέος (Hughes et al., 2017; Pèneau et al., 2011) με τη γνωσιακή απόδοση.

Στην προοπτική μελέτη Baltimore Longitudinal Study of Aging, οι ερευνητές/τριες συμπέραναν ότι τα άτομα 49-93 ετών με τα υψηλότερα επίπεδα συνολικής πρόσληψης φυλλικού οξέος, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν σημαντικά 59% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και νόσου Alzheimer, ~9 έτη αργότερα (Corrada, Kawas, Hallfrisch, Muller, & Brookmeyer, 2005). Αντίστοιχα, μεταξύ των ατόμων με συνολική πρόσληψη βιταμίνης B₆ μεγαλύτερη ή ίση με το RDA (μέση τιμή: ~2,4 mg/ημέρα), η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Alzheimer ήταν κατά 49% μικρότερη. Παρόλα αυτά, στην ίδια μελέτη, αναδείχθηκε ουδέτερη σχέση μεταξύ των προσλήψεων βιταμίνης B₁₂ και του κινδύνου εμφάνισης νόσου Alzheimer.

Πέρα από τις μελέτες παρατήρησης, έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές, στις οποίες έχει χορηγηθεί συμπλήρωμα βιταμινών B, σε άτομα που δεν είχαν διάγνωση άνοιας, κατά την έναρξη της εκάστοτε μελέτης. Έγιναν παρεμβάσεις με καθημερινή χορήγηση φυλλικού οξέος (800 μg/ημέρα) (Durga et al., 2007) ή πολυβιταμινούχου συμπληρώματος, με κάποιο συνδυασμό βιταμινών B₁₂ (10-1500 μg/ημέρα), B₆ (3-25 mg/ημέρα) και φυλλικού οξέος (400-2000 μg/ημέρα) (D. Cheng et al., 2016; B. Jiang et al., 2013; Ting et al., 2017; J. G. Walker et al., 2012), ενώ σε μία από αυτές συγχωρηγήθηκαν EPA και DHA (600 mg/ημέρα, σε αναλογία 2:1) (Andreeva et al., 2011). Τα δείγματα των μελετών είχαν εύρος από 57 έως 1748 συμμετέχοντες/ουσες και η διάρκειά τους ήταν από 14 εβδομάδες έως 5 έτη, ενώ η ηλικία των συμμετεχόντων/ουσών ήταν μεταξύ 45 και 94 ετών. Σε ορισμένες από αυτές συμμετείχαν άτομα με υπερομοκυστεϊναιμία (D. Cheng et al., 2016; Durga et al., 2007; B. Jiang et al., 2013). Στις μελέτες, βρέθηκε ότι οι παρεμβάσεις ήταν επωφελείς μόνο σε άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (B. Jiang et al., 2013) ή υπερομοκυστεϊναιμία (D. Cheng et al., 2016; Durga et al., 2007; B. Jiang et al., 2013), ενώ μόνο σε λίγες από τις υπόλοιπες μελέτες παρατηρήθηκαν συγκεκριμένες θετικές επιδράσεις (Andreeva et al., 2011; J. G. Walker et al., 2012). Στη μελέτη SU.FOL.OM3 (SUpplementation with FOlate, vitamins B-6 and B-12 and/or OMega-3 fatty acids), η ομάδα ατόμων με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που έλαβε συμπληρώματα βιταμινών B με ω-3 είχαν μικρότερη πιθανότητα να έχουν μικρότερες βαθμολογίες στη δοκιμασία του χρονικού προσανατολισμού (Andreeva et al., 2011). Παρόλα αυτά, οι ερευνητές/τριες μίας μελέτης δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμινών B στη γνωσιακή απόδοση (Ting et al., 2017).

Σε μία μετα-ανάλυση 6 προοπτικών και 15 συγχρονικών μελετών, στις συμπεριλήφθηκαν άτομα άνω των 45 ετών από το γενικό πληθυσμό, η διατροφική πρόσληψη ή οι συγκεντρώσεις στο αίμα των βιταμινών B₁₂, B₆ και του φυλλικού οξέος δε συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας ή έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας (C. Zhang et al., 2020). Παρόλα αυτά, στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ερευνητές/τριες έλαβαν υπόψη και μελέτες που δεν έδιναν σαφείς πληροφορίες για το επίπεδο γνωσιακής λειτουργίας των συμμετεχόντων τους.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση, βρέθηκε μπορεί να υπάρχει μικρό ή μηδενικό όφελος από τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών B, σε άτομα άνω των 40 ετών για 6-24 μήνες, μόνο στην επεισοδική μνήμη και στη ταχύτητα επεξεργασίας (McCleery et al., 2018). Παρόλα αυτά, οι ερευνητές/τριες της συγκεκριμένης μελέτης, έλαβαν υπόψη μόνο 4 κλινικές δοκιμές.

Σε μία άλλη συστηματική ανασκόπηση, στην οποία διερευνήθηκε ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης αυτών των βιταμινών για τη διατήρηση των γνωσιακών δεξιοτήτων σε άτομα άνω των 40 ετών, οι ερευνητές/τριες κατέληξαν στο ότι μπορεί να έχει μικρή ή καμία θετική επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία ατόμων 60-70 ετών, όταν η παρέμβαση έχει μέγιστη διάρκεια τα 5 έτη (Rutjes et al., 2018). Αντίθετα, όταν η διάρκεια της παρέμβασης είναι μεγαλύτερη, είναι πιθανό ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση. Παρόμοια συμπεράσματα διεξήχθησαν κι από τους ερευνητές/τριες μία άλλης μελέτης, οι οποίοι διαπίστωσαν πιθανά οφέλη μόνο για την επεισοδική μνήμη και, κυρίως, για τις βραχυπρόθεσμες παρεμβάσεις 3-11 μηνών (Suh et al., 2020).

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα από τις επιδημιολογικές μελέτες για μία πιθανή σχέση αυτών των βιταμινών με τη γνωσιακή απόδοση δεν είναι σαφή, γεγονός που αποδίδεται στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών (C. Zhang et al., 2020). Αντίστοιχα, οι περισσότερες κλινικές δοκιμές αποτυγχάνουν να αναδείξουν μία αιτιολογική συσχέτιση για το ρόλο των βιταμινών Β στη γνωσιακή λειτουργία, ενώ τα δεδομένα έως σήμερα δεν είναι επαρκή για την τεκμηρίωση της θέσης τους στον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (McCleery et al., 2018; Rutjes et al., 2018). Παρόλα αυτά, όπως σημειώνεται από πολλούς ερευνητές/τριες, τα οφέλη αυτών των βιταμινών είναι πιθανό να είναι ορατά σε άτομα σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που έχουν αρχίσει ήδη να αναπτύσσουν γνωσιακή έκπτωση ή άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμινών Β, στο αίμα, ή άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλοαγγειακής νόσου (Scarmeas et al., 2018; C. Zhang et al., 2020).

Βιταμίνη D:

Σήμερα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με την επίπτωση γνωσιακής έκπτωσης και ανοϊκών συνδρόμων, κυρίως της νόσου Alzheimer (Anastasiou, Yannakoulia, & Scarmeas, 2014; Aspell, Lawlor, & O'Sullivan, 2018). Παρόλα αυτά, οι μηχανισμοί δράσης στη γνωσιακή λειτουργία δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι. Έχει βρεθεί ότι, στον εγκέφαλο, εκφράζονται τα ένζυμα που υδροξυλιώνουν και μετατρέπουν την προβιταμίνη D₃ στην ενεργό μορφή της βιταμίνης, 1,25-δεϋδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)₂D₃) ή καλσιτριόλη, δηλαδή η 1α-υδροξυλάση και η 25-υδροξυλάση. Επιπλέον, η 25-υδροξυβιταμίνη D (25(OH)D) και η καλσιτριόλη, ως λιποδιαλυτές στεροειδείς ενώσεις, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με μηχανισμούς διαμεσολαβούμενης μεταφοράς και παθητική

διάχυση (Anastasiou et al., 2014). Επίσης, οι υποδοχείς της βιταμίνης D (Vitamin D Receptors, VDR) εκφράζονται στους νευρώνες και στα νευρογλοιακά κύτταρα. Η δράση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, μέσω της σύνδεσής της στους VDR, έχει συνδεθεί με ένα ευρύ φάσμα βιολογικών απαντήσεων (Anastasiou et al., 2014; Aspell et al., 2018). Υπάρχουν ενδείξεις από προκλινικές μελέτες ότι ασκεί προστατευτικές επιδράσεις στη δομή των νευρικών κυττάρων και έναντι της απόπτωσης, καθώς μετριάξει την νευροτοξικότητα, μέσω αύξησης ενδογενών αντιοξειδωτικών, όπως η γλουταθειόνη, και μείωσης προφλεγμονωδών μορίων, όπως ο TNF- α και η IL-6, ενώ αυξάνει τη σύνθεση νευροτροφικών παραγόντων. Πέρα από την επίδρασή της σ' αυτούς τους μηχανισμούς, έχει βρεθεί ότι δρα προστατευτικά έναντι της συσσώρευσης β -αμυλοειδούς, μέσω ενίσχυσης των μηχανισμών κάθαρσής του, και έναντι της νευροεκφύλισης που επάγεται από γλυκοκορτικοειδή. Επιπλέον, συμμετέχει στη ρύθμιση των πρωτεϊνών που δεσμεύουν το ασβέστιο, στον εγκέφαλο, τα αυξημένα επίπεδα του οποίου έχουν συνδεθεί με νευροτοξικότητα. Επίσης, η βιταμίνη D μπορεί να βελτιώνει την αγγειακή δυσλειτουργία στον εγκέφαλο άμεσα, μέσω της επίδρασής της στους μηχανισμούς της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της ρύθμισης της ομοιόστασης του ασβεστίου και του νιτρικού οξειδίου, αλλά και έμμεσα, μέσω της ευεργετικής της δράση έναντι καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση.

Η κύρια πηγή βιταμίνης D για τον άνθρωπο είναι η ενδογενής σύνθεσή της, κατά την έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία (UV-B 270-300 nm), κατά την οποία η 7-δεϋδροχοληκαλσιφερόλη (προβιταμίνη D_3) μετατρέπεται σε βιταμίνη D_3 ή χοληκαλσιφερόλη (Anastasiou et al., 2014; Aspell et al., 2018). Τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη D_3 είναι τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως τα λιπαρά ψάρια, ο κρόκος αυγού, τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά και εμπλουτισμένα τρόφιμα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα και δημητριακά πρωινού. Επίσης, τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως τα μανιτάρια και η μαγιά, αποτελούν πηγές βιταμίνης D_2 ή εργοκαλσιφερόλης, καθώς αυτό το βιταμερές παράγεται στα φυτά, με την επίδραση της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας.

Σε επιδημιολογικές μελέτες, έχουν αξιολογηθεί τα επίπεδα της $25(\text{OH})\text{D}$ στον ορό, καθώς αποτελούν τον πιο αντιπροσωπευτικό δείκτη τόσο για την ενδογενή σύνθεση της όσο και την πρόσληψη της (Anastasiou et al., 2014). Από συγχρονικές μελέτες και συγχρονικές αναλύσεις προοπτικών μελετών, στις οποίες έλαβαν μέρος άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα βιταμίνης D ορού παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τη γνωσιακή

απόδοση, συνολικά και σε συγκεκριμένες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας (Bartali, Devore, Grodstein, & Kang, 2014; Botelho et al., 2021; Kueider et al., 2016; D. M. Lee et al., 2009; Seamans et al., 2010; R. Wang et al., 2021; Wilkins, Birge, Sheline, & Morris, 2009). Σε δύο από αυτές τις μελέτες, τα αποτελέσματα ήταν πιο σημαντικά σε γυναίκες (Harse et al., 2021; Seamans et al., 2010). Επιπλέον, οι ερευνητές/τριες της Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 60 ετών, ανέφεραν ότι τα άτομα με επαρκή επίπεδα βιταμίνης D (βιταμίνη D ορού ≥ 50 nmol/l) και επαρκή πρόσληψη μαγνησίου είχαν καλύτερη απόδοση στις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας (Peeri, Egan, Chai, & Tao, 2021). Αντίστοιχα, τα δεδομένα από τις προοπτικές μελέτες, σε άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν δείξει ότι η έλλειψη ή η ανεπάρκεια βιταμίνης D, κατά την έναρξη των μελετών, ήταν προγνωστική για την επιδείνωση των γνωσιακών λειτουργιών, μακροπρόθεσμα (Assmann et al., 2015; Bartali et al., 2014; H. Chen et al., 2018; Karakis et al., 2016; Kueider et al., 2016; Maddock, Geoffroy, Power, & Hyppönen, 2014; Matchar et al., 2016; Panwar et al., 2016). Μάλιστα, σε μία κοορτή 1185 γυναικών 60-70 ετών της Nurses' Health Study, η σχέση των συγκεντρώσεων 25(OH)D με τη γνωσιακή απόδοση ήταν γραμμική (Bartali et al., 2014). Στη Baltimore Longitudinal Study of Aging, στην οποία οι συμμετέχοντες ήταν $52,6 \pm 16,0$ ετών, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της δεσμευτικής πρωτεΐνης της βιταμίνης D, GC (group-specific component), σχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D ορού και μικρότερες βαθμολογίες στις επιτελικές λειτουργίες και στην ψυχοκινητική ταχύτητα (Kueider et al., 2016). Οι ερευνητές/τριες μίας άλλης μελέτης βρήκαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D ατόμων μέσης ηλικίας, κατά την έναρξη της μελέτης, ήταν προστατευτικά μόνο για άτομα με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης (Assmann et al., 2015). Ωστόσο, σε μία συγχρονική μελέτες με συμμετέχοντες/ουσες 60-90 ετών (McGrath et al., 2007) και σε προοπτικές μελέτες (Carvalho et al., 2019; Fashanu et al., 2019; Olsson et al., 2017; Overman et al., 2017; Palacios, Scott, Sahasrabudhe, Gao, & Tucker, 2020; A. L. Schneider et al., 2014; A. L. C. Schneider et al., 2018; Slinin et al., 2010), στις οποίες συμμετείχαν άνω των 40-55 ετών, δεν αναδείχθηκε συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D, στον ορό, με τη γνωσιακή απόδοση.

Στη βιβλιογραφία, οι ερευνητές/τριες προοπτικών μελετών έχουν καταλήξει ότι τα άτομα μέσης ηλικίας και μεγαλύτερα που είχαν χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης D, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (Fashanu et al., 2019; Geng et al., 2022; Knekt et al., 2014; Licher et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, σε άλλες

παρόμοιες μελέτες, η σχέση αυτή ήταν ουδέτερη (Karakis et al., 2016; A. L. Schneider et al., 2014).

Όσο αφορά στην πρόσληψη βιταμίνης D, οι ερευνητές/τριες μίας συγχρονικής μελέτης, με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 60 ετών, κατέληξαν ότι οι χαμηλότερες προσλήψεις βιταμίνης D σχετίζονται με χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (R. Wang et al., 2021).

Συνεχίζοντας στις μελέτες παρέμβασης, σε άτομα χωρίς διάγνωση άνοιας ή νόσου Alzheimer, κατά την έναρξη της εκάστοτε μελέτης, έχει γίνει *pos* συμπληρωματική χορήγηση χοληκαλσιφερόλης (600-2000 IU/ημέρα) (Aspell, Healy, Mc Partlin, Lawlor, & O'Sullivan, 2017; de Koning et al., 2019; Schietzel et al., 2019; Zajac, Barnes, Cavuoto, Wittert, & Noakes, 2020). Σε μία άλλη κλινική δοκιμή, οι συμμετέχοντες/ουσες έλαβαν μία εφάπαξ δόση χοληκαλσιφερόλης (100000 IU), η οποία ακολουθήθηκε από εβδομαδιαίες δόσεις φόρτισης (20000 IU/εβδομάδα) (Jorde et al., 2019). Τα δείγμα των μελετών είχαν 59-436 συμμετέχοντες/ουσες, ενώ η διάρκεια των παρεμβάσεων είχε εύρος από 6 μήνες έως 2 έτη. Σε όλες τις μελέτες, συμμετείχαν άτομα άνω 60 ετών (Aspell et al., 2017; de Koning et al., 2019; Schietzel et al., 2019; Zajac et al., 2020), με εξαίρεση μία μελέτη στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες είχαν ηλικία <60 ετών, κατά μέσο όρο 51.8 ± 8.5 έτη (Jorde et al., 2019). Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στη γνωσιακή απόδοση (Aspell et al., 2017; de Koning et al., 2019; Jorde et al., 2019; Schietzel et al., 2019; Zajac et al., 2020). Σύμφωνα με τους ερευνητές/τριες μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, στην οποία συμπεριέλαβαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 40 ετών, οι ενδείξεις δεν είναι ισχυρές για τη σύσταση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D, με σκοπό τη βελτίωση της γνωσιακής απόδοσης ή τη μείωση του ρυθμού γνωσιακής έκπτωσης (Suh et al., 2020).

Αντιοξειδωτικά συστατικά:

Μικροθρεπτικά συστατικά, όπως οι βιταμίνες E και C, τα καροτενοειδή, το σελήνιο (Se), ο ψευδάργυρος (Zn) κι ο χαλκός (Cu), και βιοδραστικά συστατικά των τροφίμων, όπως οι πολυφαινόλες, έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Σε προκλινικές μελέτες, έχει δειχθεί ότι αντιοξειδωτικά συστατικά μειώνουν τη λιποξειδική υπεροξείδωση και την οξείδωση των πρωτεϊνών, αναστέλλουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών, προλαμβάνουν τη μιτοχονδριακή

δυσλειτουργία και την καταστροφή του DNA, μειώνουν τη νευροτοξικότητα, την απόπτωση και το κυτταρικό θάνατο των νευρώνων .

Ως βιταμίνη E χαρακτηρίζονται δύο ομάδες λιποδιαλυτών συστατικών, οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες, καθεμία από τις οποίες περιλαμβάνει α, β, γ και δ ισομορφές (Browne, McGuinness, Woodside, & McKay, 2019). Αυτές έχουν διαφορετικές βιολογικές δράσεις που καθορίζονται από τη χημική μορφή τους. Στη βιβλιογραφία, έχει προταθεί ότι η α-τοκοφερόλη είναι η ισομορφή της βιταμίνης E με τις κυριότερες δράσεις, λόγω της μεγαλύτερης βιοδιαθεσιμότητάς της στους ιστούς. Όσο αφορά στις αντιοξειδωτικές ιδιότητές των τοκοφερολών και των τοκοτριενολών, θεωρείται ότι μπορούν να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, αναστέλλοντας τη λιποξειδική υπεροξείδωση που καταστρέφει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των κυτταρικών μεμβρανών . Από μελέτες *in vivo*, η α-τοκοφερόλη θεωρείται ότι έχει τη πιο ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, ακολουθούμενη από τις β-, γ- και δ-τοκοφερόλες (Brigelius-Flohe, 2009). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι τοκοτριενόλες μπορεί να εμφανίζουν ισχυρότερη αντιοξειδωτική ικανότητα από τις τοκοφερόλες, λόγω των πιο βραχέων πλευρικών τους αλυσίδων που τους επιτρέπει να ενσωματώνονται πιο εύκολα στις κυτταρικές μεμβράνες, αλλά και λόγω της παρουσίας ακόρεστων δεσμών σ' αυτές (Q. Jiang, 2014). Πέρα από την αντιοξειδωτική της ικανότητα, η βιταμίνη E ασκεί αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές δράσεις κι εμπλέκεται στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την παθολογία της νόσου Alzheimer, όπως τα γονίδια των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς (Browne et al., 2019; Lakhan, Sharma, Batra, & Beatty, 2021). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι μεταβολίτες της βιταμίνης E αναστέλλουν τη δράση των κυκλοοξυγονασών (cyclo-oxygenases, COX), στον εγκέφαλο, συνεισφέροντας στην αναστολή της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών και της επακόλουθης νευροφλεγμονής, στον εγκέφαλο (Q. Jiang et al., 2008). Επίσης, οι τοκοτριενόλες και η α-τοκοφερόλη αναστέλλουν την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG CoA reductase), μειώνοντας τα επίπεδα της χοληστερόλης (Browne et al., 2019).

Τρόφιμα πλούσια σε βιταμίνη E είναι τα φυτικά έλαια και προϊόντα επάλειψης που είναι φτιαγμένα από αυτά, οι ξηροί καρποί κι οι σπόροι, ορισμένα λιπαρά ψάρια, ο κρόκος του αυγού και τα δημητριακά ολικής άλεσης (Scarmeas et al., 2018). Επομένως, συχνά, η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση λιπαρών οξέων στη δίαιτα (Qing Jiang, 2014). Για παράδειγμα, ορισμένοι ξηροί καρποί και φυτικά έλαια που είναι πλούσια σε γ-

τοκοφερόλη είναι παράλληλα και καλές πηγές πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ πολλά φυτικά έλαια που είναι πλούσια σε α-τοκοφερόλη τείνουν να έχουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα από ό,τι σε πολυακόρεστα. Γι' αυτό το λόγο, μεταξύ των μελετών, οι διαιτητικές προσλήψεις αυτών των λιπαρών οξέων πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ως συγχυτικοί παράγοντες.

Σε μία συγχρονική μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες 50-70 ετών, βρέθηκε ότι τα άτομα με τη χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση ήταν πιο πιθανό να έχουν χαμηλά επίπεδα α-τοκοφερόλης, στο πλάσμα (Schmidt et al., 1998). Αντίστοιχα, οι ερευνητές/τριες της National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 60 ετών, ανέφεραν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης Ε, σταθμισμένα ως προς την ΤC, σχετίσθηκαν με χαμηλότερη απόδοση στη μνήμη (Perkins et al., 1999). Σε μία άλλη μελέτη με άτομα 60-79 ετών, τα επίπεδα των β- και γ-τοκοφερολών, στον ορό, σχετίσθηκαν αρνητικά με τον κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης, μόνο στους άντρες, στα άτομα που δεν κατανάλωναν αλκοόλ και δεν κάπνιζαν, κατά την περίοδο διεξαγωγής της μελέτης (S. H. Kim et al., 2018). Στην ίδια μελέτη, τα επίπεδα α-τοκοφερόλης δε σχετίσθηκαν με τον επιπολασμό της γνωσιακής έκπτωσης. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που συμπεριέλαβαν άτομα 55-75 ετών, έχει δειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις των τοκοφερολών και της α-τοκοφερόλης, στο αίμα, ήταν χαμηλότερες στα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση, συγκριτικά με τους γνωσιακά υγιείς συμμετέχοντες/ουσες (X. Huang et al., 2020).

Στη μελέτη Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2), με συμμετέχοντες/ουσες 45-60 ετών, η υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης Ε από τρόφιμα, ως ολική πρόσληψη, συσχετίσθηκε με υψηλότερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας, κατά τον επανέλεγχο 13 έτη αργότερα (Péneau et al., 2011). Αντίστοιχα, σε άλλες μελέτες που συμπεριέλαβαν άτομα από τη μέση ηλικία, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με την υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης Ε (A. C. Nooyens et al., 2015) ή α-τοκοφερόλης (8,1 mg/ημέρα) (Morris et al., 2018) παρουσίασαν μικρότερο βαθμό έκπτωσης της συνολικής γνωσιακής λειτουργίας (Morris et al., 2018) και της μνήμης (A. C. Nooyens et al., 2015), μακροπρόθεσμα.

Στη βιβλιογραφία, ερευνητές/τριες προοπτικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν και άτομα μέσης ηλικίας, έχουν δείξει ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε, λαμβάνοντας υπ' όψη και τα 8 βιταμερή της (Corrada et al., 2005; Devore et al., 2010), είχε

προστατευτικές επιδράσεις έναντι της εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (Devore et al., 2010), όπως η νόσος Alzheimer (Aoki et al., 2021; Corrada et al., 2005; Devore et al., 2010). Στη Baltimore Longitudinal Study of Aging, μεταξύ των ατόμων 49-93 ετών με συνολική πρόσληψη βιταμίνης Ε μεγαλύτερη ή ίση με το RDA (μέση τιμή: ~35,9 mg/ημέρα), η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου Alzheimer ήταν κατά 44% μικρότερη (Corrada et al., 2005). Στη Rotterdam Study, στην οποία οι εθελοντές είχαν ηλικία άνω των 55 ετών, η σχέση της πρόσληψης βιταμίνης Ε με τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer ήταν ανεξάρτητη από το γονότυπο της APOE, αλλά βρέθηκε ότι η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Ε ήταν περισσότερο ευεργετική για τους καπνιστές (Engelhart et al., 2002b). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη της Circulatory Risk in Community Study, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες ήταν 40-64 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, η διαιτητική πρόσληψη των ολικών τοκοφερολών (α, β, γ και δ) σχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Aoki et al., 2021). Όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι προσλήψεις α-, β-, γ- και δ-τοκοφερολών, παρόμοιες αλλά μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τις προσλήψεις α-, γ- και δ-τοκοφερολών, αλλά όχι για την πρόσληψη β-τοκοφερόλης. Ωστόσο, οι ερευνητές/τριες της μελέτης σημείωσαν ότι δεν μπόρεσαν να διακρίνουν εάν η ευεργετική επίδραση της πρόσληψης τοκοφερολών ήταν ανεξάρτητη από την πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς η διαιτητική πρόσληψη τους συσχετίστηκε ισχυρά με την πρόσληψη α-λινολενικού και λινολεϊκού οξέος και, στα σταθμισμένα υποδείγματα, τα αποτελέσματα ήταν μεικτά. Σε άλλες παρόμοιες προοπτικές μελέτες, η πρόσληψη βιταμίνης Ε δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη μελλοντική γνωσιακή απόδοση (Jama et al., 1996; Peacock et al., 2000) και τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Laurin, Masaki, Foley, White, & Launer, 2004).

Η βιταμίνη C ή L-ασκορβικό οξύ είναι ένα υδατοδιαλυτό μικροθρεπτικό συστατικό που έχει πολλούς βιολογικούς ρόλους, στον οργανισμό (Moretti, Fraga, & Rodrigues, 2017). Λόγω της χημικής του μορφής, το ασκορβικό δρα ως αναγωγικός παράγοντας, δίνοντας ηλεκτρόνια σε πολλές ενζυματικές και μη-ενζυματικές αντιδράσεις, στον οργανισμό. Ως αντιοξειδωτικό συστατικό, ενδοκυτταρικά στα νευρικά κύτταρα και στα υδατικά διαλύματα, όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το αίμα, το ασκορβικό οξύ εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ενώ συμμετέχει και στην αναγέννηση άλλων αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη Ε και η γλουταθειόνη. Επίσης, εμπλέκεται στην παραγωγή της καρνιτίνης, η οποία είναι απαραίτητη για τον ενεργειακό μεταβολισμό. Πρόσθετα, από μελέτες σε ζωικά πρότυπα, έχει δειχθεί ότι η

βιταμίνη C παίζει σημαντικό ρόλο τη νευροανάπτυξη, επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των νευρώνων, καθώς και το σχηματισμό μυελίνης (Maxwell, Hicks, Hogan, Basran, & Ebly, 2005). Επιπλέον, συμμετέχει στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, ενώ επηρεάζει τη νευροδιαβίβαση, είτε αποτρέποντας τη σύνδεση των νευροδιαβιβαστών στους υποδοχείς τους είτε ρυθμίζοντας την απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών (Travica et al., 2017). Επιπλέον, εμπλέκεται στη σύνθεση κολλαγόνου, το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό των αγγείων, δηλαδή για την αγγειογένεση. Σε μελέτες, η έλλειψη βιταμίνης C, στον εγκέφαλο, έχει συσχετισθεί με μείωση της αγγειογένεσης και με αγγειακή δυσλειτουργία. Οι νευρώνες είναι ευαίσθητοι στην έλλειψη βιταμίνης C, λόγω του υψηλότερου ρυθμού οξειδωτικού μεταβολισμού. Ενδεικτικό για το ζωτικό ρόλο της στον εγκέφαλο είναι το γεγονός ότι υπάρχει ομοιοστατικός μηχανισμός που διατηρεί τα επίπεδα της βιταμίνης C, στον νευρικό ιστό, σταθερά. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα βιταμίνης C, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, είναι 2-4 φορές μεγαλύτερα, συγκριτικά με τα επίπεδά της, στο πλάσμα. Όταν τα επίπεδα βιταμίνης C, στο πλάσμα, μειώνονται, τότε αυξάνεται η συγκέντρωσή της, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση. Υπάρχει η υπόθεση ότι αυτό μπορεί να αντανakλά την αυξημένη κατανάλωση του ασκορβικού οξέος, λόγω αυξημένου οξειδωτικού στρες στον εγκέφαλο, που οδηγεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C πλάσματος.

Καλές πηγές βιταμίνης C είναι φρούτα, όπως τα μούρα, οι φράουλες, τα πορτοκάλια, τα ακτινίδια κι η παπάγια, λαχανικά, όπως η ντομάτα, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το λάχανο κι οι γλυκιές πιπεριές, καθώς κι ορισμένα βότανα και μπαχαρικά (Scarmeas et al., 2018).

Σε μία συγχρονική μελέτη της Austrian Stroke Prevention Study, στην οποία συμμετείχαν άτομα 50-70 ετών, τα άτομα με υψηλότερες συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος σημείωσαν μεγαλύτερες βαθμολογίες σε δοκιμασίες των γνωσιακών λειτουργιών (Schmidt et al., 1998). Σε μία άλλη μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν άτομα άνω των 60 ετών, τα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας (Goodwin et al., 1983). Παρόλα αυτά, οι ερευνητές/τριες άλλων συγχρονικών μελετών, στις οποίες συμπεριέλαβαν άτομα από τη μέση ηλικία, δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη σχέση των επιπέδων βιταμίνης C με τη γνωσιακή απόδοση (S. H. Kim et al., 2018; Perkins et al., 1999; Schmidt et al., 1998).

Οι Pearson et al. (2017) ανέφεραν ότι, μεταξύ των ατόμων μέσης ηλικίας με χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης C πλάσματος (<23 $\mu\text{mol/L}$), ο επιπολασμός της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης ήταν σχεδόν διπλάσιος.

Στη μελέτη Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2), έχει βρεθεί ότι τα άτομα 45-60 ετών με υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C από τρόφιμα, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν μεγαλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της μνήμης, κατά την επαναξιολόγηση (Réneau et al., 2011).

Στη Rotterdam Study, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών. τα άτομα με υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C είχαν 18% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer, με τη σχέση αυτή να είναι περισσότερο προστατευτική για τους καπνιστές (Engelhart et al., 2002b). Αντίστοιχα, στη μελέτη Rush Memory and Aging Project στην οποία εξέτασαν άτομα 58-98 ετών, τα άτομα με τα επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης C (~199,5 mg/ημέρα) είχαν 36% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer (Agarwal, Holland, Wang, Bennett, & Morris, 2019). Παρόλα αυτά, σε ορισμένες μελέτες, η πρόσληψη βιταμίνης C δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή απόδοση (Jama et al., 1996; A. C. Nooyens et al., 2015; Peacock et al., 2000), τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (Devore et al., 2010; Laurin et al., 2004), όπως η νόσος Alzheimer (Corrada et al., 2005; Devore et al., 2010).

Τα καροτενοειδή διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα καροτένια και τις ξανθοφύλλες (Cho, Shin, Kim, & Lee, 2018; Moran, Mohn, Hason, Erdman, & Johnson, 2018). Τα κύρια καροτένια είναι το β -καροτένιο, το α -καροτένιο και το λυκοπένιο. Στις ξανθοφύλλες, εντάσσονται η λουτεΐνη, η ζεαξανθίνη, η β -κρυπτοξανθίνη, η ασταξανθίνη κι η κανθαξανθίνη και, σε αντίθεση με τις καροτίνες, περιέχουν υδροξύλια στην υδρογοναθρακική τους αλυσίδα. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει καροτενοειδή, μεταξύ των οποίων τα κυριότερα είναι: η λουτεΐνη, το α -καροτένιο, η α -κρυπτοξανθίνη, οι cis και trans μορφές του β -καροτένιο και του λυκοπενίου, η β -κρυπτοξανθίνη και η ζεαξανθίνη (Cho et al., 2018; S. Davinelli, S. Ali, V. Solfrizzi, G. Scapagnini, & G. Corbi, 2021). Λόγω της χαρακτηριστικής λιποδιαλυτής μορφής τους, μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ εντοπίζονται στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων, όπου πιστεύεται ότι σταθεροποιούν τις δομές τους ή ρυθμίζουν τις ιδιότητες των μεμβρανών, ενισχύοντας την κυτταρική επικοινωνία των νευρώνων μέσω των χασματικών συνδέσεων, ή τροποποιώντας τις ιδιότητες των συναπτικών μεμβρανών. Στη

βιβλιογραφία, έχειδειχθεί ότι τα καροτενοειδή μειώνουν το οξειδωτικό στρες, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και αυξάνοντας τα επίπεδα του BDNF (Stringham, Holmes, & Stringham, 2019) και τη δραστικότητα ενζύμων με ενδογενή αντιοξειδωτική δράση, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD) (Cho et al., 2018; S. Davinelli et al., 2021). Επιπλέον, πολλά από τα καροτενοειδή καταστέλλουν τις φλεγμονώδεις απαντήσεις και τη νευροφλεγμονή, μειώνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, του νιτρικού οξειδίου, καθώς και την παραγωγή β-αμυλοειδούς από τα νευρογλοιακά κύτταρα. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ρυθμίζουν την αυτοφαγία, η οποία συμβάλλει στην απομάκρυνση των συσσωρευμένων πρωτεϊνών.

Στη φύση, τα καροτενοειδή είναι >700 λιποδιαλυτές χρωστικές ουσίες στα φυτά, στους μύκητες και στα φύκη (Moran et al., 2018). Ωστόσο, ~50 από αυτά είναι παρόντα στη διατροφή του ανθρώπου. Τρόφιμα πλούσια σε καροτενοειδή είναι τα κόκκινα, κίτρινα, πορτοκαλί και σκούρα πράσινα φρούτα και λαχανικά, όπως τα καρότα, η κολοκύθα, τα ροδάκινα, τα βερίκοκα, το μάνγκο, η παπάγια, το πεπόνι, το kale, το σπανάκι και το μπρόκολο. Επιπλέον, κάποια τρόφιμα ζωικής προέλευσης περιέχουν καροτενοειδή, όπως ο κρόκος του αυγού, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, ο σολομός, βρώσιμα φύκη και οστρακοειδή, λόγω της ενσωμάτωσης των καροτενοειδών στους ιστούς των ζώων, μετά την πέψη τους. Παρόλα αυτά, η βιοδιαθεσιμότητα τους επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων η επεξεργασία των τροφίμων και το περιεχόμενό τους σε λιπίδια και διαιτητικές ίνες (Moran et al., 2018).

Στη βιβλιογραφία, σε μία συγχρονική μελέτη 4076 ετόμων άνω των 50 ετών, οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις λουτεΐνης και ζεαξανθίνης, στο πλάσμα, έχουν συσχετισθεί στατιστικά σημαντικές με υψηλότερες βαθμολογίες στη συνολική γνωσιακή λειτουργία και σε συγκεκριμένες πτυχές της, όπως η μνήμη, οι επιτελικές λειτουργίες και η ταχύτητα επεξεργασίας (Feeney et al., 2017). Ωστόσο, σε ορισμένες προοπτικές μελέτες στις οποίες συμπεριέλαβαν άτομα μέσης ηλικίας, τα επίπεδα των διάφορων καροτενοειδών, στο αίμα, δεν έχουν παρουσιάσει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τη γνωσιακή απόδοση, μακροπρόθεσμα (Perkins et al., 1999; Schmidt et al., 1998).

Σε μία συγχρονική ανάλυση της Rotterdam Study, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών, βρέθηκε ότι τα άτομα χαμηλότερες προσλήψεις β-καροτενίου (<0,9 mg/ημέρα)

είχαν κατά 1,9 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν χαμηλότερες βαθμολογίες στο MMSE, σε σύγκριση με τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης ($\geq 2,1$ mg/ημέρα) (Engelhart et al., 2002b). Αντίστοιχα, μεταξύ των 960 συμμετοχόντων ηλικίας 58-99 ετών της μελέτης Memory and Aging Project, η μεγαλύτερη πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης, από τρόφιμα, έχουν σχετισθεί με μικρότερο βαθμό έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών, με την πάροδο των χρόνων (Morris et al., 2018). Αντίστοιχα, στη Nurses' Health Study στην οποία εξέτασαν γυναίκες ηλικίας 48 ± 7 ετών, οι συμμετέχουσες με τις υψηλότερες προσλήψεις ολικών καροτενοειδών (21,7 mg/ημέρα) είχαν 14% και 33% λιγότερες πιθανότητες να αναφέρουν μέτρια και σοβαρά, αντίστοιχα, υποκειμενικά ελλείμματα γνωσιακών λειτουργιών, ~28 έτη αργότερα, σε σύγκριση με τις γυναίκες με χαμηλότερη πρόσληψη καροτενοειδών (9,4 mg/ημέρα) (C. Yuan et al., 2020). Από τις αναλύσεις, αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος των α - και β -καροτενίων, της β -κρυπτοξανθίνης, του λυκοπενίου και της λουτεΐνης και της ζεαξανθίνης. Απεναντίας, σε μία προοπτική μελέτη στην οποία εξέτασαν άτομα που είχαν ηλικία 43-70 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, η αυξημένη πρόσληψη λουτεΐνης συνδέθηκε με μεγαλύτερο βαθμό έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας, κατά την επαναξιολόγηση (A. C. Nooyens et al., 2015). Σύμφωνα με τους A. C. Nooyens et al. (2015), τα άτομα της μελέτης είχαν ήδη χαμηλότερη πρόσληψη λουτεΐνης.

Στη Rotterdam Study, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, η αυξημένη πρόσληψη β -καροτενίου συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με μειωμένη επίπτωση της νόσου Alzheimer μόνο για τους καπνιστές, 6 έτη αργότερα (Engelhart et al., 2002b). Παρόλα αυτά, σε άλλες μελέτες που συμπεριέλαβαν άτομα μέσης ηλικίας, η πρόσληψη ορισμένων καροτενοειδών δε παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη γνωσιακή απόδοση (A. C. Nooyens et al., 2015; Peacock et al., 2000; Pèneau et al., 2011; Schmidt et al., 1998), το ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης (Morris et al., 2018) και τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Devore et al., 2010; Laurin et al., 2004) και νόσου Alzheimer (Corrada et al., 2005; Devore et al., 2010).

Όσο αφορά στις κλινικές δοκιμές, στις οποίες έχει γίνει παρέμβαση με χορήγηση καροτενοειδών, σ' αυτές έχουν χορηγηθεί λουτεΐνη (12 mg/ημέρα) (Johnson et al., 2008), ασταξανθίνη και σουσαμίνη (16 mg/ημέρα, ασταξανθίνη: 6 mg/ημέρα) (Ito, Saito, Seki, Ueda, & Asada, 2018) και ασταξανθίνη (6 ή 12 mg/ημέρα) (Katagiri, Satoh, Tsuji, & Shirasawa, 2012) και 8 mg/ημέρα (Hayashi, Ishibashi, & Maoka, 2018)). Οι συμμετέχοντες/ουσες ήταν από 21 έως 96 άτομα ηλικίας 45-80 ετών και η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν 2-4 μήνες. Σε μία από αυτές

τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, συμμετείχαν μόνο γυναίκες (Johnson et al., 2008). Επιπλέον, μόνο σε μία κλινική δοκιμή, συμμετείχαν μόνο άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (Ito et al., 2018). Στην πλειονότητα αυτών κλινικών δοκιμών, αναδείχθηκαν θετικές επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης καροτενοειδών σε γνωσιακές λειτουργίες (Hayashi et al., 2018; Ito et al., 2018; Johnson et al., 2008; Katagiri et al., 2012).

Στη βιβλιογραφία, βρέθηκε μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, η οποία πληρούσε τα κριτήρια της παρούσας ανασκόπησης (Sergio Davinelli, Sawan Ali, Vincenzo Solfrizzi, Giovanni Scapagnini, & Graziamaria Corbi, 2021). Σ' αυτήν, οι ερευνητές/τριες κατέληξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση καροτενοειδών έχει θετικές επιδράσεις στη γνωσιακή απόδοση, σε άτομα χωρίς διάγνωση άνοιας. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες παρέμβασης, για να διευκρινιστούν οι τύποι καροτενοειδών, η βέλτιστη δοσολογία και η διάρκεια της παρέμβασης.

Ως πολυφαινόλες χαρακτηρίζονται δευτερογενείς μεταβολίτες φυτικής προέλευσης (Cutrim & Cortez, 2018; Pandey & Rizvi, 2009). Στη φύση, εμφανίζονται σε συζευγμένες μορφές με ένα ή περισσότερα υπολείμματα σακχάρων, συνδεδεμένα σε υδροξυλικές ομάδες τους. Στη βιβλιογραφία, οι πολυφαινόλες έχουν ταξινομηθεί με πολλούς τρόπους. Με βάση τον αριθμό των φαινολικών δακτυλίων τους και τα δομικά στοιχεία που συνδέουν τους δακτυλίους τους, κατατάσσονται σε φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, στιλβένια και λιγνάνες (Manach, Scalbert, Morand, Rémésy, & Jiménez, 2004). Στα φαινολικά οξέα, κατατάσσονται παράγωγα του βενζοϊκού οξέος και του κινναμικού οξέος. Τα φλαβονοειδή διαχωρίζονται περαιτέρω σε: φλαβονόλες, φλαβόνες, φλαβανόνες, ισοφλαβόνες, φλαβανόλες και ανθοκυανίνες ή ανθοκυανιδίνες (Pandey & Rizvi, 2009). Οι πολυφαινόλες έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, που σχετίζεται με το γεγονός ότι, στα τρόφιμα, υφίστανται κυρίως στις γλυκοζυλιωμένες τους μορφές κι, επομένως, έχουν περιορισμένη εντερική απορρόφηση (Potì, Santi, Spaggiari, Zimetti, & Zanotti, 2019). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια οι πολυφαινόλες έχουν κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται να παρουσιάζουν όφελος στην πρόληψη των χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Tomé-Carneiro & Visioli, 2016), ο σακχαρώδης διαβήτης (Egbuna et al., 2021) και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (Potì et al., 2019). Όσο αφορά στις νευροεκφυλιστικές πρωτεϊνοπάθειες, μεταξύ των οποίων κι η νόσος Alzheimer, πολλοί μηχανισμοί έχουν διατυπωθεί για τις προστατευτικές επιδράσεις των πολυφαινολών. Στη βιβλιογραφία, έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος τους ως αντιοξειδωτικά, καθώς

μπορούν να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες (Potì et al., 2019) και δρουν ως χηλικοί παράγοντες σε μεταλλικά ιόντα, προστατεύοντας από την παραγωγή ελευθέρων ριζών του οξυγόνου (Amit, Avramovich-Tirosh, Youdim, & Mandel, 2008). Από προκλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους, τα φλαβονοειδή και η ρεσβερατρόλη φαίνεται να μειώνουν δείκτες φλεγμονής (Chun, Chung, Claycombe, & Song, 2008; Karlsen et al., 2007; Moore, Beidler, & Hong, 2018). Επιπλέον, σε μελέτες σε ζωικά πρότυπα, οι πολυφαινόλες φαίνεται ότι μειώνουν τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς (Rezai-Zadeh et al., 2008), βελτιώνουν την πλαστικότητα των συνάψεων (Q. Li et al., 2009), αυξάνουν τα επίπεδα του BDNF, τη νευρογένεση (Moore et al., 2018) και την πλαστικότητα των συνάψεων (Vauzour et al., 2021), ρυθμίζουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Moore et al., 2018) και μονοπάτια αυτοφαγίας (Kou & Chen, 2017). Ένας άλλος μηχανισμός που φαίνεται να εμπλέκονται στο ρόλο τους έναντι της νόσου Alzheimer είναι ότι πολλές από αυτές φαίνεται να αναστέλλουν τις χολινεστεράσες (Jabir, Khan, & Tabrez, 2018). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι, στο έντερο, διασπώνται από το εντερικό μικροβίωμα απελευθερώνοντας αγλυκόνη, που μπορεί να απορροφηθεί ή να μεταβολιστεί περαιτέρω. Έχει δειχθεί ότι τα μεταβολικά προϊόντα που παράγονται από την αλληλεπίδρασή τους με το εντερικό μικροβίωμα μπορούν να αποτρέψουν τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς (D. Wang et al., 2015).

Τα τρόφιμα με μεγάλη περιεκτικότητα πολυφαινολών είναι: τα λαχανικά και τα φρούτα, το κρασί, τα τσάι, ο καφές και τα δημητριακά ολικής άλεσης (Manach et al., 2004; Pandey & Rizvi, 2009; Singla et al., 2019). Για παράδειγμα, φαινολικά οξέα στα τρόφιμα είναι: το γαλλικό οξύ στα φύλλα του τσαγιού, οι γαλλοταννίνες στο μάνγκο, οι ελλαγιταννίνες στα κόκκινα φρούτα, το χλωρογενικό οξύ και το καφεϊκό οξύ σε φρούτα και στον καφέ, το φερουλικό οξύ στα δημητριακά. Τα κύρια φλαβονοειδή στα τρόφιμα είναι οι φλαβονόλες, όπως η κερκετίνη και η καμπεφερόλη, που βρίσκονται: στο κρεμμύδι, σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το μπρόκολο, το kale και το λάχανο, στις ντομάτες ποικιλίας cherry, σε φρούτα, στο κόκκινο κρασί, στο τσάι, κυρίως σε γλυκοζυλιωμένες μορφές. Σε τρόφιμα, όπως ο μαϊντανός, το σέληνο, το σιτάρι και το κεχρί, οι φλαβόνες βρίσκονται, κυρίως, ως γλυκοσίδες της λουτεολίνης και της απιγενίνης. Τρόφιμα πλούσια σε φλαβανόνες είναι: τα εσπεριδοειδή, οι ντομάτες και αρωματικά φυτά, όπως η μέντα, στα οποία υφίσταται κυρίως ως αγλυκόνες, λόγω χάρη η εσπεριδίνη και η ναρινγενίνη. Κύρια πηγή ισοφλαβονών είναι η σόγια, όπου βρίσκονται είτε γλυκοζυλιωμένες είτε ως αγλυκόνες. Οι φλαβανόλες υφίστανται σε μονομερή, όπως οι

κατεχίνες και οι επικατεχίνες στο πράσινο τσάι, στη σοκολάτα, σε φρούτα, όπως τα βερίκοκα και στο κόκκινο κρασί, οι θεαφλαβίνες στο μαύρο τσάι, καθώς και οι γαλλοκατεχίνες, οι επιγαλλοκατεχίνες και η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη στο τσάι, στους σπόρους οσπρίων, στα σταφύλια. Επιπλέον, οι φλαβανόλες υφίστανται σε πολυμερείς μορφές κατεχινών, τις προανθοκυανιδίνες, που θεωρούνται επίσης ταννίνες κι είναι υπεύθυνες για την πικρή γεύση φρούτων, όπως τα σταφύλια, το ροδάκινο, τα αχλάδια, τα μήλα και τα μούρα, καθώς και της σοκολάτας και ποτών, λόγω χάρη το κρασί, ο μηλίτης, η μύρα και το τσάι. Οι ανθοκυανίνες είναι χρωστικές κυρίως στη φλούδα ροζ, κόκκινων, μπλε και μοβ φρούτων και λαχανικών και βρίσκονται ως γλυκοσίδες. Κύριες πηγές ανθοκυανινών στη διατροφή του ανθρώπου είναι τα φρούτα, συγκεκριμένες ποικιλίες οσπρίων και λαχανικών, όπως τα φασόλια, οι μελιτζάνες, το λάχανο, τα κρεμμύδια και τα φασολάκια, καθώς και το κόκκινο κρασί. Στα στίλβενια, κατατάσσεται η ρεσβερατρόλη, κύριες πηγές της οποίας είναι τα σταφύλια και το κόκκινο κρασί. Αντίστοιχα, κύρια πηγή λιγνανών είναι ο λιναρόσπορος. Παρόλα αυτά, η περιεκτικότητα των τροφίμων σε πολυφαινόλες επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες που έχουν να κάνουν, κυρίως, με την επεξεργασία των τροφίμων (Arfaoui, 2021).

Στη προοπτική μελέτη SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants), στην οποία συμμετείχαν άτομα μέσης ηλικίας, βρέθηκε ότι τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ολικών πολυφαινολών, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες της γλώσσας και της λεκτικής μνήμης, κατά την επαναξιολόγηση (Kesse-Guyot et al., 2012). Επιπλέον, οι μεγαλύτερες προσλήψεις υδροβενζοϊκών οξέων, κατεχινών, θεαφλαβινών, φλαβονολών σχετίστηκαν θετικά με την επεισοδική μνήμη, τη γλώσσα και τη λεκτική μνήμη. Αντίθετα, οι υψηλότερες προσλήψεις διυδροχαλκονών, κατεχινών, προανθοκυανιδινών και φλαβονολών σχετίστηκαν αρνητικά με τις επιτελικές λειτουργίες. Οι ερευνητές/τριες της Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project, στην οποία εξέτασαν άτομα ηλικίας 66 ± 5 ετών, ανέφεραν ότι η ολική πρόσληψη πολυφαινολών δε σχετίστηκε με τη γνωσιακή απόδοση, 6 έτη αργότερα (Goni et al., 2021). Ωστόσο, τα άτομα με μεγαλύτερη πρόσληψη λιγνανών και στίλβενίων είχαν μικρότερο βαθμό έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών. Παρόμοια, στη μελέτη των A. C. Nooyens et al. (2015), οι συμμετέχοντες/ουσες 43-70 ετών με τη μεγαλύτερη πρόσληψη λιγνανών είχαν μικρότερο βαθμό έκπτωσης της συνολικής γνωσιακής λειτουργίας, της μνήμης, και της ταχύτητας επεξεργασίας.

Όσο αφορά στις πολυφαινόλες που είναι φυτοοιστρογόνα, σε μία συγχρονική μελέτη, οι γυναίκες 49-70 ετών με τη μεγαλύτερη πρόσληψη λιγνανών είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, όπως αξιολογήθηκε με το MMSE, κατά 49% (Franco et al., 2005). Η πρόσληψη ισοφλαβονών δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή λειτουργία. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι ερευνητές/τριες μίας άλλης συγχρονικής μελέτης, στην οποία συμμετείχαν άτομα 60-75 ετών (Kreijkamp-Kaspers et al., 2007). Στην προοπτική μελέτη Japan Public Health Center-based prospective (JPHC), βρέθηκε ότι τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης γενιστεΐνης, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, είχαν ~50% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Svensson et al., 2021).

Προχωρώντας στις μελέτες που εξέτασαν μόνο την πρόσληψη φλαβονοειδών, στη συγχρονική ανάλυση της Rotterdam Study, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες είχαν ηλικία άνω των 55 ετών, βρέθηκε τα άτομα με τις μεγαλύτερες προσλήψεις φλαβονοειδών είχαν μεγαλύτερη γνωσιακή απόδοση (Engelhart et al., 2002b). Στην ίδια κατεύθυνση, στη Framingham Heart Study, βρέθηκε ότι τα άτομα με μεγαλύτερη πρόσληψη φλαβονολών και φλαβανολών, κατά τη μέση ηλικία, είχαν μικρότερου βαθμού έκπτωση στη συνολική γνωσιακή λειτουργία και στη λεκτική και στην οπτική μνήμη, ~11,8 έτη αργότερα (Shishtar, Rogers, Blumberg, Au, & Jacques, 2020). Αντίστοιχα, η μεγαλύτερη πρόσληψη ολικών φλαβονοειδών και πολυμερών φλαβονοειδών σχετίστηκε με καλύτερη οπτική μνήμη, ενώ η μεγαλύτερη πρόσληψη φλαβονολών σχετίστηκε με καλύτερη λεκτική μάθηση. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα 43-70 ετών, η μεγαλύτερη συνολική πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίστηκε με μικρότερο βαθμό έκπτωση της γνωσιακής ευελιξίας (A. C. Nooyens et al., 2015). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Στην προοπτική μελέτη Danish Diet, Cancer, and Health, στην οποία συμμετείχαν 55985 άτομα 52-60 ετών, η επίπτωση της άνοιας ήταν μικρότερη για τα άτομα που είχαν μέτριες προσλήψεις φλαβονολών, ολιγομερών και πολυμερών φλαβονολών ανθοκυανινών, φλαβανονών και φλαβονών, κατά 10%, 13%, 16%, 11% και 15%, αντίστοιχα (Bondonno et al., 2021). Μάλιστα, παρουσιάστηκε μη γραμμική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης φλαβονοειδών και της επίπτωσης άνοιας που ήταν πιο ισχυρή για τους καπνιστές και για τα άτομα που δεν είχαν υπερχοληστερολαιμία. Επιπλέον, οι μέτριες προσλήψεις φλαβονολών και ολιγομερών και πολυμερών φλαβονολών είχαν προστατευτική επίδραση έναντι της αγγειακής άνοιας, κατά 31% και 35%, αντίστοιχα. Πρόσθετα, η αντίστροφη συσχέτιση της μέτριας

συνολικής πρόσληψης φλαβονοειδών με την αγγειακή άνοια ήταν πιο έντονη για τα άτομα που ήταν καπνιστές ή είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Παρόλα αυτά, οι προσλήψεις των φλαβονοειδών δε σχετίσθηκαν με την επίπτωση της νόσου Alzheimer ή άλλων ανοϊκών συνδρόμων. Αντίθετα, στην προοπτική ανάλυση της Rotterdam Study, η πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίσθηκε με μειωμένη επίπτωση της νόσου Alzheimer κατά 46%, μετά από 6 έτη, μόνο τους καπνιστές, αλλά αυτή η σχέση ήταν οριακά στατιστικά σημαντική (Engelhart et al., 2002b). Παρόμοια, οι ερευνητές/τριες της Rush Memory and Aging Project, στην οποία συμμετείχαν άτομα 58-98 ετών, κατέληξαν στο ότι οι μεγαλύτερες προσλήψεις συνολικών φλαβονοειδών (395,5 mg/ημέρα), ανθοκυανινών (32,94 mg/ημέρα) και πελαργονιδίνης (3,90 mg/ημέρα) σχετίσθηκαν με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer (Agarwal et al., 2019). Παρόλα αυτά, σε άλλες μελέτες που εξέτασαν άτομα άνω των 45-55 ετών, η πρόσληψη φλαβονοειδών δε παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη γνωσιακή απόδοση (Samieri, Sun, Townsend, Rimm, & Grodstein, 2014) και τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (Devore et al., 2010; Laurin et al., 2004), όπως η νόσος Alzheimer (Devore et al., 2010), μακροπρόθεσμα.

Στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που χορηγήθηκε ρεσβερατρόλη, ως trans-ρεσβερατρόλη (75-200 mg/ημέρα), συμμετείχαν 28-125 άτομα και η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν από 12 εβδομάδες έως 12 μήνες (H. M. Evans, Howe, & Wong, 2017; Köbe et al., 2017; Thaung Zaw, Howe, & Wong, 2021; Wong et al., 2013). Σε δύο κλινικές δοκιμές, συμμετείχαν μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες 45-85 ετών (H. M. Evans et al., 2017; Thaung Zaw et al., 2021), σε μία άλλη, έλαβαν μέρος παχύσαρκα άτομα ηλικίας >60 ετών (Wong et al., 2013) και σε μία κλινική δοκιμή, συμμετείχαν γυναίκες με ήπια γνωσιακή έκπτωση 50-80 ετών (Köbe et al., 2017). Βρέθηκε ότι η συμπληρωματική ήταν επωφελής για τη συνολική γνωσιακή απόδοση γυναίκες (H. M. Evans et al., 2017; Thaung Zaw et al., 2021), ενώ τα άτομα στις ομάδες που έλαβαν ρεσβερατρόλη είχαν υψηλότερες σε δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας, σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου γυναίκες (H. M. Evans et al., 2017; Thaung Zaw et al., 2021). Σε μία από αυτές τις μελέτες, παρατηρήθηκε όφελος κυρίως σε γυναίκες άνω 65 ετών (Thaung Zaw et al., 2021). Σε μία άλλη, σημειώθηκε ότι η χορήγηση ρεσβερατρόλης βελτίωσε δείκτες της εγκεφαλοαγγειακής κυκλοφορίας (H. M. Evans et al., 2017). Σε άλλες μελέτες, η χορήγηση ρεσβερατρόλης δεν είχε σημαντική επίδραση στις γνωσιακές λειτουργίες (Köbe et al., 2017; Wong et al., 2013).

Στις κλινικές δοκιμές, στις οποίες χορηγήθηκαν ισοφλαβόνες, έχουν χρησιμοποιηθεί ισοφλαβόνες σόγιας (60-116 mg/ημέρα) (File, Hartley, Elsabagh, Duffy, & Wiseman, 2005; Gleason et al., 2009; Ho et al., 2007; Kritz-Silverstein, Von Mühlen, Barrett-Connor, & Bressel, 2003; Santos-Galduróz, Galduróz, Facco, Hachul, & Tufik, 2010) και ισοφλαβόνες από κόκκινο τριφύλλι (~57 mg/ημέρα) (Howes, Bray, Lorenz, Smerdely, & Howes, 2004). Σ' αυτές, συμμετείχαν 30-168 άτομα, στο ηλικιακό εύρος 50-89 ετών, και η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν από 6 εβδομάδες έως 6 μήνες. Στην πλειονότητα των μελετών, συμμετείχαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (File et al., 2005; Ho et al., 2007; Howes et al., 2004; Kritz-Silverstein et al., 2003; Santos-Galduróz et al., 2010) και μόνο σε μία από αυτές συμμετείχαν και άνδρες (Gleason et al., 2009). Σε ορισμένες από αυτές τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, βρέθηκε ότι τα άτομα των ομάδων παρέμβασης που έλαβαν ισοφλαβόνες σόγιας είχαν καλύτερες βαθμολογίες σε ορισμένες δοκιμασίες αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών, συγκριτικά με τους συμμετέχοντες/ουσες που έλαβαν εικονικό σκεύασμα (File et al., 2005; Gleason et al., 2009; Kritz-Silverstein et al., 2003; Santos-Galduróz et al., 2010). Παρόλα αυτά, σε δύο από αυτές τις μελέτες, η συμπληρωματική χορήγηση ισοφλαβονών σόγιας (Ho et al., 2007) ή κόκκινου τριφυλλίου (Howes et al., 2004) δεν είχε πρόσθετο όφελος στη γνωσιακή απόδοση, συνολικά και σε διάφορες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας.

Σε μία κλινική δοκιμή στην οποία εξέτασαν άτομα 40-65 ετών, στην οποία χορηγήθηκαν φλαβανόλες, χρησιμοποιήθηκαν ροφήματα σοκολάτας, ως τρόφιμα-φορείς (Pase et al., 2013). Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χρησιμοποιήθηκαν δισκία με φλαβανόλες από κακάο (260 mg ή 510 mg ή 770 mg) (Sloan et al., 2021). Συνολικά, συμμετείχαν 211 άτομα 50-75 ετών και τα άτομα των ομάδων παρέμβασης λάμβαναν αυτά τα δισκία μία φορά την ημέρα, για 12 εβδομάδες. Ωστόσο, η παρέμβαση είχε όφελος μόνο σε μία δοκιμασία αξιολόγησης της μνήμης, στην οποία επωφελήθηκαν κυρίως τα άτομα με χαμηλότερη ποιότητα διαίτας.

Σε μία άλλη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, συμμετείχαν 28 άτομα άνω των 50 ετών με ήπια γνωσιακή έκπτωση ή σταθερή μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Bergland et al., 2019). Στην ομάδα παρέμβασης που έλαβε 160 mg/ημέρα ανθοκυανίνες, παρατηρήθηκε καλύτερη απόδοση στις δοκιμασίες της μνήμης και των επιτελικών λειτουργιών, σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό σκεύασμα.

Σε δύο διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, χορηγήθηκαν σκευάσματα με κουρκουμινοειδή. Στην πρώτη, στην οποία συμμετείχαν 27 άτομα 40-90 ετών κι είχε διάρκεια 12 μήνες, η ομάδα παρέμβασης έλαβε 3 κάψουλες/ημέρα, καθεμία από τις οποίες περιείχε κατά 88% κουρκουμινοειδή, ενώ τα υπόλοιπα συστατικά ήταν έκδοχα (Rainey-Smith et al., 2016). Μόνο στη μία δοκιμασία των γνωσιακών λειτουργιών βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, η οποία αποδόθηκε στο γεγονός ότι στην ομάδα παρέμβασης, δε σημειώθηκε έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας, όπως στην ομάδα ελέγχου. Στην άλλη κλινική δοκιμή, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες ήταν στο ηλικιακό εύρος 60-85 ετών, η ομάδα παρέμβασης έλαβε ένα σκεύασμα 400mg, 1 φορά την ημέρα, το οποίο περιείχε 80mg κουρκουμίνης, έκδοχα και μικρές ποσότητες άλλων κουρκουμινοειδών (Cox, Pipingas, & Scholey, 2015). Μετά από 1 και 3 ώρες από τη συμπληρωματική χορήγηση, παρατηρήθηκε βελτίωση της μνήμης εργασίας, στην ομάδα παρέμβασης. Μετά από 4 μήνες παρέμβασης, η ομάδα παρέμβασης βελτίωσε την απόδοση της σε μία από τις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας κατά 17%, ενώ η ομάδα που είχε λάβει εικονικό σκεύασμα είχε 3% βελτίωση.

Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκαν χλωρογενικά οξέα (Ochiai, Saitou, Suzukamo, Osaki, & Asada, 2019). Η κλινική δοκιμή είχε διασταυρούμενο σχεδιασμό και σ' αυτήν συμμετείχαν 34 άτομα 60-84 ετών με ήπια γνωσιακή έκπτωση. Τα άτομα διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στη μία ομάδα οι συμμετέχοντες/ουσες έλαβαν 553,6 mg χλωρογενικών οξέων σε 100 mL νερού 2 φορές την ημέρα και στην άλλη ομάδα, έλαβαν εικονικό σκεύασμα. Μετά τις 12 εβδομάδες, ακολούθησε ένας μήνας ως περίοδος έκπλυσης κι, ύστερα, οι συμμετέχοντες/ουσες της πρώτης ομάδας έλαβαν εικονικό σκεύασμα και οι συμμετέχοντες/ουσες που είχαν λάβει εικονικό σκεύασμα έλαβαν το συμπλήρωμα με τα χλωρογενικά οξέα, για 12 εβδομάδες αντίστοιχα. Βρέθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση χλωρογενικών οξέων είχε ευεργετική επίδραση στην προσοχή και στις επιτελικές λειτουργίες.

Από συστηματικές ανασκοπήσεις, στις οποίες συμπεριέλαβαν μελέτες με άτομα μέσης ηλικίας, έχει αναδειχθεί ο ευεργετικός ρόλος της διαιτητικής πρόσληψης των ισοφλαβονών (P. F. Cheng et al., 2015) και της κουρκουμίνης (Zhu, Mei, Zhang, Xie, & Lang, 2019) στις γνωσιακές λειτουργίες. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπογραμμίζεται ότι, πέραν από την ετερογένεια που παρουσιάζεται μεταξύ των μελετών λόγω των διαφορετικών μεθοδολογιών τους, είναι πιθανό ότι αυτή η ετερογένεια μεταξύ των μελετών οφείλεται στη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα των πολυφαινολών και στην ετερογένεια που παρουσιάζεται μεταξύ των ατόμων ως προς τη

σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος (Potì et al., 2019). Έτσι, ακόμα και οι ίδιες πολυφαινόλες μπορεί να έχουν διαφορετικές επιδράσεις μεταξύ των ατόμων, που εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του κάθε ατόμου.

Τα κύρια ανόργανα στοιχεία που έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες είναι: ο ψευδάργυρος, το σελήνιο και ο χαλκός (Scarmeas et al., 2018). Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος σε περισσότερα από 70 ένζυμα του μεταβολισμού των μακροθρεπτικών συστατικών και σε ένζυμα με αντιοξειδωτική δράση, ενώ έχει και αντιφλεγμονώδεις δράσεις (Jomona & Valko, 2011). Ο χαλκός είναι συμπαράγοντας σε αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η κυτοχρωμική οξειδάση c, η οξειδάση του ασκορβικού και η δισμουτάση του υπεροξειδίου. Επιπλέον, στις πλάκες β-αμυλοειδούς, έχουν ανιχνευθεί ψευδάργυρος και χαλκός και, τα τελευταία χρόνια, πιστεύεται ότι οι διαταραχές της ομοιόστασης αυτών των ανόργανων στοιχείων εμπλέκονται στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου Alzheimer (Bagheri, Squitti, Haertlé, Siotto, & Saboury, 2017). Όσο αφορά στο σελήνιο, τα σεληνοένζυμα υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης είναι σημαντικά ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά στους νευρώνες και στα νευρογλοιακά κύτταρα (Aaseth et al., 2016). Από μελέτες *in vitro*, έχει βρεθεί ότι, σε συνθήκες χαμηλών συγκεντρώσεων σεληνίου, αυξάνεται η έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, ενώ η αύξηση του σεληνίου αναστέλλει αυτά τα μονοπάτια στους νευρώνες (Savaskan et al., 2003). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η σεληνοπρωτεΐνη P (selenoprotein P, SEPP) που είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του κυκλοφορούντος σεληνίου, αναστέλλει τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς που επάγεται από τον χαλκό (Aaseth et al., 2016).

Σε συγχρονικές μελέτες, οι συμμετέχοντες/ουσες άνω των 60 ετών που είχαν χαμηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου, χαλκού (Gong, Song, & Gu, 2021), σεληνίου, (Berr, Balansard, Arnaud, Roussel, & Alperovitch, 2000), στο αίμα, είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας. Στη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), στην οποία εξέτασαν άτομα άνω των 60 ετών, οι συγκεντρώσεις σεληνίου και του ψευδαργύρου (Gong et al., 2021), στο αίμα, σχετίστηκαν με τη απόδοση σε δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας μόνο στους άντρες. Από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες μελέτες με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 55-60 ετών, τα επίπεδα σεληνίου (Cardoso et al., 2018; Perkins et al., 1999) και του ψευδαργύρου (Maylor et al., 2006), στο αίμα, δε σχετίσθηκαν με τη γνωσιακή απόδοση.

Στη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Zinc Effects on Nutrient/nutrient Interactions and Trends in Health and ageing (ZENITH), έλαβαν μέρος 387 άτομα ηλικίας 55-87 ετών κι η συμπληρωματική χορήγηση διήρκεσε 6 μήνες (Maylor et al., 2006). Οι συμμετέχοντες/ουσες διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, εκ των οποίων οι δύο ήταν ομάδες παρέμβασης και η τρίτη ομάδα ήταν ομάδα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες/ουσες των ομάδων παρέμβασης έλαβαν είτε 15 mg/ημέρα είτε 30 mg/ημέρα γλυκονικού ψευδαργύρου. Στους 3 μήνες, οι συμμετέχοντες/ουσες των δύο ομάδων παρέμβασης είχαν καλύτερες βαθμολογίες σε δύο δοκιμασίες αξιολόγησης της μνήμης εργασίας. Παρόλα αυτά, τα άτομα που έλαβαν το συμπλήρωμα χαμηλότερης δοσολογίας σημείωσαν μικρότερη βαθμολογία στη δοκιμασία αξιολόγησης της προσοχής. Στους 6 μήνες, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.

Σε άλλες προοπτικές μελέτη, αξιολογήθηκε η μακροπρόθεσμη επίδραση της πρόσληψης συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών συναρτήσει της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας ή της επίπτωσης ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer. Σε μία από αυτές, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 40 ετών, αναφέρθηκε ότι, μεταξύ των ατόμων λάμβαναν συμπληρώματα βιταμίνης C, μόνο τα άτομα που δεν έφεραν γονότυπο *APOE ε4* είχαν καλύτερη απόδοση, συνολικά και στη μνήμη, στην οπτικοχωρητική ικανότητα, στη γλώσσα (Chaudhari et al., 2016). Ωστόσο, άλλοι ερευνητές/τριες που εξέτασαν άτομα 48-67 ετών κατέληξαν στο ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών E, C, και καροτενοειδών δε σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή απόδοση (Peacock et al., 2000).

Πέρα από τις από τις κλινικές δοκιμές, στις οποίες έχει αξιολογηθεί η επίδραση του κάθε αντιοξειδωτικού ξεχωριστά, έχουν πραγματοποιηθεί παρεμβάσεις στις οποίες έχουν χορηγηθεί συμπληρώματα με συνδυασμούς αντιοξειδωτικών. Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, οι συμμετέχοντες/ουσες 60-75 ετών των 3 ομάδων παρέμβασης λάμβαναν 200 mg/ημέρα βιταμίνης E και 300 mg/ημέρα βιταμίνης C, σε συνδυασμό με β-καροτένιο σε διαφορετικές δοσολογίες για την κάθε ομάδα, 16,7 mg/ημέρα ή 8,4 mg/ημέρα ή 5,6 mg/ημέρα (Y. Li, Liu, Man, Li, & Zhou, 2015). Στους συμμετέχοντες/ουσες της τέταρτης ομάδας, χορηγήθηκαν ένα συμπλήρωμα με τις βιταμίνες E και C, ενώ τα άτομα της ομάδας ελέγχου έλαβαν 5 mg/ημέρα βιταμίνης E. Μετά τις 16 εβδομάδες παρέμβασης, βελτιώθηκε η γνωσιακή απόδοση των ηλικιωμένων, ιδιαίτερα στις ομάδες παρέμβασης με τις υψηλότερες δοσολογίες β-καροτενίου. Επιπλέον, βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα πεπτιδίων β-αμυλοειδούς, στο πλάσμα,

κι αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης (E₂). Στη μελέτη *Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants 2 (SU.VI.MAX 2)*, χορηγήθηκε είτε συμπλήρωμα με: 120 mg/ημέρα βιταμίνη C, 30 mg/ημέρα βιταμίνης E, 6 mg/ημέρα β-καροτενίου, 20 mg/ημέρα ψευδαργύρου και 100 μg/ημέρα σεληνίου είτε εικονικό σκεύασμα, σε 4417 άτομα 45-60 ετών για 2 χρόνια (Kesse-Guyot, Fezeu, et al., 2011). Μετά από 6 έτη από το τέλος της παρέμβασης, βρέθηκε βελτίωση μόνο της λεκτικής μνήμης, σε μη καπνιστές ή σε άτομα που είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C στον ορό, κατά την έναρξη της μελέτης. Σε μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η συμπληρωματική χορήγηση 300 mg/ημέρα βιταμίνης E και 400 mg/ημέρα βιταμίνης C, για 12 μήνες, σε άτομα 60-75 ετών με ήπια γνωσιακή έκπτωση, δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη γνωσιακή απόδοση, στους 6 και στους 12 μήνες (Naeini et al., 2014). Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη, στα άτομα της παρέμβασης, βελτιώθηκαν βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες. Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή *Age-Related Eye Disease Study*, συμμετείχαν 2166 άτομα 60-75 ετών που έλαβαν είτε 500mg/ημέρα βιταμίνης C, 400 IU/ημέρα βιταμίνης E και 15mg/ημέρα β-καροτενίου, είτε 80mg/ημέρα ψευδαργύρου με 2mg χαλκού ως οξειδίου του χαλκού, είτε συνδυασμό των δύο προηγούμενων συμπληρωμάτων, είτε εικονικό σκεύασμα, για 6,9 έτη (Yaffe, Clemons, McBee, & Lindblad, 2004). Συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν το εικονικό σκεύασμα, οι συμμετέχοντες/ουσες στις τρεις ομάδες παρέμβασης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις γνωσιακές λειτουργίες και στην πιθανότητα εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης. Παρόμοια, σε μία άλλη διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η χορήγηση 400 mg/ημέρα α-τοκοφερόλης, 500 mg/ημέρα βιταμίνης C και 12 mg/ημέρα β-καροτενίου, σε 205 εθελοντές 60-80 ετών για 12 μήνες, δεν είχε επιπρόσθετο όφελος στη γνωσιακή απόδοση, μετά από 12 μήνες (A. P. Smith et al., 1999). Επιπλέον, η χορήγηση 600 mg/ημέρα βιταμίνης E, 250 mg/ημέρα βιταμίνης C και 20 mg/ημέρα β-καροτενίου, για 5 έτη, σε 20536 άτομα 40-80 ετών, με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αποφρακτικής αρτηριακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη ή υπέρτασης, δεν είχε καμία επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Όσο αφορά στην επίπτωση άνοιας, στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι ερευνητές/τριες της μελέτης *Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium (PREADViSE)*, στην οποία χορηγήθηκαν είτε 400 IU/ημέρα βιταμίνης E είτε 200 μg/ημέρα σεληνίου είτε 400 IU/ημέρα βιταμίνης E με 200 μg/ημέρα σελήνιο, σε άντρες άνω των 60 ετών για ~5,5 έτη (Kryscio et al., 2017).

Σε συστηματικές σνασκοπήσεις, όσο αφορά στη συμπληρωματική χορήγηση αντιοξειδωτικών συστατικών για τη διατήρηση της γνωσιακής λειτουργίας (Rutjes et al., 2018; Suh et al., 2020) και τη μείωση της επίπτωσης των ανοϊκών συνδρόμων (McCleery et al., 2018), σε γνωσιακά υγιή άτομα άνω των 40 ετών, υπογραμμίζεται ότι τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές είναι μεικτά, ενώ οι ερευνητές/τριες συμφωνούν ότι αυτή η παρέμβαση μπορεί να μην έχει όφελος (McCleery et al., 2018; Suh et al., 2020) ή μπορεί να υπάρχει μικρό όφελος, ιδίως για τη βιταμίνη C και το β-καροτένιο (Rutjes et al., 2018).

1.4.2.2. Μακροθρεπτικά συστατικά

Όσο αφορά στα μακροθρεπτικά συστατικά της δίαιτας, λιγότερες επιδημιολογικές μελέτες στη βιβλιογραφία, έχουν εξετάσει το ρόλο των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, ανεξάρτητα από τα διαιτητικά πρότυπα, στη γνωσιακή λειτουργία ατόμων άνω των 40 ετών και στην επίπτωση της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και των ανοϊκών συνδρόμων. Οι περισσότερες από τις μελέτες έχουν εστιάσει στην πρόσληψη λιπιδίων της διατροφής.

Πρωτεΐνες:

Οι πρωτεΐνες αποτελούν απαραίτητο δομικό συστατικό για την ακεραιότητα των κυττάρων (Frausto, Forsyth, Keshavarzian, & Voigt, 2021). Ωστόσο, ερευνητικά δεδομένα από μελέτες σε ζωικά πρότυπα αναδεικνύουν ότι ο τύπος των πρωτεϊνών φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς η κατανάλωση πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης έχει φανεί ότι επάγει ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού, νευροφλεγμονή και γλοίωση (Petralla et al., 2021).

Σε μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη, οι ερευνητές/τριες εξέτασαν 3623 άτομα άνω των 60 ετών και δεν καταλήξαν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις όσο αφορά στην πρόσληψη πρωτεϊνών με την παρουσία ή τη σοβαρότητα των ελλειμμάτων μνήμης (Q. Liu et al., 2020). Στην προοπτική μελέτη των Shang et al. (2022), σε άτομα 60-75 ετών, η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών σχετίσθηκε με αυξημένη επίπτωση άνοιας, κατά 41%, ενώ η μέτρια πρόσληψη πρωτεϊνών ήταν προστατευτική. Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν άτομα 40-69 ετών, η διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, δε συσχετίσθηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης

ανοϊκών συνδρόμων, όπως της νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας (McKenzie, Harris, Peters, Webster, & Woodward, 2021).

Υδατάνθρακες και διαιτητικές ίνες:

Η πρόσληψη υδατανθράκων είναι σημαντική για την παροχή γλυκόζης στα νευρικά κύτταρα (Frausto et al., 2021). Από την άλλη πλευρά, από προκλινικές μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη πρόσληψη απλών σακχάρων επάγει ινσουλινοαντίσταση, νευροφλεγμονή, διαταραχές στη νευρογένεση (van der Borgh et al., 2011) και στην πλαστικότητα των συνάψεων (Frausto et al., 2021), ενώ μπορεί να συνεισφέρει στην εναπόθεση β-αμυλοειδούς (Luo et al., 2011). Όσο αφορά στην πρόσληψη διαιτητικών ινών, φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις, καθώς περιέχουν υδατάνθρακες που είναι προσβάσιμοι από το μικροβίωμα (microbiota-accessible carbohydrates, MACs) και δρουν ως πρεβιοτικά, επιδρώντας ευνοϊκά στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος κι, ακολούθως, προστατεύοντας έτσι από τη συστηματική φλεγμονή και τη νευροφλεγμονή (Shi et al., 2020).

Σε μία συγχρονική μελέτη με άτομα άνω των 60 ετών, τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας από υδατάνθρακες και απλά σάκχαρα είχαν 59% και 54%, αντίστοιχα, μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν ελλείμματα μνήμης (Q. Liu et al., 2020). Μάλιστα, αυτές οι σχέσεις ήταν δοσοεξαρτώμενες, όσο αφορά στη σοβαρότητα των ελλειμμάτων. Ωστόσο, ερευνητές/τριες μίας άλλης προοπτικής μελέτης με συμμετέχοντες/ουσες 40-69 ετών δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, όσο αφορά στην επίπτωση των ανοϊκών συνδρόμων, όπως της νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας (McKenzie et al., 2021).

Λιπίδια:

Όσο αφορά στα διαιτητικά λιπίδια, η πλειονότητα των ερευνητών/τριων έχει εστιάσει στους διάφορους τύπους λιπιδίων (Mett, 2021). Ανάλογα με το μήκος της υδρογοναθρακικής αλυσίδας τους, χωρίζονται σε βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (short chain fatty acids, SCFAs) (≤ 6 άτομα άνθρακα), μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα (medium chain fatty acids, MCFAs) (8-12 άτομα άνθρακα), μακράς αλύσου λιπαρά οξέα (long chain fatty acids, LCFAs) (14-18 άτομα άνθρακα) και πολύ μακράς αλύσου λιπαρά οξέα (very long chain fatty acids, VLCFAs) (≥ 20 άτομα άνθρακα). Με βάση τον αριθμό των διπλών δεσμών, τα λιπίδια διακρίνονται σε: ακόρεστα (saturated fatty

acids, SFAs), μονοακόρεστα (monounsaturated fatty acids, SFAs) και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (polyunsaturated fatty acids, SFAs). Επιπλέον, κατηγοριοποιούνται και με βάση τη θέση του διπλού δεσμού. Για παράδειγμα, στα ω -3 και στα ω -6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ο πρώτος διπλός δεσμός είναι μεταξύ του 3^{ου} και του 4^{ου} άνθρακα και μεταξύ του 6^{ου} και του 7^{ου} άνθρακα, αντίστοιχα, από το τελικό τους άκρο. Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα είναι το α -λινολενικό οξύ (ALA, 18:3 ω -3) και το λινολεϊκό οξύ (LA, 18:2 ω -6). Στον οργανισμό, από το λινολεϊκό οξύ σχηματίζονται αραχιδονικό οξύ (AA, 20:4 ω -6) και ω -6 λιπαρά οξέα με μακρύτερη υδρογονοαθρακική αλυσίδα, ενώ το α -λινολενικό οξύ επιμηκύνεται σε άλλα ω -3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, όπως το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (EPA, 20:5 ω -3) και σε δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA, 22:6 ω -3). Παρόλα αυτά, στη μετατροπή του λινολεϊκού οξέος σε AA και στη μετατροπή του α -λινολενικού οξέος σε EPA, συμμετέχουν τα ίδια ένζυμα (Djuricic & Calder, 2021). Επομένως, οι ρυθμοί σύνθεσης του AA και του EPA εξαρτώνται από τη διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων, δηλαδή του λινολεϊκού οξέος και του α -λινολενικού οξέος.

Περίπου το ~50% της ξηρής μάζας του εγκεφάλου αποτελείται από λιπίδια, τα οποία διαφέρουν ως προς το μήκος των υδρογονανθρακικών αλυσίδων τους και τον αριθμό των ακόρεστων δεσμών, καθορίζοντας έτσι τη ρευστότητα και την ακεραιότητα των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων (Mett, 2021). Τα πολυακόρεστα και τα μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έτσι, ενσωματώνονται στα φωσfolιπίδια των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, το αραχιδονικό οξύ (AA, 20:4 ω -6) και το DHA αποτελούν την πλειονότητα των λιπιδίων, στον εγκέφαλο. Ωστόσο, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, λόγω της παρουσίας των πολλαπλών διπλών δεσμών στις δομές τους, είναι στόχοι των ελευθέρων ριζών κι έτσι είναι πιο ευαίσθητα στην λιπιδική υπεροξείδωση (Mett, 2021). Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες ότι, σε άτομα με νόσο Alzheimer, οι συγκεντρώσεις EPA και DHA, στον εγκεφαλικό ιστό, στο πλάσμα και στον ορό, είναι μειωμένες, ενώ τα επίπεδα των προϊόντων οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι αυξημένα, στον εγκέφαλο. Επιπλέον, ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer, το γονίδιο της *APOE* ε4, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μεταφοράς της χοληστερόλης μεταξύ των περιφερικών ιστών και του εγκεφάλου (Morris & Tangney, 2014). Επομένως, ο μεταβολισμός της χοληστερόλης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer.

Πέρα από το δομικό τους ρόλο και το ρόλο τους στα καρδιομεταβολικά νοσήματα (Sacks et al., 2017; T. Zhang et al., 2020), τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων, στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Mett, 2021). Για παράδειγμα, αποτελούν ενεργειακά υποστρώματα και μόρια σηματοδότησης και επηρεάζουν τη μεταγραφή γονιδίων, τη νευροφλεγμονή και την απόπτωση. Υπάρχουν υποστηρικτικά ευρήματα από μελέτες σε ζωικά πρότυπα που δείχνουν ότι η χορήγηση DHA μειώνει τη λιποξειδική υπεροξειδωση και να αυξάνει τη δραστικότητα ενζύμων με αντιοξειδωτική δράση (Anramovic et al., 2012). Επιπλέον, το DHA και το EPA μπορεί να επηρεάζουν τη δραστικότητα ενζύμων που συμμετέχουν στα μονοπάτια παραγωγής του β-αμυλοειδούς, μειώνοντας την παραγωγή του (Grimm et al., 2011; Yang, Sheng, Sun, & Lee, 2011). Επιπλέον, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το DHA και το EPA, έχει δειχθεί ότι διεγείρουν τη φαγοκύτωση του β-αμυλοειδούς από τα νευρογλοιακά κύτταρα (Hjorth et al., 2013). Αντίστοιχα, σε προκλινικές μελέτες, τα ω-3 φαίνεται ότι μπορούν να ρυθμίζουν την πλαστικότητα των συνάψεων, για παράδειγμα η χορήγηση EPA έχει συσχετισθεί με αύξηση των επιπέδων του BDNF (T. Zhang et al., 2020). Αντίστοιχα, τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να μειώνουν τον σχηματισμό νευροϊνιδιακών σχηματισμών. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε ζωικά πρότυπα, ο αυξημένος λόγος ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων συνδέθηκε με την αύξηση της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς (Ordóñez-Gutiérrez, Fábrias, Casas, & Wandosell, 2021). Επιπλέον, τα ω-3 λιπαρά οξέα EPA και DHA έχουν αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις, αφού μειώνουν την παραγωγή εικοσανοειδών από AA και δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP, και τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-6, και τα μόρια προσκόλλησης (Djuricic & Calder, 2021). Επιπλέον, εμπλέκονται στη μείωση της ενεργοποίησης του NF-κΒ. Όσο αφορά στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, παρόμοια με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φαίνεται να μειώνουν την παραγωγή β-αμυλοειδούς, ενώ μετριάζουν τη φλεγμονή (T. Zhang et al., 2020).

Από την άλλη πλευρά, η υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και trans λιπαρών οξέων έχει συνδεθεί με αρνητικές επιδράσεις στην υγεία, όπως η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και ΣΔτ2 (T. Zhang et al., 2020). Υπάρχουν δεδομένα από προκλινικές μελέτες που δείχνουν ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, ιδίως αυτά με μακρές υδρογοναθρακικές αλυσίδες, μπορεί να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή και την κάθαρση του β-αμυλοειδούς, αυξάνοντας τα επίπεδά του κι επάγοντας οξειδωτικό στρες και την παραγωγή κυτοκινών, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α, κι επακόλουθη

νευροφλεγμονή. Παρόμοια, η ενσωμάτωση trans λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των κυττάρων έχει συσχετισθεί με αύξηση της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς.

Στη βιβλιογραφία, βρέθηκαν λίγες μελέτες που να εξετάζουν τη διαιτητική πρόσληψη ολικών λιπιδίων συναρτήσει της γνωσιακής απόδοσης. Ξεκινώντας από τις συγχρονικές μελέτες, σε μία από αυτές με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 60 ετών, βρέθηκε ότι όσο υψηλότερη συνεισφορά είχαν τα διαιτητικά λιπίδια στην ενεργειακή πρόσληψη, τόσο σοβαρότερα ήταν τα ελλείμματα μνήμης (Q. Liu et al., 2020), ενώ σε μία άλλη μελέτη στην οποία εξέτασαν άτομα άνω των 60 ετών η μεγαλύτερη πρόσληψη λιπιδίων σχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας (Sakurai, Shen, Shiraishi, Inamura, & Hisatsune, 2021). Σε μία προοπτική μελέτη, τα άτομα 60-85 ετών που είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη λιπιδίων από γάλα και προϊόντα επάλειψης, όπως βούτυρο, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, είχαν χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση και χαμηλότερη ψυχοκινητική ταχύτητα, ~21 έτη αργότερα, συγκριτικά με τα άτομα με τη χαμηλότερη πρόσληψη (Eskelinen et al., 2008). Παρόμοια, άλλοι ερευνητές/τριες κατέληξαν ότι τα άτομα 45-74 ετών με τη μεγαλύτερη πρόσληψη λιπιδίων, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, είχαν μικρότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης, ~20 χρόνια αργότερα (Y. W. Jiang et al., 2020). Στην ίδια μελέτη, όταν εξέτασαν τις διαιτητικές πηγές των λιπιδίων, αναδείχθηκε προστατευτική επίδραση της πρόσληψης λιπιδίων από τρόφιμα φυτικής προέλευσης.

Σε άλλες μελέτες, εξετάζεται ο ρόλος της πρόσληψης λιπιδίων στον κίνδυνο εμφάνισης νευρογνωσιακών διαταραχών. Στη συγχρονική μελέτη των Shang et al. (2022), οι οποίοι εξέτασαν άτομα 60-75 ετών, η μειωμένη πρόσληψη λιπιδίων σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας κατά 42%. Σε μία άλλη μελέτη, η διαιτητική πρόσληψη λιπιδίων, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, σχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Eskelinen et al., 2008), αλλά δε σχετίστηκε με την επίπτωση άνοιας ή νόσου Alzheimer (Laitinen et al., 2006). Παρόλα αυτά, οι ερευνητές/τριες της Rotterdam Study, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών, κατέληξαν σε θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης λιπιδίων (>36,6%) και της επίπτωσης άνοιας, 2,1 έτη αργότερα (Kalmijn et al., 1997), αλλά όχι μετά από 6 χρόνια (Engelhart et al., 2002a). Σε άλλες μελέτες, στις οποίες συμπεριέλαβαν άτομα μέσης ηλικίας, η πρόσληψη λιπιδίων δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Eskelinen et al., 2008) και την επίπτωση ανοϊκών συνδρόμων

(McKenzie et al., 2021), όπως η νόσος Alzheimer και η αγγειακή άνοια (Engelhart et al., 2002a; McKenzie et al., 2021).

Στις περισσότερες μελέτες, στη βιβλιογραφία, οι ερευνητές/τριες έχουν εξετάσει τους διάφορους τύπους διαιτητικών λιπιδίων, λόγω του ρόλου τους στη λειτουργία του εγκεφάλου και στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς των ανοϊκών συνδρόμων. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει μελετηθεί η πρόσληψη συγκεκριμένων λιπαρών οξέων, κυρίως του DHA, του EPA, των απαραίτητων λιπαρών οξέων, του ελαϊκού οξέος και ορισμένων κορεσμένων λιπαρών οξέων.

Υποστηρικτικά προς αυτήν την κατεύθυνση είναι τα αποτελέσματα των προοπτικών μελετών που εξέτασαν άτομα από τη μέση ενήλικη ζωή και έχουν συσχετίσει την υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων (Asghar Z. Naqvi et al., 2011) και πολυακόρεστων (Eskelinen et al., 2008) λιπαρών οξέων, με καλύτερη γνωσιακή απόδοση (Asghar Z. Naqvi et al., 2011) και με μεγαλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών, μελλοντικά (Eskelinen et al., 2008; Asghar Z. Naqvi et al., 2011). Παρόμοια, σε μία άλλη μελέτη με άτομα 45-74 ετών που είχαν αξιολογηθεί και οι γνωσιακές λειτουργίες κατά την έναρξη της μελέτης, βρέθηκαν αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των προσλήψεων μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών, με την πάροδο των χρόνων (Y. W. Jiang et al., 2020). Μάλιστα, βρέθηκε ότι, με την ισοθερμική αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ο κίνδυνος γνωσιακής έκπτωσης μειώθηκε ακόμη περισσότερο, φτάνοντας τα ποσοστά 23% και 18%, αντίστοιχα. Σ' άλλες μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν και άτομα μέσης ηλικίας, η πρόσληψη μονοακόρεστων (Eskelinen et al., 2008; Q. Liu et al., 2020) και των πολυακόρεστων (Eskelinen et al., 2008; Q. Liu et al., 2020; A. Z. Naqvi et al., 2011) λιπαρών οξέων δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Σε συγχρονικές μελέτες, στις οποίες συμπεριέλαβαν άτομα άνω των 50-60 ετών, η μεγαλύτερη πρόσληψη μονοακόρεστων σχετίστηκαν με καλύτερη γνωσιακή απόδοση (Sakurai et al., 2021) και μικρότερο επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Pearson et al., 2017). Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη, η μέτρια πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, σχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση ανοϊκών συνδρόμων, κατά 60%, ~21 έτη αργότερα, μόνο σε άτομα που έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο *APOE* ε4 (Laitinen et

al., 2006). Ωστόσο, άλλοι ερευνητές/τριες προοπτικών μελετών με συμμετέχοντες/ουσες μέσης ηλικίας που εξέτασαν την πρόσληψη μονοακόρεστων (Engelhart et al., 2002a; Eskelinen et al., 2008) και πολυακόρεστων (Engelhart et al., 2002a) λιπαρών οξέων δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Σε ορισμένες μελέτες, οι ερευνητές/τριες έχουν εξετάσει τα ω-3 και τα ω-6 λιπαρά οξέα. Σε προοπτικές μελέτες που συμπεριέλαβαν άτομα μέσης ηλικίας, κατά την έναρξη της μελέτης, οι υψηλές προσλήψεις ω-3 λιπαρών οξέων έχουν συνδεθεί με μειωμένη πιθανότητα απόκτησης υποκειμενικών ελλειμμάτων στις γνωσιακές λειτουργίες (Kesse-Guyot, Péneau, et al., 2011) και με βραδύτερο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης (A. C. J. Nooyens, van Gelder, Bueno-de-Mesquita, van Boxtel, & Verschuren, 2018). Ωστόσο, σ' άλλες μελέτες που εξετάστηκε ο ρόλος των ω-3 (Engelhart et al., 2002a; Kesse-Guyot, Péneau, et al., 2011) και των ω-6 (Engelhart et al., 2002a) λιπαρών οξέων, στην επίπτωση των ανοϊκών συνδρόμων, οι ερευνητές/τριες δεν κατάφεραν να βρουν στατιστικά σημαντικές σχέσεις με τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων.

Στη μελέτη Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX), τα άτομα με την υψηλότερη πρόσληψη EPA, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, είχαν λιγότερα υποκειμενικά ελλείμματα γνωσιακών λειτουργιών, 13 χρόνια αργότερα (Kesse-Guyot, Péneau, et al., 2011). Αντίθετα, σε μία άλλη προοπτική μελέτη που εξέτασαν άτομα 45-79 ετών, στην έναρξη της μελέτης, η διαιτητική πρόσληψη DHA και EPA δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης έκπτωσης (Y. W. Jiang et al., 2020)

Σε λιγότερες μελέτες στη βιβλιογραφία, έχει εξεταστεί η πρόσληψη συγκεκριμένων λιπαρών οξέων. Σε μία συγχρονική μελέτη, στην οποία συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες/ουσες άνω των 60 ετών, η πρόσληψη ελαϊκού οξέος συσχετίστηκε με καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας (Sakurai et al., 2021). Επιπλέον, παρότι σε άτομα άνω των 55 ετών, η διαιτητική πρόσληψη α-λινολενικού οξέος δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας, κατά τον επανέλεγχο ~2,1 αργότερα (Kalmijn et al., 1997), σε μία άλλη μελέτη η υψηλότερη πρόσληψη α-λινολενικού κατά τη μέση ενήλικη ζωή συσχετίστηκε με βραδύτερη γνωσιακή έκπτωση (A. C. J. Nooyens et al., 2018).

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα μελετών στις οποίες αξιολογήθηκαν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, κατά τη μέση

ενήλικη ζωή, έχει σχετισθεί με χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση συνολικά και σε συγκεκριμένες γνωσιακές λειτουργίες, όπως η προοπτική μνήμη, συγκριτικά με τη χαμηλότερη πρόσληψη, κατά τον επανέλεγχο (Eskelinen et al., 2008). Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι ερευνητές/τριες απέτυχαν να βρουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (Y. W. Jiang et al., 2020).

Στη συγχρονική ανάλυση μίας προοπτικής μελέτης, οι μεσήλικες που είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων από γάλα και προϊόντα επάλειψης, όπως το βούτυρο, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ήπια γνωσιακή έκπτωση (Eskelinen et al., 2008). Ακολούθως, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων από αυτά τα τρόφιμα, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, σχετίστηκε με 69% μεγαλύτερη πιθανότητα διάγνωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, ~21 έτη αργότερα. Σε μία άλλη δημοσίευση από την ίδια μελέτη, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και ανοϊκών συνδρόμων, όπως της νόσου Alzheimer, ενώ οι συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες για τα άτομα που έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο *APOE* ε4 (Laitinen et al., 2006). Επιπλέον, παρότι οι ερευνητές/τριες της Rotterdam Study δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας και νόσου Alzheimer, κατέληξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (>34 g/ημέρα) τριπλασίασε τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακής άνοιας, σε άτομα άνω των 55 ετών ~2,1 έτη αργότερα (Kalmijn et al., 1997). Σε άλλες παρόμοιες μελέτες, η διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας (Asghar Z. Naqvi et al., 2011), της νόσου Alzheimer και της αγγειακής άνοιας (Engelhart et al., 2002a).

Σε μία άλλη μελέτη στην οποία εξέτασαν άτομα από τη μέση ενήλικη ζωή, οι ερευνητές/τριες εξέτασαν την αναλογία των διαιτητικών λιπιδίων και βρήκαν ότι ο υψηλότερος λόγος πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι προστατευτικός για το ρυθμό έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών με την πάροδο των χρόνων (Eskelinen et al., 2008). Αντίθετα, δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για τη γνωσιακή απόδοση, τον επιπολασμό και την επίπτωση της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης.

Σε μία προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν και άτομα μέσης ηλικίας, όσο αφορά στην πρόσληψη trans λιπαρών οξέων συναρτήσε του κινδύνου εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, όπως της νόσου Alzheimer, οι ερευνητές/τριες δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα (Engelhart et al., 2002a). Στην ίδια προοπτική μελέτη, η αυξημένη πρόσληψη

χοληστερόλης (>254,5 g/ημέρα) σχετίσθηκε με 30% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer, 2,1 έτη αργότερα (Engelhart et al., 2002a). Παρόλα αυτά, σε άλλες μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα άνω των 55-60 ετών κατά την έναρξη της μελέτης, η διαιτητική πρόσληψη δε σχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά με την επίπτωση άνοιας (Engelhart et al., 2002a; Kalmijn et al., 1997; Asghar Z. Naqvi et al., 2011).

Σε μία συγχρονική μελέτη, στην οποία συττειχάν άτομα ηλικίας 50-80 ετών, μελετήθηκε η επίδραση της λήψης συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων, στις γνωσιακές λειτουργίες, αλλά οι ερευνητές/τριες δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Wade, Tregoweth, et al., 2020)

Στη βιβλιογραφία, έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές, στις οποίες έχουν χορηγήσει ω-3 λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα, έχουν χορηγηθεί: ιχθυέλαιο με 2,2 g/ημέρα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Witte et al., 2014), ιχθυέλαιο με 2,2 g/ημέρα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με 1320 mg/ημέρα EPA και 880 mg/ημέρα DHA (Külzow et al., 2016), ιχθυέλαιο με 2,2 g/ημέρα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με 400 mg/ημέρα EPA και 500 mg/ημέρα DHA (Bo et al., 2017), 430 g/ημέρα DHA με 150 g/ημέρα EPA (L. K. Lee, Shahar, Chin, & Yusoff, 2013) και 900 mg/ημέρα DHA (Yurko-Mauro et al., 2010). Στις μελέτες αυτές, συμμετείχαν 30-485 άτομα από την ηλικία των 50-60 ετών και η διάρκεια των παρεμβάσεων ήταν από 24 εβδομάδες έως 12 μήνες. Σε μία από αυτές, συμμετείχαν μόνο γυναίκες (Witte et al., 2014) και πέντε από αυτές διεξήχθησαν σε άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση (Bo et al., 2017; L. K. Lee et al., 2013). Σε μελέτες που συμμετείχαν γνωσιακά υγιή άτομα, η παρέμβαση είχε πρόσθετο όφελος στην απόδοση σε συγκεκριμένες πτυχές των γνωσιακών λειτουργιών, όπως οι επιτελικές λειτουργίες (Witte et al., 2014) και η μνήμη (Külzow et al., 2016; Yurko-Mauro et al., 2010). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, η παρέμβαση δεν είχε επίδραση στις γνωσιακές λειτουργίες (Geleijnse, Giltay, & Kromhout, 2012). Μεταξύ των μελετών που έγινε παρέμβαση σε άτομα με ήπιας γνωσιακή έκπτωση, βρέθηκε ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να βελτιώσει τις γνωσιακές λειτουργίες (Bo et al., 2017; L. K. Lee et al., 2013).

1.4.2.3. Ομάδες τροφίμων

Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, όπως τα ψάρια και τα θαλασσινά, τα λαχανικά και τα φρούτα, το τσάι και ο καφές, το ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί, και τα αλκοολούχα ποτά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κόκκινο και το λευκό κρέας, τα αυγά, τα όσπρια και τα δημητριακά.

Ψάρια και θαλασσινά:

Τα ψάρια και τα θαλασσινά έχουν συσχετισθεί με τη γνωσιακή λειτουργία και τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, λόγω της μεγάλης περιεκτικότητάς τους σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το DHA.

Οι ερευνητές/τριες μίας συγχρονικής μελέτης, στην οποία συμμετείχαν άτομα 40-69 ετών, κατέληξαν ότι τα άτομα με υψηλότερη κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών τείνουν να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση (Hersomali & Groeger, 2021). Υποστηρικτικά είναι τα ευρήματα μίας προοπτικής μελέτης στην οποία η αυξημένη κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, συσχετίσθηκε με μικρότερη πιθανότητα ύπαρξης υποκειμενικών ελλειμμάτων στις γνωσιακές λειτουργίες, μακροπρόθεσμα (Kesse-Guyot, Réneau, et al., 2011). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες μέσης ηλικίας, η αυξημένη κατανάλωση ψαριών δε σχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή απόδοση, συγχρονικά και προοπτικά (Eskelinen et al., 2008).

Σε μία συγχρονική μελέτη που εξέτασαν άτομα άνω των 60 ετών, βρέθηκε ότι τα άτομα με τη μεγαλύτερη κατανάλωση θαλασσινών είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν ήπια γνωσιακή έκπτωση (Zhao et al., 2015). Αντίστοιχα, υπάρχουν ευρήματα από μία προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών, που υποστηρίζουν ότι η συχνή κατανάλωση ψαριών έχει προστατευτική επίδραση έναντι των ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer (Kalmijn et al., 1997). Στη βιβλιογραφία, άλλοι ερευνητές/τριες έχουν καταλήξει στην ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ψαριών, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, μόνο για τα άτομα που φέρουν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο *APOE* ε4 (Eskelinen et al., 2008). Σε αντίθεση με τα παραπάνω, στη μελέτη των Takeuchi and Kawashima (2021), η μέτρια (1,5 φορές/εβδομάδα) προς υψηλή κατανάλωση (2-3,4 φορές/εβδομάδα) ψαριών, κατά τη μέση ηλικία, σχετίσθηκε με μικρή μείωση του κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Σ' άλλες μελέτες στις

οποίες συμμετείχαν άτομα ηλικίας άνω των 43-55 ετών, η κατανάλωση ψαριών ή θαλασσινών δεν σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων (Devore et al., 2009; A. C. J. Nooyens et al., 2018).

Λαχανικά και φρούτα:

Τα λαχανικά και τα φρούτα έχουν συνδεθεί με τις γνωσιακές λειτουργίες και τον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης, καθώς αποτελούν καλές πηγές αντιοξειδωτικών συστατικών, όπως βιταμίνη E, C, καροτενοειδή και φλαβονοειδή, κι είναι πλούσια σε διαιτητικές ίνες (Jideani et al., 2021).

Ορισμένοι ερευνητές/τριες έχουν εξετάσει τα λαχανικά και τα φρούτα, ως μία κατηγορία. Σε μία συγχρονική μελέτη, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες είχαν ηλικία 43-102 ετών, τα άτομα με τη μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (≥ 350 g/ημέρα, ≥ 4 φορές/ημέρα) είχαν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, συγκριτικά με τα άτομα που κατανάλωναν το πολύ μία μερίδα φρούτων και λαχανικών έως 100 g/ημέρα, το πολύ μία φορά την ημέρα (Polidori et al., 2009). Αντίθετα, άλλοι ερευνητές/τριες που εξέτασαν άτομα 55-75 ετών δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντική σχέση, όσο αφορά στη γνωσιακή απόδοση (L. Yuan et al., 2014). Ωστόσο, και στις δύο μελέτες, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων αντιοξειδωτικών και χαμηλότερα επίπεδα βιοδεικτών οξειδωτικού στρες (Polidori et al., 2009; L. Yuan et al., 2014).

Η πλειονότητα των ερευνητών/τριων εξέτασε τα λαχανικά και τα φρούτα αξιολογήθηκαν ως ξεχωριστές κατηγορίες τροφίμων. Σε μελέτες που συμπεριέλαβαν άτομα και μέσης ηλικίας, η καθημερινή κατανάλωση φρούτων (Agarwal et al., 2019; Gehlich et al., 2019; Q. Huang et al., 2021; A. C. Nooyens et al., 2011; Takeuchi & Kawashima, 2021) και λαχανικών (Gehlich et al., 2019; Q. Huang et al., 2021; W. Li, Sun, Yue, Li, & Xiao, 2019; A. C. Nooyens et al., 2011; Takeuchi & Kawashima, 2021) έχουν συνδεθεί με καλύτερη γνωσιακή απόδοση (Gehlich et al., 2019; Q. Huang et al., 2021; W. Li et al., 2019; A. C. Nooyens et al., 2011) και με μικρότερο κίνδυνο έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών (A. C. Nooyens et al., 2011) κι εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης (W. Li et al., 2019) και ανοϊκών συνδρόμων (Takeuchi & Kawashima, 2021), όπως της νόσου Alzheimer (Agarwal et al., 2019). Επιπλέον, σε μία προοπτική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άτομα 40-75 ετών, κατά την έναρξη της μελέτης, η κατανάλωση λαχανικών,

φρούτων και χυμών φρούτων σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο υποκειμενικών γνωσιακών ελλειμμάτων (C. Yuan et al., 2019). Αντίστοιχα, στη μελέτη Rush Memory and Aging Project με εθελοντές/τριες 58-98 ετών, βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση φράουλας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer, κατά 23% (Agarwal et al., 2019).

Παρόλα αυτά, σε ορισμένες περιπτώσεις, αναδεικνύεται η ισχυρότερη προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης λαχανικών, σε σύγκριση με την κατανάλωση φρούτων, σε άτομα άνω των 40-50 ετών (A. C. Nooyens et al., 2011; C. Yuan et al., 2019). Σε μία συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 60 ετών, μόνο η συχνότερη κατανάλωση λαχανικών, κι όχι των φρούτων, σχετίστηκε με καλύτερη γνωσιακή απόδοση και μικρότερη πιθανότητα ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Zhao et al., 2015). Σε προοπτικές μελέτες με συμμετέχοντες/ουσες 58-98 ετών, η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε με μικρότερο ρυθμό έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών (Morris et al., 2018). Μάλιστα, σε ορισμένες μελέτες που συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες άνω των 55-58 ετών, αναδεικνύεται ευεργετική επίδραση, κυρίως, για τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα οποία είναι πλούσια σε καροτενοειδή, βιταμίνες E και C, ω-3 λιπαρά οξέα και φυλλικό οξύ (W. Li et al., 2019; Morris et al., 2018).

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, συμμετείχαν 37 άτομα ηλικίας 60-75 ετών, οι οποίοι έλαβαν, είτε 12 g/ημέρα λυοφιλιωμένες φράουλες είτε 48 g/ημέρα φρέσκες φράουλες, είτε ένα εικονικό σκεύασμα, για 90 ημέρες (Miller, Thangthaeng, Rutledge, Scott, & Shukitt-Hale, 2021). Στο τέλος της παρέμβασης, τα άτομα που είχαν καλύτερες βαθμολογίες στον οπτικοχωρητικό προσανατολισμό και στη δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων, σε σχέση ελέγχου.

Ελαιόλαδο και ξηροί καρποί:

Κοινά χαρακτηριστικά αυτών των τροφίμων είναι η υψηλή περιεκτικότητά τους σε ακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου και σε αντιοξειδωτικά συστατικά. Το ελαιόλαδο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως ελαϊκό οξύ, και περιέχει ω-3 λιπαρά οξέα κι αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως βιταμίνη E, φαινολικές αλκοόλες (τυροσόλη και υδροξυτυροσόλη), φαινολικά οξέα (καφεϊκό οξύ, κουμαρικό οξύ, υδροξυβενζοϊκό οξύ, γαλλικό οξύ), λιγνάνες (πινορεσινόλη και ακετοξυπινορεσινόλη), φλαβόνες (απιγενίνη και λουτεολίνη), καθώς και σεκοιριδοειδή, όπως η ελαιοευρωπαϊνή και η ελαιοκανθάλη (Millman et al., 2021;

Omar, 2019; Tsoiaki et al., 2020). Αντίστοιχα, οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα, πολυφαινόλες και βιταμίνη E (Barbour, Howe, Buckley, Bryan, & Coates, 2014).

Ξεκινώντας με το ελαιόλαδο, σε μία συγχρονική μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες, η κατανάλωση ελαιόλαδου και παρθένου ελαιόλαδου σχετίσθηκαν με καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της άμεσης και της καθυστερημένης λεκτικής μνήμης, αντίστοιχα (Cinta Valls-Pedret et al., 2012).

Όσο αφορά στους ξηρούς καρπούς, σε μία προοπτική μελέτη η κατανάλωση ξηρών καρπών, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, σχετίσθηκε με μικρότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης (A. C. Nooyens et al., 2011). Επιπλέον, σε άλλες προοπτικές μελέτες στις οποίες εξετάστηκαν άτομα άνω των 45-55 ετών, βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση ξηρών καρπών, κατά την έναρξη της μελέτης, αυξάνει τη γνωσιακή απόδοση (M. Li & Shi, 2019) και μειώνει τον κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης (Y. W. Jiang, Sheng, Feng, Pan, & Koh, 2021). Επιπλέον, η κατανάλωση καρυδιών σχετίσθηκε με καλύτερη βαθμολογία στη δοκιμασία αξιολόγησης της μνήμης εργασίας, μεταξύ ατόμων 55-80 ετών (Cinta Valls-Pedret et al., 2012). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με συμμετέχοντες άνω των 60 ετών, η κατανάλωση ξηρών καρπών δεν έχει συσχετισθεί στατιστικά σημαντικά με τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Zhao et al., 2015).

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, οι συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας 63-79 ετών χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα κατανάλωνε 30-60 g/ημέρα καρυδιών, ενώ η άλλη ομάδα απείχε από την κατανάλωση καρυδιών, για τα 2 έτη που διήρκεσε η μελέτη (Sala-Vila et al., 2020). Ωστόσο, η συμπληρωματική χορήγηση καρυδιών δεν είχε επίδραση στη γνωσιακή λειτουργία. Παρόμοια, σε μία άλλη παρέμβαση διάρκειας 12 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν άτομα 50-80 ετών, η μία ομάδα παρέμβασης αμύγδαλα, αλλά δεν υπήρξε διαφορά στη γνωσιακή απόδοση (Coates et al., 2020).

Τσάι και καφές:

Ο καφές και το τσάι είναι οι σημαντικότερες πηγές καφεΐνης, η οποία έχει αντιοξειδωτική δράση, και είναι πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως η γαλλική επιγαλοκατεχίνη (Panza et al., 2015). Τα τελευταία χρόνια, αναγνωρίζεται ο ρόλος της L-θεανίνης, ενός μη πρωτεϊνικού αμινοξέος στο τσάι (Kakuda, 2002).

Μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών διακρίνεται ο ρόλος του του καφέ ή του τσαγιού ή της καφεΐνης. Σε συγχρονικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα άνω των 50-55 ετών, η κατανάλωση καφέ σχετίσθηκε με καλύτερη γνωσιακή απόδοση και καλύτερες βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών (Marilyn Johnson-Kozlow, Donna Kritz-Silverstein, Elizabeth Barrett-Connor, & Deborah Morton, 2002; Paz-Graniel et al., 2021), όπως της καθυστερημένης λεκτικής μνήμης (Cinta Valls-Pedret et al., 2012). Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές/τριες που εξέτασαν άτομα ηλικίας $59,3 \pm 7,2$ ετών, κατά την έναρξη της μελέτης, κατέληξαν στα αντίθετα αποτελέσματα, για τον καφέ (Araújo et al., 2016). Σε προοπτικές μελέτες που συμμετείχαν και άτομα μέσης ηλικίας, ο καφές (Dong, Li, Sun, Li, & Zhang, 2020)} ή το τσάι (Eskelinen, Ngandu, Tuomilehto, Soininen, & Kivipelto, 2009; Ng, Feng, Niti, Kua, & Yap, 2008; Noguchi-Shinohara et al., 2014; Shirai et al., 2020; H. Xu et al., 2018) ή η καφεΐνη (Dong et al., 2020) φαίνεται να δρουν ευεργετικά έναντι της έκπτωσης της γνωσιακής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας (Ng et al., 2008; Noguchi-Shinohara et al., 2014) και της επίπτωσης της γνωσιακής έκπτωσης (Dong et al., 2020; H. Xu et al., 2018) κι των ανοϊκών συνδρόμων (Eskelinen et al., 2009). Σε ορισμένες από αυτές τις μελέτες, η σχέση μοιάζει να είναι δόσοεξαρτώμενη σχήματος J (Dong et al., 2020; Eskelinen et al., 2009). Πρόσθετα, σε κάποιες μελέτες με συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας άνω των 60 ετών, αναφέρθηκε το ευεργετικό όφελος μόνο του πράσινου τσαγιού (Noguchi-Shinohara et al., 2014; Shirai et al., 2020; H. Xu et al., 2018). Επιπλέον, σε κάποιες παρόμοιες μελέτες, αναφέρονται οφέλη μόνο για τις γυναίκες άνω των 50 ετών (M. Johnson-Kozlow, D. Kritz-Silverstein, E. Barrett-Connor, & D. Morton, 2002), ενώ σε άλλες περιπτώσεις, δε διατυπώνεται στατιστική σημαντικότητα για την επίδραση του καφέ ή του τσαγιού στις εκβάσεις (Beydoun et al., 2014; M. Johnson-Kozlow et al., 2002; Mirza et al., 2014).

Αλκοολούχα ποτά:

Από τη μία πλευρά, η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας (alcohol-related dementia, ARD) (C. Cheng et al., 2017). Η χρόνια έκθεση σε αλκοόλ έχει άμεσες τοξικές επιδράσεις, οδηγώντας σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές, σε οξειδωτικό στρες και διαταραχή στη νευρογένεση. Επιπλέον, η έλλειψη θειαμίνης μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, που χαρακτηρίζεται από οφθαλμοπληγία, αταξία και ψυχικές διαταραχές. Από την άλλη πλευρά, στη βιβλιογραφία,

έχει διατυπωθεί ότι η μικρή προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, που αντιστοιχεί σε ως ≤ 1 ποτά/ημέρα για τις γυναίκες και 1-2 ποτά/ημέρα για τους άνδρες, είναι πιθανό να έχει ευεργετική δράση σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Scarmeas et al., 2018).

Σε προοπτικές μελέτες με συμμετέχοντες άνω των 45-60 ετών, έχει βρεθεί ότι η χαμηλή προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει προστατευτική δράση έναντι της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών (Gross et al., 2011; Yan et al., 2021) και της επίπτωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Anttila et al., 2004; G. Xu et al., 2009; Yan et al., 2021) και την εξέλιξή της σε άνοια (Reijs et al., 2017; G. Xu et al., 2009; Yan et al., 2021), καθώς και με τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων, όπως της νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας (Ruitenberg et al., 2002). Σε μία μελέτη σε άτομα μέσης ηλικίας, διατυπώθηκε ότι η παρουσία του γονότυπου *APOE* ε4 μπορεί να τροποποιεί τις σχέσεις (Anttila et al., 2004). Συγκεκριμένα, οι φορείς του *APOE* ε4 που κατανάλωναν πολύ αλκοόλ, κατά τη μέση ηλικία, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.

Γαλακτοκομικά προϊόντα:

Σε συγχρονικές μελέτες που εξέτασαν άτομα άνω των 55-60 ετών, οι συμμετέχοντες/ουσες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση γαλακτοκομικών πλούσιων σε λιπαρά είχαν μεγαλύτερη γνωσιακή απόδοση (L. Lee et al., 2001; A. Rahman, Sawyer Baker, Allman, & Zamrini, 2007). Άλλοι ερευνητές/τριες εξέτασαν συμμετέχοντες/ουσες άνω των 55 ετών και κατέληξαν ότι τα άτομα με υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν αμνησιακού τύπου ήπια γνωσιακή έκπτωση, ενώ αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε για τη μη αμνησιακού τύπου ήπια γνωσιακή έκπτωση (Q. Huang et al., 2021). Παρόμοια, σε μία άλλη μελέτη, η κατανάλωση γαλακτοκομικών, κατά τη μέση ενήλικη ζωή, ήταν προστατευτική έναντι της γνωσιακής έκπτωσης (Talaie, Feng, Yuan, Pan, & Koh, 2020). Παρόλα αυτά, από προοπτικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα άνω των 55-60 ετών, φαίνεται ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (M. Ozawa et al., 2014), όπως του τυριού (A. Rahman et al., 2007), συσχετίστηκαν με μικρότερο επιπολασμό γνωσιακής έκπτωσης (A. Rahman et al., 2007) και μικρότερη επίπτωση ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer και η αγγειακή άνοια (M. Ozawa et al., 2014). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος άτομα ηλικίας 40-69 ετών, η μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών ήταν ευεργετική για τη γνωσιακή απόδοση (Hepsomali & Groeger, 2021).

Σε μία προοπτική μελέτη, η κατανάλωση γάλακτος κατά τη μέση ενήλικη ζωή παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τη λεκτική μνήμη, αλλά η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών δε συσχετίστηκε με τη γνωσιακή απόδοση (Kesse-Guyot et al., 2016). Στη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), βρέθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν >1 ποτήρι γάλα/ημέρα, κατά τη μέση ηλικία, είχαν γρηγορότερο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης 20 χρόνια αργότερα (Petruski-Ivleva et al., 2017). Οι ερευνητές/τριες αιτιολόγησαν αυτήν τη σχέση στην υψηλή περιεκτικότητά του γάλακτος σε λακτόζη.

Κρέας, αυγά, όσπρια και δημητριακά:

Τα δεδομένα για το ρόλο γι' αυτές τις ομάδες τροφίμων προέρχονται, κυρίως, από μελέτες που αξιολόγησαν τη διαιτητική πρόσληψη κατά ομάδες τροφίμων.

Σε μία προοπτική μελέτη, βρέθηκε ότι η μέτρια κατανάλωση κρέατος (3-4 φορές/εβδομάδα), κατά τη μέση ηλικία, μειώνει την επίπτωση άνοιας (Takeuchi & Kawashima, 2021). Άλλοι ερευνητές/τριες εξέτασαν ξεχωριστά τα διάφορα είδη κρέατος. Συγκεκριμένα σε μία συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν άτομα άνω των 55 ετών, οι συμμετέχοντες/ουσες με την υψηλότερη κατανάλωση χοιρινού και πουλερικών είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, συνολικά και σε συγκεκριμένες γνωσιακές λειτουργίες, και μικρότερη πιθανότητα να έχουν διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Q. Huang et al., 2021). Αντίθετα, οι συμμετέχοντες/ουσες με μέτρια κατανάλωση μοσχαριού και αμνοεριφίων είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν αμνησιακού τύπου ήπια γνωσιακή έκπτωση, ενώ αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε για τη μη αμνησιακού τύπου ήπια γνωσιακή έκπτωση. Σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος ~500000 άτομα 40-69 ετών, οι ερευνητές/τριες διατύπωσαν ότι, για κάθε 25 g/ημέρα αύξηση της κατανάλωσης επεξεργασμένου κρέατος, ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας και νόσου Alzheimer αυξήθηκε κατά 44% και 52%, αντίστοιχα (Hersomali & Groeger, 2021). Αντίθετα, η αύξηση κατά 50 g/ημέρα του μη επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος σχετίστηκε με μειωμένη επίπτωση άνοιας και νόσου Alzheimer, κατά 19% και 30%, αντίστοιχα, ενώ η κατανάλωση πουλερικών δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά. Αντίστοιχα, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για την αγγειακή άνοια. Επιπλέον, και σε άλλες από αυτές τις μελέτες με άτομα μέσης ηλικίας δε συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά η κατανάλωση κρέατος (Zhao et al., 2015), κόκκινου ή

λευκού (Takeuchi & Kawashima, 2021) με την επίπτωση άνοιας (Takeuchi & Kawashima, 2021; Zhao et al., 2015).

Προχωρώντας στα αυγά, σε μία συγχρονική μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 55 ετών, η υψηλότερη κατανάλωση αυγών σχετίσθηκε με χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση (Q. Huang et al., 2021). Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές/τριες που εξέτασαν άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών διαπίστωσαν ότι τα άτομα με τη μεγαλύτερη κατανάλωση αυγών είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν ήπια γνωσιακή έκπτωση (Zhao et al., 2015).

Σε μία συγχρονική μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας άνω των 55 ετών, η υψηλότερη κατανάλωση σιτηρών σχετίσθηκε με χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση (Q. Huang et al., 2021). Από την άλλη πλευρά, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα άτομα με την υψηλότερη κατανάλωση ρυζιού είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, συνολικά και σε συγκεκριμένες γνωσιακές λειτουργίες και μικρότερη πιθανότητα να έχουν διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης. Αντίστοιχα, άλλοι ερευνητές/τριες μίας προοπτικής μελέτης που εξέτασαν άτομα μέσης ηλικίας, κατά την έναρξη της μελέτης, κατέληξαν στο ότι η αυξημένη κατανάλωση ψωμιού (≥ 16 φέτες/ημέρα) συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, ανεξάρτητα με το αν ήταν λευκό ή ολικής άλεσης (Takeuchi & Kawashima, 2021). Στην ίδια μελέτη, τα δημητριακά δε σχετίσθηκαν στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.

Όσο αφορά στην κατανάλωση οσπρίων, σε μία συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν εθελοντές/ριες ηλικίας άνω των 55 ετών, τα άτομα με την υψηλότερη κατανάλωση οσπρίων είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, συνολικά και σε συγκεκριμένες γνωσιακές λειτουργίες, και μικρότερη πιθανότητα να έχουν διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Q. Huang et al., 2021). Σε μία άλλη μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας 60-81 ετών, οι ερευνητές/τριες διαπίστωσαν ότι η κατανάλωση φασολιών σόγιας ή προϊόντων σόγιας, όπως το τόφου, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης (Nakamoto et al., 2018). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη με συμμετέχοντες/ουσες μέσης ηλικίας, κατά την έναρξη της μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης οσπρίων και της αλλαγής της γνωσιακής απόδοσης ή του κινδύνου εμφάνισης άνοιας (Takeuchi & Kawashima, 2021).

1.4.2.4. Διαιτητικά πρότυπα

Μέχρι πρόσφατα, το ενδιαφέρον των επιστημών κέντριζαν τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά και τα τρόφιμα (Y. Gu & Scarmeas, 2011; van de Rest et al., 2015). Στην πραγματικότητα, όμως, τα θρεπτικά συστατικά δεν καταναλώνονται μεμονωμένα, αλλά σε τρόφιμα. Στο περιβάλλον των τροφίμων, τα διάφορα θρεπτικά συστατικά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, εμφανίζοντας συνέργεια. Αντίστοιχα, τα τρόφιμα καταναλώνονται σε διαφορετικές ποσότητες και με διαφορετική συχνότητα. Επομένως, τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν κερδίζει τα διαιτητικά πρότυπα, τα οποία αναπαριστούν τις περίπλοκες αλληλεπιδράσεις και τα συσσωρευτικά αποτελέσματα της διατροφικής πρόσληψης.

Με βάση τη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στην εκάστοτε μελέτη, τα διατροφικά πρότυπα διακρίνονται: στην *a priori* προσέγγιση, στην οποία χρησιμοποιούνται διατροφικοί δείκτες, και στην *a posteriori* προσέγγιση, στην οποία χρησιμοποιούνται μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης, ώστε να αναδειχθεί το διατροφικό πρότυπο από τα υπάρχοντα δεδομένα που προκύπτουν από την εκάστοτε μελέτη (Allès et al., 2012). Όσο αφορά στην πρώτη προσέγγιση, οι διατροφικοί δείκτες εκφράζουν το βαθμό προσκόλλησης σε διατροφικές συστάσεις σχετικές με την υγεία ή σε ένα διαιτητικό πρότυπο που έχει προκύψει από τις διαιτητικές συνήθειες πληθυσμών, όπως αυτό της Μεσογειακής Δίαιτας (T. Zhang et al., 2020).

Μεσογειακή Δίαιτα:

Η πρώτη αναφορά για τα οφέλη της Μεσογειακής Δίαιτας στην υγεία έγινε κατά τη δεκαετία του 1950-1960, στη Μελέτη των Επτά Χωρών, στην οποία παρατηρήθηκε ότι η θνησιμότητα από κάθε αιτία και λόγω στεφανιαίας νόσου ήταν χαμηλότερη στις κοορτές των χωρών της Μεσογείου, συγκριτικά με τις χώρες της βόρειας Ευρώπης, γεγονός που αποδόθηκε στην υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων από το ελαιόλαδο, το οποίο είναι πλούσιο σε ελαϊκό οξύ κι ήταν το κύριο χαρακτηριστικό των διαιτητικών συνηθειών αυτών των λαών (Ancel Keys et al., 1986). Έκτοτε, στη νεότερη βιβλιογραφία, έχει αναγνωρισθεί ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής Δίαιτας στην πρόληψη των χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο καρκίνος, αλλά και στη μείωση τη θνησιμότητας (Morze et al., 2021; Sofi, Macchi, Abbate, Gensini, & Casini, 2014; Tang, Wang, Qin, & Dong, 2021). Επομένως, το ενδιαφέρον των ερευνητών/τριων έχει στραφεί στο ρόλο της

Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία και στην πρόληψη των ανοϊκών συνδρόμων, κυρίως της νόσου Alzheimer.

Οι σημερινές συστάσεις για την υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας εστιάζουν στο παραδοσιακό διαιτητικό πρότυπο των λαών της Μεσογείου (Siervo, Shannon, Llewellyn, Stephan, & Fontana, 2021). Αυτό το διατροφικό πρότυπο είναι βασισμένο σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, ενώ τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης καταναλώνονται σε πιο περιορισμένο βαθμό (A Keys, 1995; Willett et al., 1995). Πέρα από το ελαιόλαδο που αποτελεί την κύρια πηγή διαιτητικών λιπιδίων, η παραδοσιακή Μεσογειακή δίαιτα περιλαμβάνει αφθονία φρέσκων, εποχιακών λαχανικών και φρούτων, ψωμί, δημητριακά, όσπρια, ξηρούς καρπούς και σπόρους, καθώς και μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων, κυρίως ως τυρί και γιαούρτι, μικρές έως μέτριες ποσότητες ψαριών και πουλερικών και μικρές ποσότητες κόκκινου κρέατος και μέτρια κατανάλωση κρασιού, το οποίο καταναλώνεται συνοδευτικά με τα γεύματα. Πέρα από τις διατροφικές συνιστώσες της, η Μεσογειακή Δίαιτα αντανakλά έναν τρόπο ζωής που συνδέεται με ευρύτερες κοινωνικο-πολιτισμικούς διαστάσεις, όπως η λιτότητα, η εποχικότητα των συστατικών, οι κοινωνικές πτυχές των γευμάτων, η φυσική δραστηριότητα και τα πρότυπα ύπνου (Siervo et al., 2021; Yannakoulia, Kontogianni, & Scarmeas, 2015).

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία και τον κίνδυνο εμφάνισης ανοϊκών συνδρόμων. Αυτό το διαιτητικό πρότυπο περιέχει τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά, τα οποία μεμονωμένα έχουν σχετισθεί με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, με καταστολή της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς, καθώς και με θετικές επιδράσεις στους μηχανισμούς της νευρογένεσης και της πλαστικότητας των συνάψεων (Poulose et al., 2017; Román, Jackson, Gadhia, Román, & Reis, 2019; Romanenko et al., 2021). Για παράδειγμα, το ελαιόλαδο που είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και πολυφαινόλες έχει αναδειχθεί για τις αντιφλεγμονώδεις κι αντιοξειδωτικές ιδιότητές του (Bucciantini, Leri, Nardiello, Casamenti, & Stefani, 2021; Román et al., 2019). Η Μεσογειακή Δίαιτα είναι πλούσια σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, τα οποία περιέχουν αντιοξειδωτικά συστατικά, όπως οι πολυφαινόλες, τα καροτενοειδή, το φυλλικό οξύ κι οι βιταμίνες E και C, καθώς και σε διαιτητικές ίνες (Román et al., 2019). Πρόσθετα, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και τα λιπαρά ψάρια είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν βιταμίνες D και B₁₂, ενώ τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γιαούρτι, περιέχουν προβιοτικά. Το κρασί, το οποίο στα πλαίσια της Μεσογειακής Δίαιτας

καταναλώνεται συνοδευτικά με τα γεύματα, περιέχει πολυφαινολικά συστατικά, όπως η ρεσβερατρόλη. Επιπλέον, παρά τις χαμηλές ποσότητες κρέατος, παρέχεται επαρκής ποσότητα βιταμίνης B₁₂ (Willett et al., 1995). Όταν αυτά τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά καταναλώνονται στα πλαίσια ενός διαιτητικού προτύπου, ασκούν συνεργικές επιδράσεις στους φυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με τη γνωσιακή λειτουργία και τα ανοϊκά σύνδρομα (Duplantier & Gardner, 2021; McGrattan et al., 2019; Siervo et al., 2021). Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Δίαιτας έναντι των παθογενετικών μηχανισμών της γνωσιακής έκπτωσης. Συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι η Μεσογειακή Δίαιτα έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, καθώς μπορεί να μειώσει βιοδείκτες υποκλινικής φλεγμονής, όπως η IL-1, η IL-6, η IL-8, η CRP, ο TNF-α, καθώς και διάφορες χημειοκίνες, και να αυξήσει την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος (Kolomvotsou et al., 2013; McGrattan et al., 2019; Razquin et al., 2009; Yannakoulia et al., 2015). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες που συσχετίζουν τη Μεσογειακή Δίαιτα με την παρουσία ευεργετικών μικροοργανισμών στο εντερικό μικροβίωμα, όπως τα Bacteroidetes, οι μεταβολίτες των οποίων έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (McGrattan et al., 2019). Επιπλέον, η Μεσογειακή Δίαιτα έχει συνδεθεί με βελτίωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Filippou et al., 2021; Garcia et al., 2016; Kastorini et al., 2011; Knight, Bryan, & Murphy, 2016), της ινσουλινοαντίστασης και των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Esposito et al., 2015; Knight et al., 2016), του προφίλ των λιπιδίων στο αίμα (Bakaloudi, Chrysoula, Kotzakioulafi, Theodoridis, & Chourdakis, 2021; Esposito et al., 2015; Garcia et al., 2016; Kastorini et al., 2011; Knight et al., 2016), του σωματικού βάρους (Esposito et al., 2015) και της περιφέρειας μέσης (Bakaloudi et al., 2021; Garcia et al., 2016; Knight et al., 2016), της ενδοθηλιακής λειτουργίας των αγγείων της περιφερικής και της κεντρικής κυκλοφορίας (Torres-Peña, Rangel-Zuñiga, Alcala-Diaz, Lopez-Miranda, & Delgado-Lista, 2020), μείωση της εξέλιξης των αθηρωματικών πλακών (Jimenez-Torres et al., 2021; Torres-Peña et al., 2020), των επιπέδων ινωδογόνου κι άλλων παραγόντων πήξης και μικροσωματιδίων με προθρομβωτική δράση που παράγονται από τα αιμοπετάλια (Chrysohoou, Panagiotakos, Pitsavos, Das, & Stefanadis, 2004; Hernáez et al., 2020; Knight et al., 2016), παίζοντας ουσιώδη ρόλο και στην πρωτογενή και στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιομεταβολικών νοσημάτων (Becerra-Tomás et al., 2020; Esposito et al., 2015; Kastorini et al., 2011). Επιπλέον, από μελέτες παρατήρησης, έχειδειχθεί ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα ασκεί προστατευτικές επιδράσεις στη δομική ακεραιότητα του εγκεφάλου,

στο μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο κι έναντι της νευροεκφύλισης και της συσσώρευσης β-αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένων ταυ πρωτεϊνών (McGrattan et al., 2019). Πρόσθετα, πέρα από τους μηχανισμούς που εστιάζουν στο κομμάτι της διατροφής, ως τρόπος ζωής, η Μεσογειακή Δίαιτα παρέχει πρόσθετα οφέλη, μέσω της φυσικής δραστηριότητας, των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων και των συνηθειών ύπνου (Yannakoulia et al., 2015).

Ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία έχει διερευνηθεί σε μελέτες παρατήρησης και σε μελέτες παρέμβασης. Στη βιβλιογραφία, αναγνωρίστηκαν 7 συγχρονικές μελέτες (Blumenthal et al., 2017; Calil, Brucki, Nitrini, & Yassuda, 2018; Crichton, Bryan, Hodgson, & Murphy, 2013; Y. Gu, Guo, & Moshfegh, 2021; Karstens et al., 2019; McEvoy, Guyer, Langa, & Yaffe, 2017; Ye et al., 2013), 12 προοπτικές μελέτες (Bhushan et al., 2018; Cherbuin & Anstey, 2012; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking, Eramudugolla, Cherbuin, & Anstey, 2019; Kesse-Guyot et al., 2013; Koyama et al., 2015; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Stephanie K. Nishi et al., 2021; Psaltopoulou et al., 2008; Shakersain et al., 2018; Tsivgoulis et al., 2013) και 5 κλινικές δοκιμές (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, Estruch, et al., 2013; Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, San Julián, et al., 2013; Mazza et al., 2018; Tsolaki et al., 2020; C. Valls-Pedret et al., 2015; Wade et al., 2019; Wade, Davis, et al., 2020) που εξετάζουν το ρόλο της Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή έκπτωση και στην πρόληψη των ανοϊκών συνδρόμων, σε άτομα που ήταν άνω των 40 ετών και γνωσιακά υγιείς, κατά την ένταξή τους στις μελέτες. Αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (Bhushan et al., 2018; Blumenthal et al., 2017; Y. Gu et al., 2021; Karstens et al., 2019; Koyama et al., 2015; McEvoy et al., 2017; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Ye et al., 2013), στην Αυστραλία (Cherbuin & Anstey, 2012; Crichton et al., 2013; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking et al., 2019; Wade et al., 2019; Wade, Davis, et al., 2020), στη Βραζιλία (Calil et al., 2018), στη Σουηδία (Shakersain et al., 2018). Λίγες τις μελέτες τη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί σε λαούς της λεκάνης της Μεσογείου, όπως η Ιταλία (Mazza et al., 2018), η Ελλάδα (Psaltopoulou et al., 2008), η Ισπανία (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, Estruch, et al., 2013; Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, San Julián, et al., 2013; Stephanie K. Nishi et al., 2021; C. Valls-Pedret et al., 2015) και η Γαλλία (Kesse-Guyot et al., 2013).

Για την αξιολόγηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, έχουν χρησιμοποιηθεί διατροφικοί δείκτες, όπως το MedDietScore από τους Panagiotakos, Pitsavos,

Arvaniti, and Stefanadis (2007) (Blumenthal et al., 2017; Calil et al., 2018; Hosking et al., 2019; Karstens et al., 2019; Koyama et al., 2015; Mazza et al., 2018; McEvoy et al., 2017; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Shakersain et al., 2018), το Mediterranean Diet Score (MED) από τους Trichopoulou, Costacou, Bamia, and Trichopoulos (2003) (Bhushan et al., 2018; Crichton et al., 2013; S. Gardener et al., 2012; Y. Gu et al., 2021; Hosking et al., 2019; Kesse-Guyot et al., 2013; Psaltopoulou et al., 2008; Wade, Davis, et al., 2020; Ye et al., 2013), καθώς κι άλλοι δείκτες, όπως το Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS) από τους Rumawas et al. (2009) (Kesse-Guyot et al., 2013), ο δείκτης Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) score που κατασκευάστηκε από τους ερευνητές/τριες της κλινικής δοκιμής PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, Estruch, et al., 2013; Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, San Julián, et al., 2013; Stephanie K. Nishi et al., 2021; C. Valls-Pedret et al., 2015; Wade et al., 2019), ο δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα από τους Sofi et al. (2014) (Wade, Davis, et al., 2020), αλλά και άλλοι δείκτες που κατασκεύασαν οι ερευνητές/τριες της εκάστοτε μελέτης (Cherbuin & Anstey, 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Tsigoulis et al., 2013). Με αυτούς τους δείκτες, βαθμολογείται η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, με βάση τις ομάδες τροφίμων και τα θρεπτικά συστατικά που καταναλώνονται (Siervo et al., 2021). Σε ορισμένους δείκτες, τα κατώφλια για τις βαθμολογίες είναι προκαθορισμένα, όπως για παράδειγμα στο MedDietScore από τους Panagiotakos et al. (2007) και στο MEDAS (Stephanie K. Nishi et al., 2021). Σε άλλους δείκτες, τα κατώφλια καθορίζονται από τις μέσες τιμές της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και πρόσληψης θρεπτικών συστατικών στην εκάστοτε κοορτή, όπως στο MED από τους Trichopoulou et al. (2003), γεγονός όμως που έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να μην αντικατοπτρίζονται οι συνήθειες του διαιτητικού προτύπου των λαών της Μεσογείου, καθώς αυτές οι μέσες τιμές διαφέρουν μεταξύ των πληθυσμών (Duplantier & Gardner, 2021; Siervo et al., 2021). Οι βαθμοί απονέμονται είτε με βάση τη συχνότητα κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων, όπως στο MedDietScore από τους Panagiotakos et al. (2007), είτε ανάλογα το εάν επιτυγχάνεται ο στόχος της διατροφικής πρόσληψης, ως δυαδική βαθμολογία, όπως στο MED από τους και στο MEDAS (Stephanie K. Nishi et al., 2021). Επομένως, μπορούν να επιτευχθούν διαφορετικές βαθμολογίες, ανάλογα με το ποιος δείκτης έχει ληφθεί υπ' όψη (Duplantier & Gardner, 2021; Siervo et al., 2021).

Ξεκινώντας από τις συγχρονικές μελέτες, αυτές διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (Blumenthal et al., 2017; Karstens et al., 2019; McEvoy et al., 2017; Ye et al., 2013), στην Αυστραλία (Crichton et

al., 2013; Y. Gu et al., 2021) και στη Βραζιλία (Calil et al., 2018). Σ' αυτές, συμμετείχαν 82-5097 άτομα. Ωστόσο, μόνο σε δύο από τις μελέτες, το κατώτατο ηλικιακό όριο για την ένταξη στη μελέτη ήταν η ηλικία των 40-45 ετών (Crichton et al., 2013; Ye et al., 2013). Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ), εξαιρουμένων της μελέτης των (Blumenthal et al., 2017), στην οποία χρησιμοποιήθηκε FFQ συνδυαστικά με 4ήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων και της μελέτης των (Y. Gu et al., 2021), στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανακλήσεις 24ώρου. Στις 4 από τις 7 μελέτες, χρησιμοποιήθηκε το MedDietScore (Blumenthal et al., 2017; Calil et al., 2018; Karstens et al., 2019; McEvoy et al., 2017), ενώ στις υπόλοιπες ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα εκτιμήθηκε με το MED (Crichton et al., 2013; Y. Gu et al., 2021; Ye et al., 2013). Συνοπτικά, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετισθεί με καλύτερη γνωσιακή απόδοση, συνολικά (Calil et al., 2018; Y. Gu et al., 2021; McEvoy et al., 2017; Ye et al., 2013) και σε συγκεκριμένες πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας, όπως η μνήμη και η μάθηση (Calil et al., 2018; Karstens et al., 2019) και η γλώσσα (Wesselman et al., 2021). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχουν λιγότερες πιθανότητες να πάσχουν από γνωσιακή έκπτωση (McEvoy et al., 2017; Ye et al., 2013).

Συγκεκριμένα, σε μία από αυτές, στην ομάδα των γνωσιακά υγιών ατόμων, τα άτομα που είχαν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν καλύτερη γνωσιακή απόδοση, όπως αξιολογήθηκε με το MMSE, και μεγαλύτερη βαθμολογία στη δοκιμασία της μάθησης, συγκριτικά με τα άτομα που είχαν μικρότερου βαθμού προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα (Calil et al., 2018). Παρόμοια, οι ερευνητές/τριες της Health and Retirement Study (McEvoy et al., 2017) και της Boston Puerto Rican Health Study (Ye et al., 2013) κατέληξαν ότι τα άτομα με μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν μεγαλύτερες βαθμολογίες στο MMSE και μικρότερη πιθανότητα να έχουν γνωσιακή έκπτωση. Οι Y. Gu et al. (2021) βρήκαν ότι, για κάθε μία μονάδα αύξησης της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, η συνολική γνωσιακή απόδοση αυξάνεται κατά 0,039 φορές. Μάλιστα, μεταξύ των λευκών μη ισπανικής καταγωγής, ο δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά τόσο με καλύτερη γνωσιακή απόδοση όσο και υψηλότερες βαθμολογίες στην άμεση ανάκληση, ενώ στους άντρες συσχετίστηκε με καλύτερη απόδοση σε μία δοκιμασία αξιολόγησης του λόγου. Στη μελέτη των

Karstens et al. (2019), βρέθηκε ότι τα άτομα με μεγαλύτερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν καλύτερες βαθμολογίες στη μνήμη και μάθηση.

Σε δύο από τις συγχρονικές μελέτες, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δε συσχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά με κανένα από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αξιολόγησης της γνωσιακής λειτουργίας (Blumenthal et al., 2017; Crichton et al., 2013). Η μία μελέτη πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ και, σ' αυτήν τη μελέτη, συμμετείχαν άτομα με γνωσιακή έκπτωση, χωρίς να πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης άνοιας (Blumenthal et al., 2017), ενώ η άλλη διεξήχθη στην Αυστραλία και οι ερευνητές/τριες συμπεριέλαβαν άτομα ηλικίας 40-65 ετών (Crichton et al., 2013). Κοινό χαρακτηριστικό των δύο μελετών είναι ότι η Μεσογειακή Δίαιτα δεν ήταν το σύνηθες διαιτητικό πρότυπο που ακολουθούσαν οι συμμετέχοντες/ουσες τους (Blumenthal et al., 2017; Crichton et al., 2013). Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι το σύνηθες διαιτητικό πρότυπό που ακολουθούσαν τα άτομα μέσης ηλικίας στην Αυστραλία, περιείχε τρόφιμα που δεν είναι χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Δίαιτας, αλλά είναι τυπικά τρόφιμα που περιλαμβάνει μία δυτικού τύπου δίαιτα, όπως τηγανητό ρύζι, noodles, γάλα με γεύσεις, γλυκά, τηγανητό ή παναρισμένο κρέας και ψάρι (Crichton et al., 2013).

Προχωρώντας στις προοπτικές μελέτες, αυτές πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ (Bhushan et al., 2018; Koyama et al., 2015; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Tsivgoulis et al., 2013), στην Αυστραλία (Cherbuin & Anstey, 2012; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking et al., 2019), στη Σουηδία (Shakersain et al., 2018), στην Ισπανία (Stephanie K. Nishi et al., 2021), στη Γαλλία (Kesse-Guyot et al., 2013) και στην Ελλάδα (Psaltopoulou et al., 2008). Σε αυτές, συμμετείχαν 527 έως 27842 άτομα και η μέση διάρκεια μέχρι τον επανέλεγχο ήταν από 18 μήνες έως ~22 έτη, αλλά μόνο σε λίγες από τις μελέτες, τα άτομα είχαν ηλικία άνω των 40-45 ετών, κατά την ένταξη τους στη μελέτη (Bhushan et al., 2018; Kesse-Guyot et al., 2013). Επιπλέον, σε μία από αυτές συμμετείχαν μόνο άντρες (Bhushan et al., 2018). Για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης, η πλειονότητα των ερευνητών/τριων χρησιμοποίησε FFQ (Bhushan et al., 2018; Cherbuin & Anstey, 2012; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking et al., 2019; Koyama et al., 2015; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Stephanie K. Nishi et al., 2021; Psaltopoulou et al., 2008), ενώ στις υπόλοιπες, η διαιτητική πρόσληψη εκτιμήθηκε με ανακλήσεις 24ώρου (Kesse-Guyot et al., 2013) ή με συνδυασμό FFQ με ανακλήσεις 24ώρου (Tsivgoulis et al., 2013). Επιπλέον, για την αξιολόγηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, χρησιμοποιήθηκαν ο δείκτης MED (0-9) (Bhushan et al.,

2018; S. Gardener et al., 2012; Hosking et al., 2019; Psaltopoulou et al., 2008) ή παραλλαγές του (Kesse-Guyot et al., 2013), ο δείκτης MedDietScore (Hosking et al., 2019; Koyama et al., 2015; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Shakersain et al., 2018), ο δείκτης MSDPS (Kesse-Guyot et al., 2013), ο δείκτης MEDAS (Stephanie K. Nishi et al., 2021), καθώς και δείκτες που κατασκευάστηκαν από τους ερευνητές/τριες (Cherbuin & Anstey, 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Tsigoulis et al., 2013). Συνολικά από αυτές τις προοπτικές μελέτες, βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν μεγαλύτερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την έναρξη της εκάστοτε μελέτης, είχαν μικρότερο κίνδυνο (Shakersain et al., 2018) και βραδύτερο ρυθμό (Koyama et al., 2015) έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών, καθώς και μικρότερου βαθμού ελλείμματα γνωσιακών λειτουργιών (Bhushan et al., 2018; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Stephanie K. Nishi et al., 2021), κατά την επαναξιολόγηση. Επιπλέον, ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετισθεί με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης (Tsigoulis et al., 2013), καθώς και με μικρότερη επίπτωση της νόσου Alzheimer (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015).

Σε μία μελέτη που διεξήχθη στη Σουηδία, τα άτομα με υψηλότερο βαθμό στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μικρότερο κίνδυνο έκπτωσης της γνωσιακής απόδοσης, ~6 έτη αργότερα (Shakersain et al., 2018). Στη μελέτη European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Greece cohort, αναδείχθηκε ότι η προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτική έναντι της μείωσης της γνωσιακής απόδοσης, όπως εκτιμήθηκε με το MMSE, ενώ τα άτομα με υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν μικρότερη αλλαγή στις βαθμολογίες του MMSE, κατά την επαναξιολόγηση (Psaltopoulou et al., 2008) Στη μελέτη Health Professionals' Follow-up Study, στην οποία συμμετείχαν μόνο άντρες, οι συμμετέχοντες με υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μικρότερες πιθανότητες να αναφέρουν μέτριου ή σοβαρού βαθμού υποκειμενικά γνωσιακά ελλείμματα, κατά τον επανέλεγχο ~22 χρόνια αργότερα (Bhushan et al., 2018). Ωστόσο, στη μελέτη Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study, ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα είχε προστατευτική επίδραση στο ρυθμό έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών, μόνο στα άτομα μαύρης φυλής (Koyama et al., 2015). Στη μελέτη Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL), μεταξύ των γνωσιακά υγιών συμμετεχόντων, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτική ως προς την έκπτωση της γνωσιακής απόδοσης, στους

18 μήνες (S. Gardener et al., 2012), αλλά σε μία νεότερη δημοσίευση ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα σχετίστηκε με μικρότερη έκπτωση μόνο των επιτελικών λειτουργιών και μόνο στα άτομα που έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο του *APOE* ε4 (S. L. Gardener et al., 2015). Οι ερευνητές/τριες της μελέτης PREDIMED-Plus trial έδειξαν ότι ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την έναρξη της μελέτης, συσχετίστηκε με μικρότερες αλλαγές στις βαθμολογίες στο MMSE και σε δοκιμασίες αξιολόγησης των επιτελικών λειτουργιών, 2 έτη αργότερα (S. K. Nishi et al., 2021). Παρόμοια, στη μελέτη SU.VI.MAX, ο χαμηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες μόνο σε δύο δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών, κατά τον επανέλεγχο, ενώ δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσο αφορά τη συνολική γνωσιακή απόδοση, σε όλο το δείγμα (Kesse-Guyot et al., 2013). Σε παρόμοια συμπεράσματα, κατέληξαν κι οι ερευνητές/τριες της μελέτης Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτικός στον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης (Tsivgoulis et al., 2013). Σε περαιτέρω ανάλυση, ανέφεραν ότι ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτικός μόνο σε άτομα χωρίς διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη. Αντίστοιχα, οι ερευνητές/τριες της μελέτης Rush Memory and Aging Project, βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ του 3^{ου} τριτημόριου του MedDietScore και της πιθανότητας εμφάνισης νόσου Alzheimer, συγκριτικά με το 1^ο τριτημόριο (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015).

Σε άλλες μελέτες, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δεν έχει συσχετισθεί με τις εκβάσεις. Στην Personality and Total Health (PATH) Through Life Study, οι βαθμολογίες από τους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν δε συσχετίστηκαν με την επίπτωση της γνωσιακής έκπτωσης, γεγονός που αποδόθηκε στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της Αυστραλίας (Cherbuin & Anstey, 2012; Hosking et al., 2019). Παρόλα αυτά, και σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε μία χώρα της Μεσογείου, όπως η Ελλάδα, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δε σχετίστηκε με τη βαθμολογία από το MMSE, κατά τον επανέλεγχο (Psaltopoulou et al., 2008).

Όσο αφορά στις κλινικές δοκιμές, αυτές πραγματοποιήθηκαν στην Ισπανία (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, Estruch, et al., 2013; Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, San Julián, et al., 2013; C. Valls-Pedret et al., 2015), στην Ιταλία (Mazza et al., 2018), στην Ελλάδα (Tsolaki

et al., 2020) και στην Αυστραλία (Wade et al., 2019; Wade, Davis, et al., 2020). Σ' αυτές τις μελέτες, δόθηκαν συμβουλές για την υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, χορηγήθηκαν τρόφιμα.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή PREDIMED που έλαβε χώρα στην Ισπανία, έγινε διατροφική παρέμβαση, σε 7447 άτομα ηλικίας 55 – 80 ετών, που είχαν καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, San Julián, et al., 2013). Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες/ουσες διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, οι δύο πρώτες ομάδες ήταν ομάδες παρέμβασης, στις οποίες δόθηκαν οδηγίες για την υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας, ενώ η τρίτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες έλαβαν οδηγίες για την υιοθέτηση δίαιτας χαμηλής σε λίπος. Στη μία από τις ομάδες παρέμβασης, χορηγήθηκαν 30 g/ημέρα μη επεξεργασμένων ξηρών καρπών (15g καρύδια, 7,5g αμύγδαλα και 7,5g φουντούκια), ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε 1 L/εβδομάδα έξτρα παρθένο ελαιόλαδο. Η παρέμβαση διήρκεσε 6,5 έτη. Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με FFQ και για την εκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα χρησιμοποιήθηκε το σκορ MEDAS. Σε μία δημοσίευση της μελέτης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 285 άτομα, στην ομάδα που ακολούθησε Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο, βρέθηκε ότι είχαν καλύτερη βαθμολογία στις δοκιμασίες της γνωσιακής απόδοσης και μικρότερη επίπτωση της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, κατά τον επανέλεγχο, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Σε μία άλλη δημοσίευση της μελέτης, στην οποία παρουσίασαν αποτελέσματα από 552 συμμετέχοντες/ουσες, βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα για την ομάδα που έλαβε ελαιόλαδο, αλλά παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα στις γνωσιακές λειτουργίες βρέθηκαν και για την ομάδα που ακολούθησε Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo, Estruch, et al., 2013). Παρόλα αυτά, μετά από στάθμιση με την παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης, τα αποτελέσματα των δύο ομάδων παρέμβασης δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Μετά από 4,1 έτη από την παρέμβαση, τα άτομα που συμμετείχαν στην ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας εμπλουτισμένης με ελαιόλαδο, τα άτομα είχαν καλύτερη απόδοση σε δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας (C. Valls-Pedret et al., 2015). Όσο αφορά στις αλλαγές στις γνωσιακές λειτουργίες, οι ομάδες που υιοθέτησαν τη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν βελτίωση σε γνωσιακές λειτουργίες, όπως η μνήμη, ενώ στην ομάδα ελέγχου έδειξε μείωση στις αντίστοιχες βαθμολογίες.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δομική που διεξήχθη στην Ιταλία, συμμετείχαν 180 άτομα, ≥ 60 ετών, οι οποίοι ήταν είτε γνωσιακά υγιείς είτε είχαν ήπια γνωσιακή έκπτωση (Mazza et al., 2018). Οι συμμετέχοντες/ουσες είτε ακολούθησαν είτε Μεσογειακή Δίαιτα είτε Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με 20-30 g/ημέρα έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, το οποίο το παρείχαν οι ερευνητές/τριες στους συμμετέχοντες/ουσες. Η συνολική διάρκεια της παρέμβασης ήταν 1 έτος. Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με ανακλήσεις 24ώρου και με 7ημερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων, ενώ η αξιολόγηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του MedDietScore. Κατά την επαναξιολόγηση, παρατηρήθηκε βελτίωση στις βαθμολογίες του ADAS-cog και στις δύο ομάδες, όμως η ομάδα που έλαβε το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση, συγκριτικά με την άλλη ομάδα.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή MICOIL Study που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, μελετήθηκε η διατροφική αξία των φαινολικών συστατικών του ελαιόλαδου στα πλαίσια της Μεσογειακής Δίαιτας (Tsolaki et al., 2020). Στη μελέτη, συμμετείχαν 54 άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση, ≥ 60 ετών. Στις τρεις ομάδες, δόθηκαν οδηγίες για την υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας. Επιπλέον, στη μία ομάδα παρέμβασης, χορηγήθηκε έξτρα παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής με υψηλή περιεκτικότητα σε φαινολικά συστατικά, ενώ στην άλλη ομάδα, χορηγήθηκε έξτρα παρθένο ελαιόλαδο μέτριας περιεκτικότητας σε φαινολικά συστατικά. Οι ομάδες αυτές κατανάλωναν 50 mL/ημέρα ελαιόλαδο. Μετά τους 12 μήνες παρέμβασης, η ομάδα που υιοθέτησε το πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας σε συνδυασμό με το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο πρώιμης συγκομιδής, υψηλής περιεκτικότητας σε φαινολικά συστατικά είχε καλύτερη απόδοση σε δοκιμασίες αξιολόγησης της σοβαρότητας της γνωσιακής έκπτωσης, της προσοχής και της μνήμης εργασίας και της ευχέρειας του λόγου, σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες. Επιπλέον, η ομάδα που ακολούθησε τη Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο μέτριας περιεκτικότητας σε φαινολικά συστατικά είχε καλύτερη απόδοση στη δοκιμασία αξιολόγησης της σοβαρότητας των γνωσιακών ελλειμμάτων και στο MMSE. Αντίστοιχα, η ομάδα που έλαβε μόνο οδηγίες για την υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας είχε παρόμοια ή χαμηλότερη απόδοση σε όλες τις δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας, συγκριτικά με τις δύο άλλες ομάδες. Επιπλέον, όσο αφορά στο γονίδιο *APOE* ε4, οι φορείς που ακολούθησαν Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο είχαν βελτίωση ή σταθερότητα, στην απόδοση στις δοκιμασίες.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενου σχεδιασμού MedPork που διεξήχθη στην Αυστραλία, συνολικής διάρκειας 24 εβδομάδων, οι 35 συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας 45-80 ετών, με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Wade et al., 2019). Η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε Μεσογειακή Δίαιτα, στην οποία κατανάλωναν φρέσκο χοιρινό 2-3 φορές/εβδομάδα. Συγκεκριμένα, στην ομάδα παρέμβασης, χορηγήθηκαν: 375 mL/εβδομάδα ελαιόλαδο, 250 g/εβδομάδα φρέσκο χοιρινό, 150 g/εβδομάδα ωμά, ανάλατα αμύγδαλα, καρύδια και φουντούκια, 225 g/εβδομάδα ρεβίθια, κόκκινα φασόλια, μείγμα φασολιών και φακές σε κονσέρβα, 95 g/εβδομάδα κονσερβοποιημένου τόνου και 95 g/εβδομάδα κονσερβοποιημένου σολομού. Η ομάδα ελέγχου ακολούθησε μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος. Η πρώτη φάση της μελέτης διήρκεσε 8 εβδομάδες, στη συνέχεια ακολούθησε μία περίοδος έκπλυσης για άλλες 8 εβδομάδες κι έπειτα οι συμμετέχοντες/ουσες της ομάδας παρέμβασης ακολούθησαν τη δίαιτα της ομάδας ελέγχου και οι συμμετέχοντες/ουσες της ομάδας ελέγχου υιοθέτησαν τη Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με χοιρινό. Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με 3ημερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και για την εκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα χρησιμοποιήθηκε το σκορ MEDAS. Μεταξύ των γνωσιακών λειτουργιών που εξετάστηκαν, η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε βελτίωση μόνο της ταχύτητας επεξεργασίας, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Παρόμοια, οι ερευνητές/τριες της προηγούμενη μελέτης πραγματοποίησαν και μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή διασταυρούμενου σχεδιασμού, την MedDairy, στην οποία οι συμμετέχοντες/ουσες της ομάδας παρέμβασης ακολούθησαν μία Μεσογειακή Δίαιτα εμπλουτισμένη με γαλακτοκομικά και οι συμμετέχοντες/ουσες της ομάδας ελέγχου μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος (Wade, Davis, et al., 2020). Σε αυτήν την κλινική δοκιμή συμμετείχαν 41 άτομα, άνω των 45 ετών, με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Αναλυτικότερα, έγινε σύσταση στα άτομα της ομάδας παρέμβασης να καταναλώνουν 3-4 μερίδες γαλακτοκομικών ανά ημέρα, όπως 250 mL γάλα χαμηλών λιπαρών, 40-120 g τυριού, 200 g γιαουρτιού χαμηλών λιπαρών ή 200 g τζατζίκι. Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 24 εβδομάδες, οι ομάδες ακολούθησαν τα διαιτητικά πρότυπα για 8 εβδομάδες και μεσολάβησε μία περίοδος έκπλυσης 8 εβδομάδων. Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με 3ημερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα εκτιμήθηκε με το MED και με τον δείκτη που πρότειναν οι Sofi et al. (2014). Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, στην ομάδα παρέμβασης, παρατηρήθηκε βελτίωση μόνο της ταχύτητας επεξεργασίας.

Στη βιβλιογραφία, ερευνητές/τριες έχουν πραγματοποιήσει συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, σχετικά με το ρόλο της Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή λειτουργία και τον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών συμπεριλαμβάνει και μελέτες στις οποίες συμμετείχαν άτομα άνω των 65 ετών. Από αυτές που συμπεριέλαβαν και μελέτες με γνωσιακά υγιή άτομα άνω των 40 ετών, κατά την έναρξη της εκάστοτε μελέτης, έχειδειχθεί ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει ευεργετικές επιδράσεις στις γνωσιακές λειτουργίες (Loughrey, Lavecchia, Brennan, Lawlor, & Kelly, 2017) και δρα προστατευτικά έναντι της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών με την πάροδο της ηλικίας και του κινδύνου εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Cao et al., 2016; L. Wu & Sun, 2017) και ανοϊκών συνδρόμων (Psaltopoulou et al., 2013), όπως η νόσος Alzheimer (Cao et al., 2016; Psaltopoulou et al., 2013; L. Wu & Sun, 2017).

Όσο αφορά στις γνωσιακές λειτουργίες, σε μία μετα-ανάλυση, στην οποία συμπεριέλαβαν μελέτες με γνωσιακά υγιή άτομα άνω των 50 ετών, από τις 15 προοπτικές μελέτες, αναδείχθηκαν ασθενείς θετικές συσχετίσεις μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με τη γνωσιακή απόδοση και την επεισοδική μνήμη, αλλά όχι με τη μνήμη εργασίας και τη σημασιολογική μνήμη (Loughrey et al., 2017). Αντίστοιχα, από τη μετα-ανάλυση των 2 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, βρέθηκε ότι τα άτομα που ακολούθησαν Μεσογειακή Δίαιτα είχαν καλύτερες βαθμολογίες στη γενική γνωσιακή λειτουργία, στην καθυστερημένη ανάκληση και στη μνήμη εργασίας, αλλά όχι στην επεισοδική μνήμη, στην άμεση ανάκληση, στην προσοχή, στην ταχύτητα επεξεργασίας, στις συσχετίσεις και στη λεκτική ευχέρεια.

Παρόμοια, σε μία άλλη μετα-ανάλυση, συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και νόσου Alzheimer κατά 31% (Cao et al., 2016). Σε μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι ερευνητές/τριες ότι τα άτομα με υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών κατά 21% (L. Wu & Sun, 2017). Παρόλα αυτά, δεν αναδείχθηκε παρόμοια συσχέτιση για τα άτομα με μέτρια προσκόλληση. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, η γραμμική σχέση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα και του κινδύνου εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε μία νεότερη μετα-ανάλυση συγχρονικών και προοπτικών μελετών, αναδείχθηκε ότι, για κάθε μία μονάδα αύξησης του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, ο κίνδυνος εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης μειώνεται κατά 19%, ενώ αντίστοιχα

η επίπτωση της νόσου Alzheimer μειώνεται κατά 11% (García-Casares et al., 2021). Στη συστηματική ανασκόπηση της ίδιας δημοσίευσης, οι ερευνητές/τριες υποστήριξαν τον ρόλο της Μεσογειακής Δίαιτας ως προστατευτικό παράγοντα έναντι της εμφάνισης νόσου Alzheimer. Επιπλέον, από άλλα άρθρα που ανασκοπήθηκαν, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε με προστατευτικές επιδράσεις σε βιοδείκτες της νόσου Alzheimer, όπως οι αλλαγές σε ογκομετρικές μετρήσεις σε απεικονίσεις MRIs, οι εναποθέσεις β-αμυλοειδούς και ταυ υπερφωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών στον εγκέφαλο, καθώς και οι συγκεντρώσεις τους στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Μάλιστα, μεταξύ των μελετών που πραγματοποίησαν γονοτύπηση για το APOE ε4, βρέθηκε ότι το αλληλόμορφο αυτό είναι πιθανός διαμεσολαβητής, η παρουσία του οποίου μειώνει τις προστατευτικές επιδράσεις της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα.

Πίνακας 1.1: Συγχρονικές μελέτες

Συγγραφείς (Ετος) Μελέτη Χώρα	Χαρακτηριστικά δείγματος	Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης	Αξιολόγηση εκβάσεων	Αποτελέσματα
Y. Gu et al. (2021) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014 ΗΠΑ	N=2435 άτομα, ≥60 ετών,	Ανάκληση 24ώρου MED (0-9)	CERAD-Word Learning subset, AF, DSST	Για κάθε 1 μονάδα αύξησης του MED, καλύτερη γνωσιακή απόδοση (ΛΚ=0,039; 95% ΔΕ: [0,016, 0,016]; $p_{trend}=0,006$). Σε λευκούς μη ισπανικής καταγωγής, συσχέτιση του MED με καλύτερη γνωσιακή απόδοση ($p_{interact}=0,057$) και άμεση ανάκληση ($p_{interact}=0,059$). Σε άντρες, συσχέτιση του MED με AF ($p_{interact}=0,082$). Συμμεταβλητές: ηλικία, φύλο, φυλή, εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση, κάπνισμα, ΔΜΣΕ, φυσική δραστηριότητα, κατάθλιψη, ενεργειακή πρόσληψη
Karstens et al. (2019) ΗΠΑ	N=82 άτομα, >60 ετών, 50% γυναίκες	FFQ MedDietScore (0-55)	Μνήμη και μάθηση (CVLT-II), ταχύτητα επεξεργασίας (TMT-A), επιτελικές λειτουργίες (TMT-A, TMT-B, WAIS-IV), WTAR, MMSE	Τα άτομα με υψηλότερο MedDietScore (36,7±2,5) είχαν καλύτερη βαθμολογία στη μνήμη και μάθηση ($\beta=0,52\pm0,21$; $p=0,01$).
Calil et al. (2018) Βραζιλία	N=96 άτομα, ≥60 ετών	FFQ MedDietScore (0-55)	Γνωσιακή απόδοση (MMSE), BSCB, VF, CDT	Στα γνωσιακά υγιή άτομα, θετικές συσχετίσεις του 2 ^{ου} τριτημορίου του MedDietScore με την απόδοση στο MMSE ($\beta=2,53$; 95% ΔΕ: [0,34, 4,71]; $p=0,025$) και του 3 ^{ου} τριτημορίου του MedDietScore με τη μάθηση από το BSCB ($\beta=1,34$; 95% ΔΕ: [0,25, 2,43]; $p=0,018$), ανεξάρτητα από την ηλικία, το επίπεδο εκπαίδευσης και το εισόδημα.
Blumenthal et al. (2017) Exercise and Nutritional Interventions for Neurocognitive Health Enhancement (ENLIGHTEN) trial ΗΠΑ	N=160 άτομα, 65,4±6,8 ετών	FFQ και 4ήμερο HKT MedDietScore (0-55)	Λεκτική μνήμη (HVLT-R, ANT), οπτική μνήμη (CFT), επιτελικές λειτουργίες – ταχύτητα επεξεργασίας (ST, DST, COWA, Ruff 2&7Test)	Καμία συσχέτιση του MedDietScore με την απόδοση στη λεκτική μνήμη ($p=0,167$), στις επιτελικές λειτουργίες – ταχύτητα επεξεργασίας ($p=0,901$) και στη λεκτική μνήμη ($p=0,978$).
McEvoy et al. (2017) Health and Retirement Study ΗΠΑ	N=5097 άτομα, 67,8±10,8 ετών	FFQ MedDietScore (0-55)	Γνωσιακή απόδοση (άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, αντίστροφη μέτρηση, αφαιρέσεις με 7)	Θετική συσχέτιση του MedDietScore με τη γνωσιακή απόδοση ($p_{trend}<0,001$), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, το κάπνισμα, τον πλούτο, την παχυσαρκία, την υπέρταση, τον ΣΔ, την καθιστική ζωή, την κατάθλιψη και την ενεργειακή πρόσληψη. Αρνητικές συσχετίσεις του 2 ^{ου} τριτημορίου του MedDietScore (26-30) ($\Sigma\Lambda=0,85$; 95% ΔΕ: [0,71, 1,02]; $p=0,07$) και του 3 ^{ου} τριτημορίου του MedDietScore (30-55) ($\Sigma\Lambda=0,65$; 95% ΔΕ: [0,52, 0,81]; $P<0,001$) με τη χαμηλή γνωσιακή απόδοση, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, το κάπνισμα, τον πλούτο, την παχυσαρκία, την υπέρταση, τον ΣΔ, την καθιστική ζωή, την κατάθλιψη και την ενεργειακή πρόσληψη.
Ye et al. (2013) Boston Puerto Rican Health Study ΗΠΑ	N=1269 άτομα, 45-75 ετών	FFQ MED (0-9)	MMSE, επιτελικές λειτουργίες, μνήμη, προσοχή	Θετική συσχέτιση του MED με υψηλότερη απόδοση στο MMSE ($p_{trend}=0,012$). Για κάθε 1 μονάδα αύξησης του MED, μικρότερη πιθανότητα γνωσιακής έκπτωσης ($\Sigma\Lambda=0,86$; 95% ΔΕ: [0,74, 0,99]; $P=0,033$).

				Συμμεταβλητές: ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακό εισόδημα, κοινωνική ενσωμάτωση, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, φαρμακευτική αγωγή, ΔΜΣ, υπέρταση, ΣΔ, TC, LDL και TG.
Crichton et al. (2013) Αυστραλία	N=1865 άτομα, 40-65 ετών, 63,4% γυναίκες	FFQ MED (0-9)	CFQ, MFQ	Καμία συσχέτιση του MED με τα υποκειμενικά ελλείμματα στη γνωσιακή απόδοση (CFQ: $p=0,30$; MFQ: $p=0,85$).

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI), HKT: ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων (food record), CFT: Medical College of Georgia Complex Figure Test, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, COWA: Controlled Oral Word Association Test, CVLT: California Verbal Learning Test, DST: Digit Span Forward, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test- Revised, TMT: Trail Making Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, WTAR: Wechsler Test of Adult Reading.

Πίνακας 1.2: Προοπτικές μελέτες

Συγγραφείς (Ετος) Μελέτη Χώρα	Χαρακτηριστικά δείγματος	Διάρκεια	Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης	Αξιολόγηση εκβάσεων	Αποτελέσματα
Stephanie K. Nishi et al. (2021) PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED)-Plus trial Ισπανία	N=6647 άτομα 55-75 ετών, 48,4% γυναίκες	2 έτη	FFQ MEDAS	MMSE, CDT, VFT-a και VFT-b, TMT-A και TMT-B, DST-f και DFT-b	Συσχέτιση του MEDAS με τις αλλαγές στο MMSE ($\beta=0,070$; 95% ΔΕ: [0,014, 0,175; $p_{trend}=0,011$) και στο TMT-A ($\beta=-0,054$; 95% ΔΕ: [-0,110, -0,002; $p_{trend}=0,047$) και στο TMT-B ($\beta=-0,079$; 95% ΔΕ: [-0,134, -0,024; $p_{trend}=0,004$).
Hosking et al. (2019) Personality and Total Health (PATH) Through Life Study Αυστραλία	N=1753 άτομα, 60-64 ετών	12 έτη	FFQ MED (0-9) MedDietScore (0-55)	MCI (Winbald criteria), Ανοϊκά σύνδρομα (NIND criteria)	Επίπτωση γνωσιακής έκπτωσης: 124 άτομα Επίπτωση MCI: 84 άτομα Επίπτωση νόσου Alzheimer: 23 άτομα Επίπτωση αγγειακής άνοιας: 6 άτομα Επίπτωση άλλων ανοϊκών συνδρόμων: 11 άτομα Καμία συσχέτιση με γνωσιακή έκπτωση.
Shakersain et al. (2018) Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) Study Σουηδία	N=2223 άτομα, ≥60 ετών, 60,8% γυναίκες	6 έτη	FFQ MedDietScore (0-55)	MMSE	Για κάθε 1 μονάδα αύξησης του MedDietScore, μικρότερη μείωση του MMSE ($\beta=0,06$; 95% ΔΕ: [0,002, 0,009]; $P=0,002$).
Bhushan et al. (2018) The Health Professionals' Follow-up Study ΗΠΑ	N=27842 άντρες, 40-75 ετών	~22 έτη	FFQ MED (0-9)	Υποκειμενική γνωσιακή λειτουργία (ερωτήσεις)	Αρνητική συσχέτιση του 5 ^{ου} πεμπτημορίου με σοβαρού ($\Sigma\Lambda=0,64$; 95% ΔΕ: [0,55, 0,75]) και μέτριου ($\Sigma\Lambda=0,76$; 95% ΔΕ: [0,70, 0,83]) βαθμού γνωσιακά ελλείμματα ($p_{trend}<0,001$), ανεξάρτητα από την ηλικία, το κάπνισμα, τον ΣΔ, την υπέρταση, την κατάθλιψη, την υπερχοληστερολαμία, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και τον ΔΜΣ.
Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al. (2015)	N=923 άτομα, 58-98 ετών	4,5 έτη	FFQ MedDietScore (0-55)	Νόσος Alzheimer (NINCDS-ADRD)	Θετική συσχέτιση του 3 ^{ου} τριτημορίου του MedDietScore (35-46) με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer ($\Lambda K=0,46$; 95% ΔΕ:

Rush Memory and Aging Project (MAP) ΗΠΑ					[0,27, 0,79]; $p_{trend}=0,006$), συγκριτικά με 1 ^ο τριτημόριο (18-29), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, την παρουσία APOE ε4, τη συμμετοχή σε πνευματικές δραστηριότητες, τη φυσική δραστηριότητα και την ενεργειακή πρόσληψη.
S. L. Gardener et al. (2015) Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Study Αυστραλία	N=527 γνωσιακά υγιή άτομα, 98 MCI, ≥60 ετών	3 έτη	FFQ AusMeDi score βασισμένο στο MED	Λεκτική μνήμη (CVLT-II, , WMS), οπτική μνήμη (RCFT), επιτελικές λειτουργίες (the Stroop task, D-KEFS Verbal Fluency, Digit Span, BNT), γλώσσα (D-KEFS Verbal Fluency, BNT), προσοχή (the Stroop task, Digit Span, WAIS-III), οπτικοχωρητική ικανότητα (RCFT, CDT), γνωσιακή απόδοση	Θετική συσχέτιση του AusMeDi score με καλύτερες βαθμολογίες στις επιτελικές λειτουργίες (υπόδειγμα 1: $\beta=0,0772$, 8,1% μεταβλητότητας; $p<0,01$ και υπόδειγμα 2: $\beta=0,0815$; $p<0,001$), για τους φορείς του APOE ε4. Υπόδειγμα 1 σταθμισμένο για: ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης, τη χώρα γέννησης, τον ΔΜΣ, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, το ιστορικό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Υπόδειγμα 2 σταθμισμένο για τους ίδιους παράγοντες με το υπόδειγμα 1, με εξαίρεση το ιστορικό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.
Koyama et al. (2015) Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study ΗΠΑ	N=2732 άτομα, ≥60 ετών, 51,3% γυναίκες	7,9±0,1 έτη	FFQ MedDietScore (0-55)	3MS	Σε άτομα μαύρης φυλής, οι υψηλότερες τιμές του MedDietScore συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ρυθμό μείωσης της απόδοσης στο 3MS κατά 0,22 μονάδες/έτος (95% ΔΕ: [0,05, 0,39]; $p=0,01$), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την εκπαίδευση, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, την κατάθλιψη, τον ΣΔ, την ενεργειακή πρόσληψη, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Καμία συσχέτιση σε λευκούς συμμετέχοντες/ουσες ($p=0,14$).
Tsivgoulis et al. (2013) Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study ΗΠΑ	N=17478 άτομα, 45-98 ετών, 57% γυναίκες	4,0±1,5 έτη	FFQ, 2 ανακλήσεις 24ώρου A posteriori score	SIS	Επίπτωση γνωσιακής έκπτωσης: 7%. Θετική συσχέτιση του υψηλότερου MeD (5-9) με μικρότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης ($\Sigma\Lambda=0,87$; 95% ΔΕ: [0,76, 1,00]; $p=0,046$), συγκριτικά με το χαμηλότερο MED (0-4). Σε άτομα χωρίς ΣΔ, θετική συσχέτιση του υψηλότερου MeD (5-9) με μικρότερο γνωσιακής έκπτωσης ($\Sigma\Lambda=0,81$; 95% ΔΕ: [0,70, 0,94]; $p_{trend}=0,013$), συγκριτικά με το χαμηλότερο MED (0-4). Συμμεταβλητές: ηλικία, φυλή, φύλο, περιοχή, επίπεδο εκπαίδευσης, εισόδημα, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, ΔΜΣ, ιστορικό αγγειακών παραγόντων κινδύνου, λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, συμπτώματα κατάθλιψης, αυτό-αναφερόμενη κατάσταση υγείας.

Kesse-Guyot et al. (2013) SU.VI.MAX (Supplementation with Vitamins and Mineral Antioxidants) Study Γαλλία	N=3083 άτομα, 52,0±4,6 ετών 46,3% γυναίκες	13 έτη	Ανακλήσεις 24ώρου Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS), MED	Γνωσιακή λειτουργία, RI-48 cued recall test, Forward Digital Span, Backward digital Span, Trail-making test, Semantic fluency task, Phonemic fluency task	Συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερων βαθμολογιών στη δοκιμασία Phonemic fluency task και χαμηλότερου MSDPS (μέση διαφορά: -1,00; 95% ΔΕ: [-1,85, -0,15]; p=0,048). Συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερων βαθμολογιών στη δοκιμασία Backward digital Span και χαμηλότερου MED (μέση διαφορά: -0,64; 95% ΔΕ: [-1,60, 0,32]; p=0,03). Συμμεταβλητές: ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, χρονικό διάστημα μέχρι τον επανέλεγχο, ομάδα που έλαβε παρέμβαση, αριθμός ανακλήσεων 24ώρου, ενεργειακή πρόσληψη, ΔΜΣ, επάγγελμα, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, δυσκολίες στη μνήμη, συμπτώματα κατάθλιψης, ΣΔ, υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσος. Συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερου MED και χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση (μέση διαφορά: -5,14; 95% ΔΕ: [-9,18, -1,11]; p _{trend} =0,01; p _{interact} =0,04), σε ένα μικρότερο δείγμα. Καμία άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση.
S. Gardener et al. (2012) Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Study Αυστραλία	N=723 γνωσιακά υγιή άτομα, 98 MCI, ≥60 ετών	18 μήνες	FFQ MED (0-9)	MCI, νόσος Alzheimer (DSM-IV, ICD-10, NINCDS-ADRDA) MMSE, LM-II, CVLT-II, D-KEFS Verbal Fluency	Συγχρονικά, συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα, για κάθε μονάδα αύξησης του MED, μικρότερη πιθανότητα MCI, κατά 13% (ΣΛ: 0,87; 95% ΔΕ: [0,75, 1,00]; P<0,05), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη χώρα γέννησης, το επίπεδο εκπαίδευσης, την παρουσία APOE ε4, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, τον ΔΜΣ, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ΣΔ, υπέρτασης, στηθάγχης και εμφράγματος. Στα γνωσιακά υγιή άτομα, θετική συσχέτιση του MED με τις αλλαγές στις βαθμολογίες του MMSE, έως τους 18 μήνες (p=0,098; p=0,014).
Cherbuin and Anstey (2012) Personality and Total Health (PATH) Through Life Study Αυστραλία	N=1528 άτομα, 60-64 ετών	4 έτη	FFQ A posteriori score	MCI (International Consensus Criteria), γνωσιακή διαταραχή (CDR 0.5), Ήπια γνωσιακή διαταραχή (άλλα κριτήρια)	Καμία συσχέτιση του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με διάγνωση MCI (p=0,087), γνωσιακής διαταραχής σύμφωνα με το CDR 0,5 (p=0,266) και οποιαδήποτε ήπιας γνωσιακής διαταραχής (p=0,079), λαμβάνοντας υπ' όψη την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, τον ΔΜΣ, την παρουσία APOE ε4, τη φυσική δραστηριότητα, την ενεργειακή πρόσληψη, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ΣΔ και υπέρτασης.
Psaltopoulou et al. (2008) European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Greece cohort Ελλάδα	N=732 άτομα, ≥60 ετών	6-13 έτη	FFQ MED (0-9)	MMSE	Καμία συσχέτιση του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με τη βαθμολογία από το MMSE (p=0,485), ανεξάρτητα από την ενεργειακή πρόσληψη.

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI), ΛΚ ή ΣΚ: λόγος κινδύνων ή σχετικός κίνδυνος (hazard ratio, HR), ΣΛ: σχετικός λόγος (odds ratio, OR), AusMeDi: Australian-style Mediterranean diet, CDT: Clock Drawing Test, CVLT: California Verbal Learning Test, D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DST: Digit Span Tests, FFQ: Food Frequency Questionnaire (ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων), ICD: International Classification of Disease, MCI: mild cognitive impairment (ήπια γνωσιακή έκπτωση), MMSE: Mini-Mental State

Examination, NIH/AA: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NIND: National Institute of Neurological Disorders, RCFT: Rey Complex Figure Test, RI-48: Rappel indice-48 items, SIS: Six-item Screener, TMT: Trail Making Test, TICS: Telephone Interview for Cognitive Status, VFT: Verbal Fluency Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, WMS: Wechsler Memory Scale.

Άλλες a priori προσεγγίσεις διαιτητικών προτύπων:

Στη βιβλιογραφία, η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) αναφέρεται για τις ευεργετικές επιδράσεις της στη γνωσιακή λειτουργία και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των ανοϊκών συνδρόμων. Παρόμοια με τη Μεσογειακή Δίαιτα, είναι ένα διαιτητικό πρότυπο βασισμένο σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως φρούτα και λαχανικά, που περιέχει γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λίπος κι είναι φτωχό σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, ολικά λιπίδια και αλάτι (Appel et al., 1997). Αρχικά, αυτό το διαιτητικό πρότυπο αναπτύχθηκε για την πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης, ωστόσο σήμερα έχει δειχθεί ότι βελτιώνει κι άλλους παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου (Siervo et al., 2015). Στη βιβλιογραφία, η δίαιτα DASH έχει συσχετισθεί με καλύτερες βαθμολογίες σε γνωσιακές λειτουργίες, όπως η λεκτική μνήμη (Blumenthal et al., 2017), η μνήμη, η μάθηση κι οι επιτελικές λειτουργίες (P. J. Smith et al., 2010), και φαίνεται να είναι ευεργετική για την πρόληψη των ανοϊκών συνδρόμων, όπως η νόσος Alzheimer (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015).

Η δίαιτα Mediterranean – DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND diet) αποτελεί ένα υβριδικό διατροφικό πρότυπο που έχει προκύψει από το συνδυασμό της Μεσογειακής Δίαιτας με τη δίαιτα DASH, το οποίο αναπτύχθηκε για την πρόληψη της γνωσιακής έκπτωσης (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Barnes, et al., 2015). Σε αυτό το διαιτητικό πρότυπο δίνεται έμφαση στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, οι ξηροί καρποί, τα μούρα, τα όσπρια και τα δημητριακά ολικής άλεσης. Επιπλέον, περιέχει ψάρια, πουλερικά, ελαιόλαδο και κρασί, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος κι άλλων τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά είναι περιορισμένη. Η δίαιτα MIND έχει συνδεθεί με καλύτερη γνωσιακή απόδοση (Calil et al., 2018; McEvoy et al., 2017), μικρότερη έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (Adjibade et al., 2019; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Barnes, et al., 2015; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015) και με μικρότερη επίπτωση της νόσου Alzheimer (Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015).

Παραδείγματα άλλων διατροφικών δεικτών που έχουν μελετηθεί συναρτήσει της γνωσιακής απόδοσης είναι: ο Healthy Eating Index (HEI) που βασίζεται στο MyPyramid των ΗΠΑ (Fan et al., 2021; Kennedy, Ohls, Carlson, & Fleming, 1995; Ye et al., 2013), ο Dietary Guideline Index (DGI) που αντανakλά τις διατροφικές συστάσεις της Αυστραλίας (Milte, Ball, Crawford, &

McNaughton, 2019; Zabetian-Targhi et al., 2020), το Programme National Nutrition Santé Guideline Score (PNNS-GS) που είναι βασισμένος σε διατροφικές συστάσεις στη Γαλλία (Estaquio et al., 2009; Kesse-Guyot, Amieva, et al., 2011) και ο Healthy Diet Indicator (HDI) που αντικατοπτρίζει τις συστάσεις του ΠΟΥ για την πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων (Berendsen et al., 2017; Huijbregts et al., 1997).

A posteriori προσέγγιση διατροφικών προτύπων:

Πολλοί ερευνητές/τριες έχουν προσπαθήσει να εξάγουν διατροφικά πρότυπα μέσα από στατιστικές αναλύσεις, όπως η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis, PCA), η παραγοντική ανάλυση (factor analysis), η ανάλυση κατά συστάδες (cluster analysis) και η ανηγμένη διαβαθμισμένη παλινδρόμηση (Reduced Rank Regression, RRR), στην οποία χρησιμοποιούνται στοιχεία και από την *a priori* προσέγγιση των διαιτητικών προτύπων (van de Rest et al., 2015).

Για παράδειγμα, σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα 60-88 ετών με ήπια γνωσιακή έκπτωση, βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες/ουσες με μεγαλύτερη προσκόλληση σε ένα διαιτητικό πρότυπο πλούσιο σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια, γαλακτοκομικά προϊόντα και ξηρούς καρπούς και περιορισμένο σε noodles και δημητριακά είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν καλύτερες βαθμολογίες σε δοκιμασίες της γνωσιακής λειτουργίας, όπως ο προσανατολισμός, η μνήμη και η γλώσσα (Su et al., 2020). Απεναντίας, η μεγαλύτερη προσκόλληση σε μία δυτικού τύπου δίαιτα, κατά την έναρξη της μελέτης, σχετίστηκε με μεγαλύτερη έκπτωση στην οπτικοχωρητική ικανότητα, μετά από 36 μήνες, στους φορείς του *APOE* ε4 (S. L. Gardener et al., 2015).

2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΕΝΑ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες παρατήρησης της βιβλιογραφίας εξετάζουν το ρόλο της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα στη γνωσιακή λειτουργία και στη γνωσιακή έκπτωση, έχουν συμπεριλάβει στο δείγμα τους άτομα μέσης ηλικίας (Bhushan et al., 2018; Crichton et al., 2013; Kesse-Guyot et al., 2013; Ye et al., 2013), δηλαδή στην προκλινική περίοδο των ανοϊκών συνδρόμων (Singh-Manoux et al., 2012). Παρά ταύτα, στην πλειονότητα των μελετών, συμμετέχουν άτομα άνω των 60 ετών, στα οποία ήδη έχουν αρχίσει να επιδρούν οι παθογενετικοί μηχανισμοί των ανοϊκών συνδρόμων. Επιπλέον, λίγες από αυτές τις μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε χώρες της Μεσογείου (Kesse-Guyot et al., 2013; S. K. Nishi et al., 2021; Psaltopoulou et al., 2008), ενώ ακόμα λιγότερες είναι αυτές που έχουν διεξαχθεί σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού (Psaltopoulou et al., 2008). Μάλιστα, από αυτές, μόνο σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία συμπεριέλαβαν άτομα από την ηλικία των 45 ετών, στο δείγμα τους (Kesse-Guyot et al., 2013).

Όσο αφορά στην αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών, η πλειονότητα των ερευνητών/τριων χρησιμοποίησε FFQ (Bhushan et al., 2018; Calil et al., 2018; X. Chen et al., 2021; Cherbuin & Anstey, 2012; Crichton et al., 2013; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking et al., 2019; Karstens et al., 2019; Koyama et al., 2015; McEvoy et al., 2017; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Stephanie K. Nishi et al., 2021; Psaltopoulou et al., 2008; Shakersain et al., 2018; Wesselman et al., 2021; Ye et al., 2013), κι όχι με άλλες μεθόδους, με τις οποίες επιτυγχάνεται πιο ακριβής καταγραφή της συνήθους δίαιτας, όπως η ανάκληση 24ώρου, ιδίως με τη μέθοδο πολλαπλών περασμάτων. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν δείκτες για την αξιολόγηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα που στηρίζονται στις μέσες τιμές κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και πρόσληψης θρεπτικών συστατικών του εκάστοτε δείγματος (Bhushan et al., 2018; Cherbuin & Anstey, 2012; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Kesse-Guyot et al., 2013; Psaltopoulou et al., 2008; Tsvigoulis et al., 2013; Ye et al., 2013), ενέχοντας τον κίνδυνο να μην αντανakλώνται οι διαιτητικές συνήθειες του διαιτητικού προτύπου της Μεσογειακής Δίαιτας.

Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω κενά στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, σκοπός αυτής της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, σε άτομα του ελληνικού πληθυσμού, άνω των 40 ετών, με εκβάσεις τόσο τη γνωσιακή

απόδοση, όσο και την αλλαγή των γνωσιακών λειτουργιών και την επίπτωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και της άνοιας.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Δείγμα

Η μελέτη Aiginition Longitudinal Biomarker Investigation Of Neurodegeneration (ALBION) είναι μία προοπτική μελέτη που ξεκίνησε το 2018, στην Α' Νευρολογική Κλινική του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που στεγάζεται στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο και αναμένεται να έχει διάρκεια 10ετούς παρακολούθησης (Kalligerou et al., 2019). Η παρούσα μελέτη είναι μία προοπτική μελέτη με δείγμα ατόμων κατά τη χρονική περίοδο: 09/2018 – 11/2021.

Οι συμμετέχοντες/ουσες και οι συμμετέχουσες της μελέτης είναι ενήλικες, άνω των 40 ετών, που είναι γνωσιακά υγιείς, αλλά έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό ανοϊκών συνδρόμων ή αναφέρουν υποκειμενικά γνωσιακά ελλείμματα ή έχουν ήπια γνωσιακή έκπτωση, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης της άνοιας (Kalligerou et al., 2019). Άλλα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη είναι οι νευρολογικές, οι ψυχιατρικές ή άλλες νοσολογικές οντότητες που συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης ή άνοιας, μεταξύ των οποίων είναι: η νόσος Huntington, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Parkinson, το σύνδρομο Down, η κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών κι οι μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως: η μείζων κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια κι η διπολική διαταραχή. Επιπλέον, από τη μελέτη, εξαιρούνται άτομα που δεν έχουν αντενδείξεις για μαγνητική τομογραφία (MRI) ή λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

Για τη διάγνωση της άνοιας, χρησιμοποιούνται τα διαγνωστικά κριτήρια σύμφωνα με το DSM-IV-TR (Kalligerou et al., 2019). Η διάγνωσης της πιθανής (probable) και της ενδεχόμενης (possible) νόσου Alzheimer πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια του National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA). Επίσης, στις περιπτώσεις που υπάρχει υποκειμενική αναφορά έκπτωσης της μνήμης ή κάποιο αντικειμενικό εύρημα για έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών,

αλλά χωρίς την παρεμπόδιση της ανεξαρτησίας στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων, χρησιμοποιούνται πρότυπα κριτήρια για την κατάταξη του συμμετέχοντος στην κατηγορία της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και τους υποτύπους της ως προς τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την ταχύτητα επεξεργασίας, την οπτικοχωρητική ικανότητα, το λόγο και τους συνδυασμούς τους.

3.2. Περιγραφή πρωτοκόλλου της μελέτης

Πριν από την ένταξη στη μελέτη, κάθε συμμετέχοντας/ουσα συμπληρώνει ένα έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή του στη μελέτη (Kalligerou et al., 2019). Μετά από την πρώτη αξιολόγηση, οι συμμετέχοντες/ουσες αξιολογούνται σε ετήσια βάση, μέχρι την εμφάνιση άνοιας, η οποία αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από περαιτέρω αξιολογήσεις.

Κατά την πρώτη επίσκεψη, συλλέγονται δημογραφικά στοιχεία, όπως η ημερομηνία γέννησης, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, τα έτη εκπαίδευσης, το είδος επαγγέλματος και ο τύπος κατοικίας (Kalligerou et al., 2019). Επιπλέον, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε κάθε συμμετέχοντα, πραγματοποιείται τυποποιημένη φυσική εξέταση από Νευρολόγο, κατά την οποία οι συμμετέχοντες/ουσες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ιατρικό ιστορικό τους και τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν, το οικογενειακό ιστορικό τους, με έμφαση στις νευρολογικές ασθένειες. Επίσης, οι συμμετέχοντες/ουσες αξιολογούνται ως προς την ικανότητα διεκπεραίωσης των καθημερινών δραστηριοτήτων και εξετάζονται για την παρουσία νευρολογικών και ψυχιατρικών συμπτωμάτων, άγχους ή κατάθλιψης. Πρόσθετα, αξιολογούνται τα υποκειμενικά ελλείμματα στη γνωσιακή λειτουργία, με το ερωτηματολόγιο Subjective Cognitive Complaints Questionnaire, κατά το οποίο οι συμμετέχοντες/ουσες που αναφέρουν έκπτωση της μνήμης, εξετάζονται περαιτέρω σχετικά με την έναρξη, τη διάρκεια, την πορεία και την έκταση των συμπτωμάτων τους (Tsaranou et al., 2019; Vlachos et al., 2019). Άλλες πληροφορίες που συνεκτιμώνται, είναι οι συνήθειες του ελεύθερου χρόνου, η φυσική δραστηριότητα, οι συνήθειες του ύπνου, η φυσική δύναμη των άνω άκρων και η φυσική απόδοση των κάτω άκρων, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (σωματικό βάρος κι ύψος), καθώς κι η διαιτητική πρόσληψη και η αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών. Επιπλέον, σε κάθε συμμετέχοντα, δίνεται ακτιγράφος και WatchPad, για την αξιολόγηση του ύπνου, και διεξάγονται μαγνητική τομογραφία, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ECG), καθώς και αιμοληψία,

συλλογή κοπράνων και οσφυονωτιαία παρακέντηση, με σκοπό την ανάλυση βιοδεικτών που είναι ενδεικτικοί για τη νόσο Alzheimer.

Μέχρι και τον Αύγουστο του 2021, ο επανέλεγχος της επόμενης αξιολόγησης των συμμετεχόντων περιλάμβανε τις ίδιες δοκιμασίες, με εξαίρεση: την αξιολόγηση του ύπνου με τον ακτιγράφο και το WatchPad, τη μαγνητική τομογραφία, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, την αιμοληψία, τη συλλογή κοπράνων και την οσφυονωτιαία παρακέντηση, για τη λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

3.3. Αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας

Κατά την ένταξη στη μελέτη και σε κάθε επανέλεγχο, γίνεται αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας από νευροψυχολόγους. Πέρα από τη συνολική γνωσιακή λειτουργία, οι πέντε πτυχές της γνωσιακής λειτουργίας που αξιολογούνται είναι: η μνήμη, η γλώσσα, η προσοχή – ταχύτητα επεξεργασίας, η οπτικοχωρητική ικανότητα και οι επιτελικές λειτουργίες.

Συγκεκριμένα, για την αξιολόγηση της γνωσιακής λειτουργίας συνολικά, χρησιμοποιούνται: το Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) και το Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) (Mioshi et al., 2006). Για την αξιολόγηση της μνήμης, χρησιμοποιούνται δοκιμασίες αξιολόγησης της λεκτικής και της μη λεκτικής μνήμης. Συγκεκριμένα, για την αξιολόγηση της λεκτικής μνήμης, χρησιμοποιείται το Greek Verbal Learning Test (GVLT) (Vlahou et al., 2013) και μία δοκιμασία ανάκλησης ιστορίας (Story recall immediate and delayed), ενώ, για την αξιολόγηση της μη λεκτικής μνήμης, πραγματοποιείται το Medical College of Georgia Complex Figure Test (MCG) (Lezak et al., 2004). Για την αξιολόγηση της γλώσσας, χρησιμοποιούνται οι επιμέρους δοκιμασίες του ACE-R, για τη σημασιολογική, τη φωνολογική ευχέρεια και τη γλώσσα (Mioshi et al., 2006), καθώς και μία δοκιμασία κατονομασίας 40 αντικειμένων (40-item naming test). Για την προσοχή – ταχύτητα επεξεργασίας, χρησιμοποιούνται: το Trail Making Test (TMT) – Part A (Gordon, 1972) και το Digital Span Forwards (Arthur R. Jensen & Figueroa, 1975). Για την αξιολόγηση της οπτικοχωρητικής ικανότητας, πραγματοποιούνται οι δοκιμασίες: MCG Complex Figure Test – copy condition (Lezak et al., 2004) και η δοκιμασία του ACE-R για την οπτικοχωρητική αντίληψη (Mioshi et al., 2006). Για τις επιτελικές λειτουργίες, χρησιμοποιούνται: το Trail Making Test (TMT)

– Part B (Gordon, 1972), το Stroop Test (Arthur R Jensen, 1965) και το Digital Span Backwards (Arthur R. Jensen & Figueroa, 1975).

Από τις βαθμολογίες των γνωσιακών λειτουργιών και της συνολικής γνωσιακής απόδοσης, υπολογίσθηκαν συνολικά τα z-scores.

3.4. Αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με τη μέθοδο της ανάκλησης 24ώρου. Συγκεκριμένα, σε κάθε συμμετέχοντα, πραγματοποιούνται τέσσερις ανακλήσεις 24ώρου. Η πρώτη ανάκληση έγινε με προσωπική συνέντευξη κατά την επίσκεψη του/της ασθενούς, στα Ειδικά Εξωτερικά Ιατρεία του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, ενώ οι επόμενες πραγματοποιούνται τηλεφωνικά. Οι τέσσερις ανακλήσεις λαμβάνουν χώρα σε χρονικό διάστημα ενός μήνα. Από αυτές τις τέσσερις, στις τρεις, οι ανακαλούμενες ημέρες αφορούν σε καθημερινές, ενώ στη μία αφορά σε ημέρα Σαββατοκύριακου ή αργίας.

Για την κάθε ανάκληση 24ώρου, χρησιμοποιείται η μέθοδος πολλαπλών περασμάτων (multiple pass 24h recall) (Conway, Ingwersen, & Moshfegh, 2004; Conway, Ingwersen, Vinyard, & Moshfegh, 2003). Στο πρώτο βήμα, ο διαιτολόγος ζητά από τον εκάστοτε συμμετέχοντα να ανακαλέσει στη μνήμη του όλα τα τρόφιμα και τα ποτά που κατανάλωσε τις προηγούμενες 24 ώρες, δηλαδή από την πρωινή αφύπνιση έως τη στιγμή του βραδινού ύπνου. Έπειτα, ζητείται από το συμμετέχοντα να περιγράψει τα τρόφιμα με μεγαλύτερη ακρίβεια και, σε επόμενο βήμα, εξετάζεται κατά πόσο το άτομο έχει καταναλώσει τρόφιμα που συχνά παραλείπονται, όπως το λάδι, η σαλάτα, τα γλυκά, το αλκοόλ και το βούτυρο. Στο στάδιο αυτό, κατά την πρώτη από τις τέσσερις ανακλήσεις, χρησιμοποιούνται οπτικά βοηθήματα, για να εκτιμηθεί το μέγεθος της ποσότητας του καταναλισκόμενου τροφίμου, ενώ στις τηλεφωνικές ανακλήσεις, ζητάται από τους συμμετέχοντες/ουσες να συγκρίνουν τις ποσότητες με άλλα οικεία μέτρα, όπως το κεσεδάκι του γιαουρτιού, η παλάμη του χεριού. Ακολούθως, ο κάθε εθελοντής αναφέρει την ώρα και τις συνθήκες κατανάλωσης φαγητού, όπως το αν υπήρχαν συνδαιτημόνες ή το αν διεξάγονταν άλλες δραστηριότητες ταυτόχρονα με τα γεύματα, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης, η ασχολίες με τον υπολογιστή ή η οδήγηση και το περπάτημα. Στο τελευταίο στάδιο, γίνεται ανασκόπηση των πληροφοριών που συλλέγονται με επανάληψη όλων των

πληροφοριών της ανάκλησης στον συμμετέχοντα. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες/ουσες απαντούν σε ερωτήσεις για την πρόσληψη νερού, τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής ή την υιοθέτηση κάποιας ιδιαίτερης δίαιτα, κατά την ανακαλούμενη ημέρα.

Τα δεδομένα των ανακλήσεων 24ώρου αναλύονται ως προς τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά, καθώς και ως προς την ενεργειακή πρόσληψη, με το πρόγραμμα Nutritionist Pro™ (2007, Axxya Systems, Texas, USA).

Στη συνέχεια, τα δεδομένα από τις ανακλήσεις 24ώρου επεξεργάζονται και τα καταναλωθέντα τρόφιμα ομαδοποιούνται σε ομάδες τροφίμων, οι οποίες είναι οι εξής: επεξεργασμένα δημητριακά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρια και θαλασσινά, πουλερικά, κόκκινο κρέας, αλλαντικά, αυγά, ελαιόλαδο, γλυκά, γλυκαντικά, spreads και sauces, ελιές αναψυκτικά και χυμοί, light αναψυκτικά, ροφήματα, ξηροί καρποί, light γαλακτοκομικά, πλήρη γαλακτοκομικά, τυριά σε χαμηλά λιπαρά (<20%), τυριά πλούσια σε λιπαρά (>20%), αλμυρά snacks, junk foods και αλκοόλ.

Για κάθε εθελοντή, αξιολογείται ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, χρησιμοποιώντας τον δείκτη MedDietScore (Panagiotakos et al., 2007). Αυτός ο δείκτης αναπτύχθηκε σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού κι έχει βασιστεί στο διαιτητικό πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας. Αποτελείται από 11 ερωτήσεις, που αξιολογούν τη συχνότητα κατανάλωσης ομάδων τροφίμων. Η κάθε συνιστώσα λαμβάνει βαθμολογία από 0 έως 5. Οι μερίδες που λαμβάνονται υπ' όψη είναι αυτές της πυραμίδας της Μεσογειακής Δίαιτας. Οι ομάδες τροφίμων που σχετίζονται περισσότερο με τη Μεσογειακή Δίαιτα είναι: τα μη επεξεργασμένα δημητριακά, οι πατάτες, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, το ψάρι και τα όσπρια, και σύμφωνα με την πυραμίδα της Μεσογειακής Δίαιτας, συνίσταται η κατανάλωσή τους είτε σε καθημερινή βάση είτε περισσότερες από 3 μερίδες/εβδομάδα. Στο MedDietScore, αυτά τα τρόφιμα λαμβάνουν βαθμολογία 0, 1, 2, 3, 4 και 5, όταν καταναλώνονται «ποτέ», «σπάνια», «συχνά», «πολύ συχνά», «εβδομαδιαία» και «καθημερινά», αντίστοιχα. Αντίστροφη βαθμολογία λαμβάνουν οι ομάδες τροφίμων που αποκλίνουν από το πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας και συνίστανται να καταναλώνονται σπάνια ή σε μηνιαία βάση, όπως το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα του, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα). Όσο αφορά στο αλκοόλ, θεωρώντας ότι η περιεκτικότητά του σε αιθανόλη είναι 12g/100mL, βαθμολογείται με 5, 4, 3, 2, 1 και 0, όταν οι ημερήσιες καταναλισκόμενες ποσότητες

είναι <300mL, 600-700mL, 500-600mL, 400-500mL, 300-400mL και >700mL, αντίστοιχα. Η τελική βαθμολογία που μπορεί να λάβει είναι στο εύρος 0-55 βαθμών. Τιμές κοντά στο ανώτατο όριο υποδεικνύουν ισχυρή προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα.

3.5. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση, ως συνεχείς μεταβλητές, θεωρήθηκαν οι μεταβλητές που περιγράφουν την ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης, τον ΔΜΣ, η διάρκεια της παρακολούθησης, τις μεταβλητές της διαιτητικής πρόσληψης, όπως ο δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα MedDietScore, καθώς και τα z-scores των γνωσιακών λειτουργιών. Ως κατηγορικές μεταβλητές, θεωρήθηκαν το φύλο και η κλινική διάγνωση, η οποία κατηγοριοποιεί τους συμμετέχοντες/ουσες σε: «γνωσιακά υγιή άτομα», άτομα με «ήπια γνωσιακή έκπτωση» και «άνοια». Στη συνέχεια της μελέτης, τα γνωσιακά υγιή άτομα και τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση, κατηγοριοποιήθηκαν ως συμμετέχοντες/ουσες «χωρίς διάγνωση άνοιας», ενώ στη συνέχεια, τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση και με διάγνωση άνοιας κατηγοριοποιήθηκαν ως συμμετέχοντες/ουσες με «γνωσιακή έκπτωση».

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών με Normal Q – Q plot και με στατιστικό έλεγχο με τα στατιστικά κριτήρια Kolmogorov – Smirnov και Shapiro – Wilk. Βρέθηκε ότι οι μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή. Συνεπώς χρησιμοποιήθηκε παραμετρική ανάλυση.

Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν μέτρα θέσης και διασποράς, δηλαδή: μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή ως μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Για την περιγραφή των ποιοτικών (κατηγορικών) μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκαν: απόλυτες τιμές και σχετικές (%) συχνότητες.

Κατά τη συγχρονική ανάλυση των δεδομένων της πρώτης αξιολόγησης, οι εθελοντές διαχωρίστηκαν σε «γνωσιακά υγιή άτομα» και συμμετέχοντες/ουσες με «ήπια γνωσιακή έκπτωση». Οι έλεγχοι μεταξύ των ομάδων και των συνεχών μεταβλητών (ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, ΔΜΣ, χαρακτηριστικά διαιτητικής πρόσληψης) έγιναν με τη χρήση του t-κριτηρίου του Student. Αντίστοιχα, ο έλεγχος μεταξύ αυτών των δύο ομάδων με το φύλο πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε λογιστική

παλινδρόμηση για τη συσχέτιση του MedDietScore με την πιθανότητα διάγνωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση, για τη εύρεση πιθανής σχέσης μεταξύ του MedDietScore με τα z-score, συνολικά του δείγματος, των γνωσιακά υγιών ατόμων και των ατόμων με ήπια γνωσιακή έκπτωση.

Για την προοπτική ανάλυση των πληροφοριών που συλλέχθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν οι γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης (Generalized Estimating Equations, GEE). Αρχικά, τα άτομα διαχωρίστηκαν σε ομάδες με βάση τη διάγνωση και έγινε συσχέτιση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την ένταξη τους στη μελέτη, με τις πιθανότητες διάγνωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας, κατά την επαναξιολόγηση. Σε δεύτερο βήμα, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την έναρξη της μελέτης, σχετίστηκε με τις αλλαγές στα z-scores των γνωσιακών λειτουργιών. Στην περίπτωση αυτήν, λήφθηκε υπ' όψη η αλληλεπίδραση του MedDietScore με το χρόνο (MedDietScore $\times$ Time).

Σε όλες τις συσχετίσεις, λήφθηκαν υπ' όψη τέσσερα υποδείγματα. Το πρώτο από αυτά αποτελεί το μη σταθμισμένο υπόδειγμα συσχέτισης του MedDietScore. Στο δεύτερο υπόδειγμα, λαμβάνονται υπ' όψη: η ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης. Στο τρίτο υπόδειγμα, σταθμίζονται οι συμμεταβλητές του προηγούμενου υποδείγματος και η ενεργειακή πρόσληψη, όπως μετρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση. Το τέταρτο υπόδειγμα συμπεριλαμβάνει τις συμμεταβλητές του δεύτερου υποδείγματος και τον ΔΜΣ.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως: $p \leq 0.05$.

3.6. Έγκριση βιοηθικής

Η μελέτη ALBION έχει λάβει έγκριση βιοηθικής από το Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ξεκινώντας από τα χαρακτηριστικά των ατόμων, κατά την πρώτη αξιολόγηση, το δείγμα της μελέτης αποτελούταν από 116 άτομα, ηλικίας $64,4 \pm 8,8$ ετών, εκ των οποίων το 64% είναι γυναίκες (Πίνακας 4.1). Ο μέσος όρος για τα έτη εκπαίδευσης είναι $13,0 \pm 3,9$ έτη. Στην πρώτη αξιολόγηση, τα 82 (70,7%) άτομα είχαν φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, ενώ τα 34 (29,3%) έλαβαν διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης. Τα γνωσιακά υγιή άτομα είχαν υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, συγκριτικά με τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση ($p=0,044$), αλλά δεν παρουσιάστηκαν άλλες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την ηλικία, το φύλο και τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Μεταβλητές	Συνολικά (N=116)	Γνωσιακά υγιή άτομα (N=82)	Ήπια γνωσιακή έκπτωση (N=34)	p-value
Ηλικία, έτη	$64,4 \pm 8,8$	$63,5 \pm 9,4$	$66,4 \pm 7,1$	0,068
Φύλο, % γυναικών	64,0%	65,4%	60,6%	0,626
Επίπεδο εκπαίδευσης, έτη	$13,0 \pm 3,9$	$13,4 \pm 3,9$	$11,8 \pm 3,7$	0,044
ΔΜΣ, kg/m^2	$27,8 \pm 4,7$	$27,8 \pm 4,0$	$27,9 \pm 5,7$	0,911

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0,05$.

Στον Πίνακα 4.2 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά της διαιτητικής πρόσληψης των ατόμων του δείγματος της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, η μέση ενεργειακή πρόσληψη ήταν $1829,1 \pm 529,8$ kcal/ημέρα. Μάλιστα, παρατηρείται ότι τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση έχουν οριακά στατιστικά σημαντικά ($p=0,076$) μικρότερη μέση ενεργειακή πρόσληψη ($1687,8 \pm 519,6$ kcal/ημέρα), συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα ($1889,1 \pm 526,1$ kcal/ημέρα). Συνολικά, το $43,7 \pm 7,2\%$ και το $41,9 \pm 8,6\%$ της μέσης ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από την πρόσληψη λιπιδίων και υδατανθράκων, αντίστοιχα. Η πρωτεϊνική πρόσληψη των ατόμων του δείγματος ήταν $15,1 \pm 2,8\%$, που αντιστοιχεί σε πρόσληψη $1,0 \pm 0,4$ g πρωτεϊνών ανά ημέρα. Συνολικά, η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Όσο αφορά στον δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, MedDietScore, συνολικά τα άτομα του δείγματος είχαν μέτρια προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, με βαθμολογία $30,3 \pm 6,1$. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι παρατηρείται μία τάση στατιστικής σημαντικότητας στη διαφορά του MedDietScore μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,087$), με τα άτομα με ήπια γνωσιακή

έκπτωση να έχουν μικρότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα ($28,7 \pm 5,2$), συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα ($31,0 \pm 6,4$).

Πίνακας 4.2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά διαιτητικής πρόσληψης

Μεταβλητές	Συνολικά (N=116)	Γνωσιακά υγιή άτομα (N=82)	Ήπια γνωσιακή έκπτωση (N=34)	p-value
Ενέργεια, kcal/ημέρα	1829,1 ± 529,8	1889,1 ± 526,1	1687,8 ± 519,6	0,076
Υδατάνθρακες, % ενέργειας	41,9 ± 8,6	41,5 ± 8,7	42,7 ± 8,2	0,519
Πρωτεΐνες				
%	15,1 ± 2,8	15,3 ± 2,8	14,7 ± 2,9	0,366
g/kg	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,532
Λιπίδια, % ενέργειας	43,7 ± 7,2	41,9 ± 8,6	41,9 ± 8,6	0,500
MedDietScore (0-55)	30,3 ± 6,1	31,0 ± 6,4	28,7 ± 5,2	0,087

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

Στον Πίνακα 4.3, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση του MedDietScore με τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, κατά την πρώτη αξιολόγηση της μελέτης. Στο μη σταθμισμένο υπόδειγμα, ο δείκτης MedDietScore τείνει να συσχετισθεί με μικρότερο επιπολασμό ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (ΣΛ: 0,939 95%ΔΕ: [0,873, 1,010], $p=0,089$). Λαμβάνοντας υπ' όψη την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης, η συσχέτιση παραμένει οριακά σημαντική, όπως και όταν λαμβάνεται υπόψη και η ενεργειακή πρόσληψη. Όταν όμως λαμβάνεται υπόψη ο ΔΜΣ, έναντι της ενεργειακής πρόσληψης, η συσχέτιση καθίσταται είναι μη στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 4.3: Συσχέτιση του MedDietScore με την πιθανότητα ήπιας γνωσιακής έκπτωσης

Υπόδειγμα	MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή	
	Σχετικός Λόγος (95% ΔΕ)	p-value
1 ^ο	0,939 (0,873 – 1,010)	0,089
2 ^ο	0,926 (0,851 – 1,006)	0,070
3 ^ο	0,934 (0,857 – 1,017)	0,114
4 ^ο	0,928 (0,790 – 1,090)	0,362

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

Στον Πίνακα 4.4, αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης, για τη συσχέτιση του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με τα z-scores της συνολικής

γνωσιακής απόδοσης και των επιμέρους γνωσιακών λειτουργιών. Το δείγμα εξετάστηκε συνολικά. Παρατηρείται ότι, τόσο στα μη σταθμισμένα όσο και στα σταθμισμένα υποδείγματα, οι βαθμολογίες των δοκιμασιών των γνωσιακών λειτουργιών και της συνολικής γνωσιακής απόδοσης δεν συσχετίσθηκαν στατιστικά σημαντικά με το δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα.

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν οι συσχετίσεις του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, συναρτήσει των αποτελεσμάτων των βαθμολογιών των γνωσιακών λειτουργιών, με βάση την κλινική διάγνωση των ατόμων, ώστε να αποτυπωθούν τυχόν διαφορετικές συσχετίσεις στα γνωσιακά υγιή άτομα και στα άτομα που είχαν ήδη αρχίσει οι διεργασίες της γνωσιακής έκπτωσης. Ωστόσο, και σε αυτήν την περίπτωση, δεν παρουσιάσθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 4.4: Συσχέτιση του MedDietScore με τα αποτελέσματα από των γνωσιακών λειτουργιών, κατά την πρώτη αξιολόγηση

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Συνολικά (N=116)		Γνωσιακά υγιή άτομα (N=82)		Ήπια γνωσιακή έκπτωση (N=34)	
	β ± Τυπικό Σφάλμα	p-value	β ± Τυπικό Σφάλμα	p-value	β ± Τυπικό Σφάλμα	p-value
Μνήμη						
1 ^ο υπόδειγμα	0,026 ± 0,021	0,222	0,000 ± 0,014	0,974	0,002 ± 0,044	0,958
2 ^ο υπόδειγμα	0,018 ± 0,022	0,410	0,007 ± 0,014	0,608	-0,060 ± 0,064	0,353
3 ^ο υπόδειγμα	0,013 ± 0,022	0,592	0,004 ± 0,014	0,787	-0,053 ± 0,067	0,439
4 ^ο υπόδειγμα	0,054 ± 0,043	0,216	0,043 ± 0,025	0,108	0,042 ± 0,171	0,813
Γλώσσα						
1 ^ο υπόδειγμα	0,001 ± 0,016	0,950	-0,007 ± 0,014	0,653	-0,041 ± 0,033	0,219
2 ^ο υπόδειγμα	-0,007 ± 0,016	0,648	-0,008 ± 0,015	0,599	-0,060 ± 0,042	0,170
3 ^ο υπόδειγμα	-0,013 ± 0,016	0,403	-0,014 ± 0,015	0,362	-0,060 ± 0,044	0,195
4 ^ο υπόδειγμα	0,055 ± 0,032	0,097	0,039 ± 0,023	0,113	0,074 ± 0,122	0,568
Προσοχή – ταχύτητα επεξεργασίας						
1 ^ο υπόδειγμα	0,000 ± 0,023	0,984	0,014 ± 0,018	0,441	0,044 ± 0,070	0,540
2 ^ο υπόδειγμα	-0,004 ± 0,023	0,858	0,010 ± 0,020	0,608	0,030 ± 0,098	0,764
3 ^ο υπόδειγμα	0,000 ± 0,023	0,995	0,013 ± 0,020	0,532	0,037 ± 0,105	0,732
4 ^ο υπόδειγμα	-0,030 ± 0,059	0,623	-0,021 ± 0,037	0,575	0,077 ± 0,354	0,837
Οπτικοχωρητική ικανότητα						
1 ^ο υπόδειγμα	0,007 ± 0,018	0,700	-0,004 ± 0,019	0,831	0,027 ± 0,043	0,528
2 ^ο υπόδειγμα	-0,007 ± 0,016	0,647	-0,001 ± 0,020	0,942	-0,015 ± 0,044	0,730
3 ^ο υπόδειγμα	-0,010 ± 0,016	0,539	-0,003 ± 0,020	0,881	-0,026 ± 0,046	0,582
4 ^ο υπόδειγμα	-0,051 ± 0,037	0,171	-0,036 ± 0,043	0,409	-0,066 ± 0,124	0,613
Επιτελικές λειτουργίες						
1 ^ο υπόδειγμα	-0,010 ± 0,021	0,641	0,015 ± 0,018	0,409	-0,070 ± 0,080	0,395
2 ^ο υπόδειγμα	-0,003 ± 0,020	0,896	0,014 ± 0,018	0,442	-0,071 ± 0,112	0,538
3 ^ο υπόδειγμα	0,001 ± 0,020	0,968	0,016 ± 0,018	0,389	-0,065 ± 0,115	0,580
4 ^ο υπόδειγμα	-0,051 ± 0,041	0,232	-0,016 ± 0,032	0,619	-0,267 ± 0,078	0,175
Γνωσιακή λειτουργία						

1^ο υπόδειγμα	0,003 ± 0,011	0,798	-0,004 ± 0,011	0,720	-0,021 ± 0,020	0,321
2^ο υπόδειγμα	-0,004 ± 0,012	0,711	-0,004 ± 0,011	0,721	-0,032 ± 0,031	0,310
3^ο υπόδειγμα	-0,007 ± 0,012	0,548	-0,006 ± 0,011	0,594	-0,030 ± 0,033	0,373
4^ο υπόδειγμα	-0,007 ± 0,029	0,935	-0,001 ± 0,028	0,963	-0,029 ± 0,065	0,677

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

Για τη δεύτερη επίσκεψη, υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για 72 άτομα. Μεταξύ αυτών, τα 45 (62,5%) άτομα συνέχιζαν να έχουν φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, οι 18 (25%) εθελοντές είχαν λάβει διάγνωση ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, ενώ παρουσιάστηκαν 7 (2,8%) νέα περιστατικά άνοιας. Αντίστοιχα, κατά τον τρίτο επανέλεγχο, μεταξύ των διαθέσιμων δεδομένων, οι 26 (70,3%) από τους 39 συμμετέχοντες/ουσες ήταν γνωσιακά υγιείς, τα 8 (21,6%) άτομα είχαν ήπια γνωσιακή έκπτωση και 2 (5,4%) από τους 39 εθελοντές ανέπτυξαν άνοια. Στον τέταρτο επανέλεγχο, 5 (50%) από τα 11 άτομα συνέχιζαν να έχουν φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία, 4 (40%) είχαν ήπια γνωσιακή έκπτωση, ενώ παρουσιάστηκε 1 (10%) νέο περιστατικό άνοιας. Επομένως, σε ένα χρονικό διάστημα $1,5 \pm 1,0$ έτη, μεταξύ των 116 ατόμων που δεν είχαν άνοια στην πρώτη αξιολόγηση, τα 76 (65,5%) άτομα διατήρησαν τις γνωσιακές λειτουργίες τους, τα 30 (25,9%) άτομα είχαν ήπια γνωσιακή έκπτωση και 10 (8,6%) έλαβαν διάγνωση άνοιας.

Αρχικά, αποκλείστηκαν τα άτομα με διάγνωση άνοιας και εξετάστηκε η συσχέτιση του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, MedDietScore, με τον σχετικό λόγο της διάγνωσης. Από τον Πίνακα 4.5, φαίνεται ότι δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του MedDietScore και της πιθανότητας διάγνωσης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, σε $1,5 \pm 1,0$ έτη, συνολικά.

Πίνακας 4.5: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα ήπιας γνωσιακής έκπτωσης

Υπόδειγμα	MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή	
	Σχετικός Λόγος (95% ΔΕ)	p-value
1^ο	1,095 (0,954 ± 1,256)	0,197
2^ο	1,066 (0,726 ± 1,565)	0,745
3^ο	1,101 (0,744 ± 1,629)	0,630
4^ο	1,191 (0,670 ± 2,118)	0,551

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

Στο επόμενο βήμα, διαχωρίστηκαν τα άτομα με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία από τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση και άνοια, ώστε να μελετηθεί ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την πρώτη αξιολόγηση, συναρτήσει της πιθανότητας διάγνωσης γνωσιακής έκπτωσης, κατά τον επανέλεγχο (Πίνακας 4.6). Παρόλα αυτά, δεν εμφανίστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας 4.6: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα διάγνωσης γνωσιακής έκπτωσης

Υπόδειγμα	MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή	
	Σχετικός Λόγος (95% ΔΕ)	p-value
1 ^ο	1,068 (0,915 ± 1,248)	0,405
2 ^ο	1,093 (0,864 ± 1,383)	0,458
3 ^ο	1,087 (0,867 ± 1,363)	0,470
4 ^ο	1,191 (0,670 ± 2,118)	0,551

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

Έπειτα, συσχετίστηκε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με την πιθανότητα διάγνωσης άνοιας (Πίνακας 4.7). Για το σκοπό αυτό, τα άτομα με φυσιολογική γνωσιακή λειτουργίας και τα άτομα με ήπια γνωσιακή έκπτωση εντάχθηκαν σε μία κατηγορία. Παρόλα αυτά, και σε αυτήν την περίπτωση, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Πίνακας 4.7: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα διάγνωσης άνοιας:

Υπόδειγμα	MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή	
	Σχετικός Λόγος (95% ΔΕ)	p-value
1 ^ο	0,955 (0,777 ± 1,173)	0,662
2 ^ο	0,962 (0,740 ± 1,251)	0,773
3 ^ο	0,966 (0,729 ± 1,280)	0,811
4 ^ο	0,982 (0,722 ± 1,334)	0,905

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0.05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

Στη συνέχεια, έγινε συσχέτιση του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, όπως μετρήθηκε κατά την ένταξη των συμμετεχόντων στη μελέτη, με τις αλλαγές στις γνωσιακές λειτουργίες, μέχρι τον επανέλεγχο. Στον Πίνακα 4.8, φαίνεται ότι δεν παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Εάν εστιάζαμε στα αποτελέσματα στα οποία παρουσιάζονται τα μικρότερα p-value, θα μπορούσαμε να πούμε ότι, για κάθε μονάδα αύξησης της Μεσογειακής Δίαιτας, η συνολική γνωσιακή επίδοση τείνει να μεταβάλλεται λίγο με την πάροδο του χρόνου, κατά 1 τυπική απόκλιση/έτος ($p=0,135$), λαμβάνοντας υπ' όψη την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

Πίνακας 4.8: Συσχέτιση του MedDietScore, κατά την ένταξη στη μελέτη, με τις αλλαγές στις γνωσιακές λειτουργίες

Ανεξάρτητη μεταβλητή	MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή	
	$\beta \pm$ Τυπικό Σφάλμα	p-value
Μνήμη		
1 ^ο υπόδειγμα	-0,008 $\pm$ 0,0208	0,700
2 ^ο υπόδειγμα	-0,013 $\pm$ 0,0212	0,538
3 ^ο υπόδειγμα	-0,014 $\pm$ 0,0208	0,490
4 ^ο υπόδειγμα	0,017 $\pm$ 0,0147	0,236
Γλώσσα		
1 ^ο υπόδειγμα	0,035 $\pm$ 0,0694	0,619
2 ^ο υπόδειγμα	0,004 $\pm$ 0,0624	0,950
3 ^ο υπόδειγμα	0,000 $\pm$ 0,0604	0,995
4 ^ο υπόδειγμα	0,007 $\pm$ 0,0193	0,710
Προσοχή – ταχύτητα επεξεργασίας		
1 ^ο υπόδειγμα	-0,017 $\pm$ 0,0332	0,610
2 ^ο υπόδειγμα	-0,008 $\pm$ 0,0354	0,821
3 ^ο υπόδειγμα	-0,008 $\pm$ 0,0351	0,812
4 ^ο υπόδειγμα	-0,057 $\pm$ 0,0553	0,298
Οπτικοχωρητική ικανότητα		
1 ^ο υπόδειγμα	-0,009 $\pm$ 0,0206	0,991
2 ^ο υπόδειγμα	-0,024 $\pm$ 0,0216	0,256
3 ^ο υπόδειγμα	-0,025 $\pm$ 0,0211	0,237
4 ^ο υπόδειγμα	0,004 $\pm$ 0,0165	0,804
Επιτελικές λειτουργίες		
1 ^ο υπόδειγμα	-0,020 $\pm$ 0,0272	0,469
2 ^ο υπόδειγμα	-0,022 $\pm$ 0,0267	0,416
3 ^ο υπόδειγμα	-0,021 $\pm$ 0,0270	0,428
4 ^ο υπόδειγμα	-0,030 $\pm$ 0,0431	0,486
Γνωσιακή λειτουργία		
1 ^ο υπόδειγμα	-0,066 $\pm$ 0,0612	0,282
2 ^ο υπόδειγμα	-0,084 $\pm$ 0,0584	0,152
3 ^ο υπόδειγμα	-0,086 $\pm$ 0,0574	0,135
4 ^ο υπόδειγμα	-0,010 $\pm$ 0,0210	0,647

Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας: $p \leq 0,05$.

1^ο υπόδειγμα: μη σταθμισμένο.

2^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης.

3^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ενεργειακή πρόσληψη.

4^ο υπόδειγμα: σταθμισμένο για την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τον ΔΜΣ.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη ALBION είναι μία προοπτική μελέτη που ξεκίνησε από το 2018 και έχει ως στόχο τη διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών, πιθανών βιοδεικτών και παραγόντων κινδύνου, για την έγκαιρη πρόληψη των ανοϊκών συνδρόμων. Είναι η πρώτη μελέτη με δείγμα υγιείς ενήλικες μέσης ηλικίας, άνω των 40 ετών, που διεξάγεται στην Ελλάδα, μία χώρα της λεκάνης της Μεσογείου. Στην παρούσα μελέτη, διερευνάται ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα συναρτήσει της κλινικής διάγνωσης της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και των ανοϊκών συνδρόμων, καθώς και της αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών των συμμετεχόντων της μελέτης ALBION. Τα βασικά ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την ένταξη των ατόμων στη μελέτη, είναι μικρότερος στα άτομα που είχαν ήπια γνωσιακή εξασθένηση συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα και η σχέση αυτή ήταν οριακά στατιστικά σημαντική, ενώ δε συσχετίζεται με τη γνωσιακή απόδοση συγχρονικά, την αλλαγή των γνωσιακών λειτουργιών μετά την πάροδο αυτού του χρονικού διαστήματος των $1,5\pm 1,0$ ετών της επαναξιολόγησης, τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης και την επίπτωση των ανοϊκών συνδρόμων.

Στη συγχρονική ανάλυση της πρώτης αξιολόγησης, διερευνήθηκαν οι διαφορές στι βαθμό της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα μεταξύ των γνωσιακά υγιών ατόμων και των ατόμων με ήπια γνωσιακή έκπτωση και έγινε συσχέτιση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με την πιθανότητα να πάσχει ο συμμετέχοντας από ήπια γνωσιακή έκπτωση, καθώς και με τις βαθμολογίες από τις δοκιμασίες αξιολόγησης της γνωσιακής απόδοσης, συνολικά, στη μνήμη, στη γλώσσα, στην προσοχή – ταχύτητα επεξεργασίας, στην οπτικοχωρητική ικανότητα και στις επιτελικές λειτουργίες. Το βασικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι ότι τα άτομα που έλαβαν διάγνωση ήπιας γνωσιακής εξασθένησης, κατά την ένταξή τους στη μελέτη ALBION, είχαν μικρότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, συγκριτικά με τα γνωσιακά υγιή άτομα, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν οριακά στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, δεν παρουσιάσθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, όσο αφορά στις υπόλοιπες αναλύσεις. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με τα ευρήματα ερευνητών/τριων που διεξήγαγαν παρόμοιες μελέτες, συμπεριλαμβάνοντας άτομα άνω των 40 ετών στο δείγμα τους, μόνο σε μία από αυτές τις δύο συγχρονικές μελέτες ο βαθμός προσκόλλησης της Μεσογειακής Δίαιτας δεν συσχετίσθηκε με τα υποκειμενικά ελλείμματα στη γνωσιακή απόδοση (Crichton et al., 2013).

Στη μελέτη αυτή, συμμετείχαν 1865 άτομα ηλικίας 40-65 ετών. Οι ερευνητές/ριες της μελέτης απέδωσαν αυτό το αποτέλεσμα στο ότι η Μεσογειακή Δίαιτα δεν ήταν το σύνηθες διαιτητικό πρότυπο των συμμετοχόντων τους και, μάλιστα, τόνισαν το σύνηθες διαιτητικό πρότυπό που ακολουθούσαν τα άτομα μέσης ηλικίας στην Αυστραλία, περιείχε τρόφιμα που δεν είναι χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Δίαιτας, αλλά είναι τυπικά τρόφιμα μίας δυτικού τύπου δίαιτα. Από την άλλη πλευρά, στην Boston Puerto Rican Health Study που διεξήχθη στις ΗΠΑ, έλαβαν μέρος 1269 συμμετέχοντες/ουσες ηλικίας 45-75 ετών και βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με καλύτερη γνωσιακή απόδοση, όπως αξιολογήθηκε με το MMSE (Ye et al., 2013). Επιπλέον, οι ερευνητές/ριες της συγκεκριμένης μελέτης κατέληξαν ότι, για κάθε μία μονάδα αύξησης του δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, η πιθανότητα να έχει ένα άτομο γνωσιακή εξασθένηση είναι μικρότερη κατά 14%.

Σε αυτήν τη μελέτη, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την πιθανότητα εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, γνωσιακής έκπτωσης και άνοιας, καθώς και με την αλλαγή των γνωσιακών λειτουργιών, μετά από $1,5 \pm 1,0$ έτη από την πρώτη αξιολόγηση. Από την άλλη πλευρά, στην Health Professionals' Follow-up Study που διεξήχθη στις ΗΠΑ και στην οποία οι 27842 συμμετέχοντες είχαν ηλικία 40-75 ετών, οι συμμετέχοντες με υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα είχαν μικρότερες πιθανότητες να αναφέρουν μέτριου ή σοβαρού βαθμού υποκειμενικά γνωσιακά ελλείμματα, κατά τον επανέλεγχο 22 χρόνια αργότερα (Bhushan et al., 2018). Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν μόνο άντρες. Στη μελέτη Supplementation with Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) που διεξήχθη στη Γαλλία και στην οποία συμμετείχαν 3083 άτομα με μέση ηλικία $52,0 \pm 4,6$ ετών, ο χαμηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε με χαμηλότερες βαθμολογίες μόνο σε δύο δοκιμασίες αξιολόγησης των γνωσιακών λειτουργιών, κατά τον επανέλεγχο 13 έτη αργότερα, ενώ δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη συνολική γνωσιακή απόδοση (Kesse-Guyot et al., 2013). Αντίστοιχα, οι ερευνητές/ριες της ισπανικής μελέτης PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED)-Plus trial με συμμετέχοντες/ουσες στο ηλικιακό εύρος των 55-75 ετών, κατέληξαν ότι ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, κατά την έναρξη της μελέτης, συσχετίστηκε με μικρότερες αλλαγές στις βαθμολογίες στο MMSE και σε δοκιμασίες αξιολόγησης των επιτελικών λειτουργιών, 2 έτη αργότερα (Stephanie K. Nishi et al., 2021).

Επιπλέον, στη μελέτη Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS), στην οποία έλαβαν μέρος 17478 άτομα 45-98 ετών, ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτικός στον κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής έκπτωσης, $4,0 \pm 1,5$ έτη αργότερα (Tsingoulis et al., 2013). Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες, σε άλλη μία μελέτη στην Ελλάδα σε άτομα άνω των 60 ετών, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δε σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή απόδοση, όπως αξιολογήθηκε από το MMSE (Psaltopoulou et al., 2008).

Στοιχεία από μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει ευεργετικές επιδράσεις στις γνωσιακές λειτουργίες (Loughrey et al., 2017) και δρα προστατευτικά έναντι της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών με την πάροδο της ηλικίας και του κινδύνου εμφάνισης ήπιας γνωσιακής έκπτωσης (Cao et al., 2016; L. Wu & Sun, 2017) και ανοϊκών συνδρόμων (Psaltopoulou et al., 2013), όπως η νόσος Alzheimer (Cao et al., 2016; L. Wu & Sun, 2017). Περιέχει τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά, τα οποία μεμονωμένα έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες κι έχουν συσχετισθεί με καταστολή της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς και με θετικές επιδράσεις στους μηχανισμούς της νευρογένεσης και της πλαστικότητας των συνάψεων (Poulose et al., 2017; Román et al., 2019; Romanenko et al., 2021). Όταν αυτά τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά καταναλώνονται στα πλαίσια ενός διαιτητικού προτύπου, ασκούν συνεργικές επιδράσεις στους φυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέονται με τη γνωσιακή λειτουργία και τα ανοϊκά σύνδρομα (Duplantier & Gardner, 2021; McGrattan et al., 2019; Siervo et al., 2021). Στη βιβλιογραφία, έχει δειχθεί ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Kolomvotsou et al., 2013; McGrattan et al., 2019; Razquin et al., 2009; Yannakoulia et al., 2015), δρώντας προστατευτικά έναντι των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών της γνωσιακής έκπτωσης. Επιπλέον, έχει θετική επίδραση στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, προστατεύοντας περαιτέρω από την ενδοτοξαμία και τις φλεγμονώδεις διεργασίες (McGrattan et al., 2019). Περαιτέρω, έχει συσχετισθεί με μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με την άνοια (Becerra-Tomás et al., 2020; Esposito et al., 2015; Kastorini et al., 2011), καθώς και με ευεργετικές επιδράσεις σε βιοδείκτες που αντανakλούν τη δομική ακεραιότητα του εγκεφάλου, το μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο, τη νευροεκφύλιση και τις συσσωρευτικές εναποθέσεις β-αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένων ταυ πρωτεϊνών (García-Casares et al., 2021; McGrattan et al., 2019). Μάλιστα, σε ορισμένες από τις μελέτες

παρατήρησης στη βιβλιογραφία (Bhushan et al., 2018; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Kesse-Guyot et al., 2013; McEvoy et al., 2017; Tsivgoulis et al., 2013; Ye et al., 2013), μετά από στάθμιση με καρδιαγγειακούς παραγόντων κινδύνου, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα συνέχισε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις εκάστοτε εκβάσεις, όπως ο κίνδυνος έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Δίαιτας έγκειται σε περαιτέρω μηχανισμούς από την προστατευτική της επίδραση στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σε μία από αυτές τις μελέτες, ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν προστατευτικός ως προς την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κι αυτή η παρατήρηση ερμηνεύτηκε με τις ενδείξεις στη βιβλιογραφία, κατά τις οποίες ο σακχαρώδης διαβήτης είναι παράγοντας κινδύνου εμφάνισης άνοιας και μέσω μη αγγειακών μηχανισμών (Tsivgoulis et al., 2013).

Ο επιπολασμός της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, κατά την έναρξη της μελέτης, βρέθηκε 29,3%. Σε μία μελέτη στην Ισπανία, με 3625 άτομα άνω των 50 ετών, ο επιπολασμός της ήπιας γνωσιακής εξασθένησης ήταν 9,6% (Lara et al., 2016). Απεναντίας, σε άλλες μελέτες με συμμετέχοντες/ουσες άνω των 45-50 ετών, ο επιπολασμός της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης ήταν 29-31,4% (Exalto et al., 2015; Juncos-Rabadán et al., 2014). Αντίστοιχα, μετά από $1,5 \pm 1,0$ έτη από την πρώτη αξιολόγηση, το 25,9% των ατόμων είχε ήπια γνωσιακή διαταραχή το 8,6% των ατόμων διαγνώστηκε με άνοια, συνολικά το 34,5% είχε γνωσιακή έκπτωση. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 2655 άτομα άνω των 50 ετών, η επιπλοκή της ήπιας γνωσιακής εξασθένησης και της άνοιας ήταν 19,2% και 2,9%, μετά από περίπου 3 έτη (Gallagher, Kiss, Lanctot, & Herrmann, 2018). Σε μία άλλη μελέτη σε άτομα άνω των 45 ετών, η επίπτωση της άνοιας ήταν 13,1%, μετά από 11 έτη (van der Lee et al., 2018).

Η παρούσα μελέτη έγκειται σε περιορισμούς. Όσο αφορά στη συγχρονική ανάλυση των δεδομένων, δεν μπορούν να αποτυπωθούν αιτιολογικές συσχετίσεις. Από την άλλη πλευρά, η προοπτική ανάλυση έχει μικρό χρονικό διάστημα επαναξιολόγηση, $1,5 \pm 1,0$ έτη, γεγονός που σημαίνει ότι είναι πιθανό να μην μπορούν να αποτυπωθούν τα οφέλη της Μεσογειακής Δίαιτας στη γνωσιακή απόδοση και στην πρόληψη των ανοϊκών συνδρόμων, σε άτομα του ελληνικού πληθυσμού. Μάλιστα, στο δείγμα αυτό, υπήρχαν συμμετέχοντες/ουσες <60 ετών, στους οποίους μπορεί να μην είναι εμφανείς οι αλλαγές των γνωσιακών λειτουργιών, σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Από την άλλη πλευρά, συνολικά, ο επιπολασμός και η επίπτωση της

γνωσιακής έκπτωσης ήταν μεγαλύτερος, συγκριτικά με άλλες μελέτες, γεγονός που σημαίνει ότι, σε αρκετά άτομα από το δείγμα, οι παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν αρχίσει ήδη να επιδρούν εμφανώς στη γνωσιακή απόδοση κι, έτσι, σ' αυτό το στάδιο η Μεσογειακή Διατροφή, η οποία αξιολογήθηκε μόλις $1,5 \pm 1,0$ έτη πριν, μπορεί να μην μπορεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος στην πρόληψη της γνωσιακής έκπτωσης. Επιπλέον, το δείγμα της παρούσας μελέτης ήταν μικρό κι, επομένως, τα αποτελέσματα αυτά αντανακλούν τα χαρακτηριστικά της παρούσας κοορτής, χωρίς να μπορούν να γίνουν περαιτέρω γενικεύσεις, σε πληθυσμιακό επίπεδο. Παρόλα αυτά, το μέγεθος του δείγματος της μελέτης ALBION αναμένεται να αυξηθεί, στα επόμενα έτη.

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης πραγματοποιήθηκε με ανακλήσεις 24ώρου, με τη μέθοδο πολλαπλών-περασμάτων. Μόνο σε άλλες δύο από τις μελέτες της βιβλιογραφίας, η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έχει γίνει με ανακλήσεις 24ώρου. Συγκεκριμένα, σε ένα δείγμα 2435 ατόμων από το γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ, οι ερευνητές/τριες της μελέτης NHANES 2011-2014 χρησιμοποίησαν μία ανάκληση 24ώρου, με τη μέθοδο πολλαπλών-περασμάτων, ανά άτομο (Y. Gu et al., 2021). Στη συγκεκριμένη μελέτη, έγινε αποκλεισμός των ατόμων που είχαν απαντήσει θετικά σε ερώτηση σχετικά με το εάν είχαν παρουσιάσει σύγχυση ή απώλεια μνήμης ή εάν η μνήμη τους είχε επιδεινωθεί, τους τελευταίους 12 μήνες. Αντίστοιχα, η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης στη μελέτη SU.VI.MAX έγινε με 6 ανακλήσεις 24ώρου, μία ανά 2 μήνες, ανά συμμετέχοντα (Kesse-Guyot et al., 2013). Το αρνητικό στοιχείο των ανακλήσεων 24ώρου είναι η μέθοδος αυτή βασίζεται στη μνήμη του ερωτηθέντος, αφού είναι αυτό-αναφερόμενη μέθοδος κι η καταγραφή της διαιτητικής πρόσληψης δε γίνεται αμέσως μετά το κάθε γεύμα. Μάλιστα στο δείγμα της παρούσας μελέτης, ένα ποσοστό ατόμων 21,6% είχε υποκειμενικά ελλείμματα μνήμης, ήδη από την πρώτη αξιολόγηση, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων ήταν σε προκλινικό επίπεδο της άνοιας, γεγονός που αντανακλάται από τα ποσοστά ήπιας γνωσιακής έκπτωσης. Όμως, σε ετούτη την περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των πολλαπλών-περασμάτων, με την οποία δίνεται η δυνατότητα υπενθύμισης τροφίμων που συχνά παραλείπονται και τελικής ανακεφαλαίωσης (Conway et al., 2003). Επιπλέον, ένα άλλο μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης είναι η υποκαταγραφή και η υπερκαταγραφή (Moshfegh et al., 2008). Ωστόσο, στη μελέτη ALBION, πραγματοποιούνται τέσσερις ανακλήσεις σε κάθε συμμετέχοντα, σε χρονικό διάστημα ενός μήνα συμπεριλαμβάνοντας τόσο καθημερινές ημέρες όσο και Σαββατοκύριακα και αργίες, αυξάνοντας έτσι την ακρίβεια της εκτίμησης της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης

του ατόμου (Bingham, 1991; Moshfegh et al., 2008). Συνολικά στο δείγμα, πραγματοποιούνται ανακλήσεις 24ώρου καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, αποτυπώνοντας τις υπάρχουσες εποχιακές μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να περιορισθεί η μεταβλητότητα της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης για το ίδιο το άτομο και μεταξύ των ατόμων (Bingham, 1991). Επιπλέον, σε αυτήν τη μελέτη, οι τρεις από τις τέσσερις ανακλήσεις διεξάγονται τηλεφωνικά. Ένα μειονέκτημα των τηλεφωνικών ανακλήσεων είναι ότι δεν υπάρχει δυνατότητα χρήσης οπτικών βοηθημάτων, για την περιγραφή των ποσοτήτων. Παρόλα αυτά, στη συγκεκριμένη περίπτωση, δίνονταν περιγραφικά οικεία μέτρα σύγκρισης, όπως το κεσεδάκι του γιαουρτιού, ενώ, στη βιβλιογραφία, έχει δειχθεί ότι οι τηλεφωνικές ανακλήσεις είναι το ίδιο αξιόπιστες με τις προσωπικές συνεντεύξεις (Tran, Johnson, Soultanakis, & Matthews, 2000; Yanek, Moy, Raqueño, & Becker, 2000). Αντίθετα, η πλειονότητα των ερευνητών/τριων παρόμοιων μελετών παρατήρησης χρησιμοποίησε FFQ, για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης (Bhushan et al., 2018; Calil et al., 2018; Cherbuin & Anstey, 2012; Crichton et al., 2013; S. Gardener et al., 2012; S. L. Gardener et al., 2015; Hosking et al., 2019; Karstens et al., 2019; Koyama et al., 2015; McEvoy et al., 2017; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Stephanie K. Nishi et al., 2021; Psaltopoulou et al., 2008; Shakersain et al., 2018; Ye et al., 2013). Το πλεονέκτημα της μεθόδου της ανάκλησης 24ώρου, συγκριτικά με τα FFQ, είναι ότι δεν υπάρχει περιορισμός ως προς το είδος και τις ποσότητες των αναφερόμενων τροφίμων, όπως συμβαίνει στις λίστες του FFQ (Cade et al., 2017). Αντίθετα, με τις ανακλήσεις 24ώρου, εκμαιεύονται πολλές πληροφορίες για με τα καταναλισκόμενα τρόφιμα, όπως το είδος, η ποσότητα, ο τρόπος μαγειρέματος και η μάρκα των τροφίμων, καθώς και για τις γευματικές συνήθειες, λόγου χάρη οι ώρες και ο τόπος των γευμάτων, η παρουσία συνδαιτημόνων και η διεξαγωγή άλλων δραστηριοτήτων ταυτόχρονα με τα γεύματα (Conway et al., 2003). Επιπλέον, στο FFQ, γίνεται αξιολόγηση της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης που αφορά σ' ένα παρελθοντικό χρονικό διάστημα, γεγονός που σημαίνει ότι βασίζεται περισσότερο στη μνήμη, ενώ δε λαμβάνεται υπ' όψη η μεταβλητότητα της διαιτητικής πρόσληψης σε αργίες ή Σαββατοκύριακα και μεταξύ των εποχών του έτους (Cade et al., 2017; Looman, Boshuizen, Feskens, & Geelen, 2019).

Για τη διερεύνηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης MedDietScore, ο οποίος έχει αναπτυχθεί σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού, στα πλαίσια της μελέτης ATTICA (Panagiotakos et al., 2007). Δύο άλλα

πλεονεκτήματα αυτού του δείκτη είναι ότι η τελική βαθμολογία δεν εξαρτάται από τις μέσες τιμές κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και πρόσληψης θρεπτικών συστατικών της εκάστοτε κοορτής, ενώ οι βαθμοί απονέμονται με βάση τη συχνότητα κατανάλωσης, έναντι της δυαδικής βαθμολογίας (Siervo et al., 2021). Άλλες μελέτες που έχει χρησιμοποιηθεί αυτός ο δείκτης κι έχουν προκύψει θετικές συσχετίσεις της προσκόλλησης της Μεσογειακής Δίαιτας με τις εκάστοτε εκβάσεις, έχουν διεξαχθεί στις ΗΠΑ (Karstens et al., 2019; Koyama et al., 2015; McEvoy et al., 2017; Morris, Tangney, Wang, Sacks, Bennett, et al., 2015; Tangney et al., 2011), στη Βραζιλία (Calil et al., 2018), στη Σουηδία (Shakersain et al., 2018) και στην Ελλάδα .

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε και άλλα πλεονεκτήματα. Κατ' αρχάς, η μελέτη ALBION αποτελεί την πρώτη μελέτη, στην Ελλάδα, στην οποία συμμετέχουν υγιείς ενήλικες άνω των 40 ετών, χωρίς διάγνωση άνοιας, κατά την έναρξη της μελέτης. Κάθε έτος, το μέγεθος της μελέτης αυξάνεται συνεχώς κι, επομένως, τα επόμενα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να είναι πιο αντιπροσωπευτικά για τον ελληνικό πληθυσμό. Για την αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών και για την κλινική διάγνωση, χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικά κριτήρια, όπως ερωτηματολόγια και επίσημα διαγνωστικά κριτήρια, που χρησιμοποιούνται ευρέως στη βιβλιογραφία. Μάλιστα, τα ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών έχουν ελεγχθεί ως προς την αξιοπιστία και την εγκυρότητά τους, στον ελληνικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, στην παρούσα διερεύνηση, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα δε συσχετίσθηκε στατιστικά σημαντικά με τη γνωσιακή απόδοση συνολικά και την απόδοση σε δοκιμασίες αξιολόγησης της μνήμης, της γλώσσας, της προσοχής – ταχύτητας επεξεργασίας, της οπτικοχωρητικής ικανότητας και των επιτελικών λειτουργιών, καθώς και με τις αλλαγές τους μετά από 1,5±1,0 έτη. Επιπλέον, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον επιπολασμό της ήπιας γνωσιακής έκπτωσης, κατά την πρώτη αξιολόγηση και στον επανέλεγχο, και την επίπτωση ανοϊκών συνδρόμων. Ωστόσο, απαιτείται διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα της μελέτης και σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από την πρώτη αξιολόγηση.

Βιβλιογραφία

- Aaseth, J., Alexander, J., Bjørklund, G., Hestad, K., Dusek, P., Roos, P. M., & Alehagen, U. (2016). Treatment strategies in Alzheimer's disease: a review with focus on selenium supplementation. *Biometals*, 29(5), 827-839. doi:10.1007/s10534-016-9959-8
- Adjibade, M., Assmann, K. E., Julia, C., Galan, P., Hercberg, S., & Kesse-Guyot, E. (2019). Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort. *J Neurol*, 266(4), 942-952. doi:10.1007/s00415-019-09218-y
- Agarwal, P., Holland, T. M., Wang, Y., Bennett, D. A., & Morris, M. C. (2019). Association of Strawberries and Anthocyanidin Intake with Alzheimer's Dementia Risk. *Nutrients*, 11(12). doi:10.3390/nu11123060
- Akhter, F., Persaud, A., Zaokari, Y., Zhao, Z., & Zhu, D. (2021). Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Front Aging Neurosci*, 13, 720715. doi:10.3389/fnagi.2021.720715
- Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., & Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 165-178. doi:10.1016/j.dadm.2017.05.007
- Allès, B., Samieri, C., Féart, C., Jutand, M. A., Laurin, D., & Barberger-Gateau, P. (2012). Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutr Res Rev*, 25(2), 207-222. doi:10.1017/s0954422412000133
- Almeida, O. P., Hulse, G. K., Lawrence, D., & Flicker, L. (2002). Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97(1), 15-28. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00016.x
- Amanollahi, M., Amanollahi, S., Anjomshoa, A., & Dolatshahi, M. (2021). Mitigating the negative impacts of aging on cognitive function; modifiable factors associated with increasing cognitive reserve. *Eur J Neurosci*, 53(9), 3109-3124. doi:10.1111/ejn.15183
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed.* Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.
- American Psychological Association. (n.d.-a). Learning. In APA Dictionary of Psychology. Retrieved from <https://dictionary.apa.org/perception> (Τελευταία πρόσβαση: 09.11.2021).
- American Psychological Association. (n.d.-b). Memory. In APA Dictionary of Psychology. Retrieved from <https://dictionary.apa.org/perception> (Τελευταία πρόσβαση: 09.11.2021).
- Amit, T., Avramovich-Tirosh, Y., Youdim, M. B., & Mandel, S. (2008). Targeting multiple Alzheimer's disease etiologies with multimodal neuroprotective and neurorestorative iron chelators. *Faseb j*, 22(5), 1296-1305. doi:10.1096/fj.07-8627rev
- An, K. Y., & Monette, M. C. E. (2018). Cognitive profiles of older adults with a prior traumatic brain injury versus healthy controls: A meta-analysis. *Brain Inj*, 32(7), 832-842. doi:10.1080/02699052.2018.1463104
- An, Y., Feng, L., Zhang, X., Wang, Y., Wang, Y., Tao, L., . . . Xiao, R. (2019). Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clin Epigenetics*, 11(1), 139. doi:10.1186/s13148-019-0741-y

- Anastasiou, C. A., Yannakoulia, M., & Scarmeas, N. (2014). Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *J Alzheimers Dis*, 42 Suppl 3, S71-80. doi:10.3233/jad-132636
- Andreeva, V. A., Kesse-Guyot, E., Barberger-Gateau, P., Fezeu, L., Hercberg, S., & Galan, P. (2011). Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 94(1), 278-286. doi:10.3945/ajcn.110.006320
- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K., & Peters, R. (2017). Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 56(1), 215-228. doi:10.3233/JAD-160826
- Anstey, K. J., & Low, L. F. (2004). Normal cognitive changes in aging. *Aust Fam Physician*, 33(10), 783-787.
- Antoniadou, F., Papamitsou, T., Kavvadas, D., Kapoukranidou, D., Sioga, A., & Papaliagkas, V. (2020). Toxic Environmental Factors and their Association with the Development of Dementia: a Mini Review on Heavy Metals and Ambient Particulate Matter. *Mater Sociomed*, 32(4), 299-306. doi:10.5455/msm.2020.32.299-306
- Anttila, T., Helkala, E. L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Fratiglioni, L., Winblad, B., . . . Kivipelto, M. (2004). Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *Bmj*, 329(7465), 539. doi:10.1136/bmj.38181.418958.BE
- Aoki, S., Yamagishi, K., Maruyama, K., Kishida, R., Ikeda, A., Umesawa, M., . . . Iso, H. (2021). Dietary intake of tocopherols and risk of incident disabling dementia. *Sci Rep*, 11(1), 16429. doi:10.1038/s41598-021-95671-7
- Apostolo, J., Holland, C., O'Connell, M. D., Feeney, J., Tabares-Seisdedos, R., Tadros, G., . . . Cano, A. (2016). Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAH). *Maturitas*, 83, 83-93. doi:10.1016/j.maturitas.2015.10.008
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., . . . Karanja, N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 336(16), 1117-1124. doi:10.1056/nejm199704173361601
- Araújo, L. F., Mirza, S. S., Bos, D., Niessen, W. J., Barreto, S. M., van der Lugt, A., . . . Ikram, M. A. (2016). Association of Coffee Consumption with MRI Markers and Cognitive Function: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*, 53(2), 451-461. doi:10.3233/jad-160116
- Arfaoui, L. (2021). Dietary Plant Polyphenols: Effects of Food Processing on Their Content and Bioavailability. *Molecules*, 26(10). doi:10.3390/molecules26102959
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 322(16), 1589-1599. doi:10.1001/jama.2019.4782
- Aspell, N., Healy, M., Mc Partlin, J., Lawlor, B. A., & O'Sullivan, M. (2017). Effects of vitamin D supplementation on cognitive function in healthy, community dwelling older adults: Results from a randomised double-blind placebo-controlled pilot trial. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(OCE3), E59. doi:10.1017/S002966511700132X
- Aspell, N., Lawlor, B., & O'Sullivan, M. (2018). Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proc Nutr Soc*, 77(2), 124-134. doi:10.1017/s0029665117004153
- Assmann, K. E., Touvier, M., Andreeva, V. A., Deschasaux, M., Constans, T., Hercberg, S., . . . Kesse-Guyot, E. (2015). Midlife plasma vitamin D concentrations and performance in different cognitive domains assessed 13 years later. *Br J Nutr*, 113(10), 1628-1637. doi:10.1017/s0007114515001051

- Avramovic, N., Dragutinovic, V., Krstic, D., Colovic, M., Trbovic, A., de Luka, S., . . . Popovic, T. (2012). The effects of omega 3 fatty acid supplementation on brain tissue oxidative status in aged wistar rats. *Hippokratia*, 16(3), 241-245.
- Bagheri, S., Squitti, R., Haertlé, T., Siotto, M., & Saboury, A. A. (2017). Role of Copper in the Onset of Alzheimer's Disease Compared to Other Metals. *Front Aging Neurosci*, 9, 446. doi:10.3389/fnagi.2017.00446
- Bakaloudi, D. R., Chrysoula, L., Kotzakioulafi, E., Theodoridis, X., & Chourdakis, M. (2021). Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 13(5). doi:10.3390/nu13051514
- Bakulski, K. M., Seo, Y. A., Hickman, R. C., Brandt, D., Vadari, H. S., Hu, H., & Park, S. K. (2020). Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias. *J Alzheimers Dis*, 76(4), 1215-1242. doi:10.3233/JAD-200282
- Bandyopadhyay, S. (2021). Role of Neuron and Glia in Alzheimer's Disease and Associated Vascular Dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 13, 653334. doi:10.3389/fnagi.2021.653334
- Barbour, J. A., Howe, P. R., Buckley, J. D., Bryan, J., & Coates, A. M. (2014). Nut consumption for vascular health and cognitive function. *Nutr Res Rev*, 27(1), 131-158. doi:10.1017/s0954422414000079
- Bartali, B., Devore, E., Grodstein, F., & Kang, J. H. (2014). Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: the nurses' health study. *J Nutr Health Aging*, 18(4), 400-406. doi:10.1007/s12603-013-0409-9
- Barus, R., Bene, J., Deguil, J., Gautier, S., & Bordet, R. (2019). Drug interactions with dementia-related pathophysiological pathways worsen or prevent dementia. *Br J Pharmacol*, 176(18), 3413-3434. doi:10.1111/bph.14607
- Becerra-Tomás, N., Blanco Mejía, S., Vigiuliouk, E., Khan, T., Kendall, C. W. C., Kahleova, H., . . . Salas-Salvadó, J. (2020). Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60(7), 1207-1227. doi:10.1080/10408398.2019.1565281
- Berendsen, A. A., Kang, J. H., van de Rest, O., Jankovic, N., Kampman, E., Kieft-de Jong, J. C., . . . de Groot, L. C. (2017). Association of Adherence to a Healthy Diet with Cognitive Decline in European and American Older Adults: A Meta-Analysis within the CHANCES Consortium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 43(3-4), 215-227. doi:10.1159/000464269
- Bergland, A. K., Soennesyn, H., Dalen, I., Rodriguez-Mateos, A., Berge, R. K., Giil, L. M., . . . Aarsland, D. (2019). Effects of Anthocyanin Supplementation on Serum Lipids, Glucose, Markers of Inflammation and Cognition in Adults With Increased Risk of Dementia - A Pilot Study. *Front Genet*, 10, 536. doi:10.3389/fgene.2019.00536
- Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, A. M., & Alperovitch, A. (2000). Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Artériel. *J Am Geriatr Soc*, 48(10), 1285-1291. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb02603.x
- Beydoun, M. A., Gamaldo, A. A., Beydoun, H. A., Tanaka, T., Tucker, K. L., Talegawkar, S. A., . . . Zonderman, A. B. (2014). Caffeine and alcohol intakes and overall nutrient adequacy are associated with longitudinal cognitive performance among U.S. adults. *J Nutr*, 144(6), 890-901. doi:10.3945/jn.113.189027
- Bhushan, A., Fondell, E., Ascherio, A., Yuan, C., Grodstein, F., & Willett, W. (2018). Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men. *Eur J Epidemiol*, 33(2), 223-234. doi:10.1007/s10654-017-0330-3

- Bian, X., Wang, Y., Zhao, X., Zhang, Z., & Ding, C. (2021). Does music therapy affect the global cognitive function of patients with dementia? A meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 48(4), 553-562. doi:10.3233/NRE-210018
- Bingham, S. A. (1991). Limitations of the various methods for collecting dietary intake data. *Ann Nutr Metab*, 35(3), 117-127. doi:10.1159/000177635
- Bir, S. C., Khan, M. W., Javalkar, V., Toledo, E. G., & Kelley, R. E. (2021). Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 30(8), 105864. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*, 5(1), 9-19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613
- Bisogno, A., Scarpa, A., Di Girolamo, S., De Luca, P., Cassandro, C., Viola, P., . . . Di Stadio, A. (2021). Hearing Loss and Cognitive Impairment: Epidemiology, Common Pathophysiological Findings, and Treatment Considerations. *Life (Basel)*, 11(10). doi:10.3390/life11101102
- Blinkouskaya, Y., Cacoilo, A., Gollamudi, T., Jalalian, S., & Weickenmeier, J. (2021). Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev*, 200, 111575. doi:10.1016/j.mad.2021.111575
- Blumenthal, J. A., Smith, P. J., Mabe, S., Hinderliter, A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., . . . Sherwood, A. (2017). Lifestyle and Neurocognition in Older Adults With Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment. *Psychosom Med*, 79(6), 719-727. doi:10.1097/psy.0000000000000474
- Bo, Y., Zhang, X., Wang, Y., You, J., Cui, H., Zhu, Y., . . . Lu, Q. (2017). The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 9(1). doi:10.3390/nu9010054
- Bondonno, C. P., Bondonno, N. P., Dalgaard, F., Murray, K., Gardener, S. L., Martins, R. N., . . . Hodgson, J. M. (2021). Flavonoid intake and incident dementia in the Danish Diet, Cancer, and Health cohort. *Alzheimers Dement (N Y)*, 7(1), e12175. doi:10.1002/trc2.12175
- Bonnechere, B., Langley, C., & Sahakian, B. J. (2020). The use of commercial computerised cognitive games in older adults: a meta-analysis. *Sci Rep*, 10(1), 15276. doi:10.1038/s41598-020-72281-3
- Botelho, J., Leira, Y., Viana, J., Machado, V., Lyra, P., Aldrey, J. M., . . . Mendes, J. J. (2021). The Role of Inflammatory Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. *Nutrients*, 13(3). doi:10.3390/nu13030924
- Brett, B. L., Gardner, R. C., Godbout, J., Dams-O'Connor, K., & Keene, C. D. (2021). Traumatic Brain Injury and Risk of Neurodegenerative Disorder. *Biol Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2021.05.025
- Brigelius-Flohé, R. (2009). Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med*, 46(5), 543-554. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.007
- Browne, D., McGuinness, B., Woodside, J. V., & McKay, G. J. (2019). Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far? *Clin Interv Aging*, 14, 1303-1317. doi:10.2147/cia.S186760
- Bucciantini, M., Leri, M., Nardiello, P., Casamenti, F., & Stefani, M. (2021). Olive Polyphenols: Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *Antioxidants (Basel)*, 10(7). doi:10.3390/antiox10071044

- Buckinx, F., & Aubertin-Leheudre, M. (2021). Nutrition to Prevent or Treat Cognitive Impairment in Older Adults: A GRADE Recommendation. *J Prev Alzheimers Dis*, 8(1), 110-116. doi:10.14283/jpad.2020.40
- Budson, A. E. (2009). Understanding memory dysfunction. *Neurologist*, 15(2), 71-79. doi:10.1097/NRL.0b013e318188040d
- Cade, J. E., Warthon-Medina, M., Albar, S., Alwan, N. A., Ness, A., Roe, M., . . . Robinson, S. (2017). DIET@NET: Best Practice Guidelines for dietary assessment in health research. *BMC Med*, 15(1), 202. doi:10.1186/s12916-017-0962-x
- Cai, C., Xiao, R., Van Halm-Lutterodt, N., Zhen, J., Huang, X., Xu, Y., . . . Yuan, L. (2016). Association of MTHFR, SLC19A1 Genetic Polymorphism, Serum Folate, Vitamin B(12) and Hcy Status with Cognitive Functions in Chinese Adults. *Nutrients*, 8(10). doi:10.3390/nu8100665
- Calil, S. R. B., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., & Yassuda, M. S. (2018). Adherence to the Mediterranean and MIND diets is associated with better cognition in healthy seniors but not in MCI or AD. *Clin Nutr ESPEN*, 28, 201-207. doi:10.1016/j.clnesp.2018.08.001
- Callahan, P. M., & Terry, A. V., Jr. (2015). Attention. *Handb Exp Pharmacol*, 228, 161-189. doi:10.1007/978-3-319-16522-6_5
- Camina, E., & Güell, F. (2017). The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. 8(438). doi:10.3389/fphar.2017.00438
- Cao, L., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Zhu, X. C., Lu, H., . . . Yu, J. T. (2016). Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol*, 53(9), 6144-6154. doi:10.1007/s12035-015-9516-4
- Caporale, M., Palmeri, R., Corallo, F., Muscara, N., Romeo, L., Bramanti, A., . . . Lo Buono, V. (2021). Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a descriptive review. *Sleep Breath*, 25(1), 29-40. doi:10.1007/s11325-020-02084-3
- Cardoso, B. R., Szymlek-Gay, E. A., Roberts, B. R., Formica, M., Gianoudis, J., O'Connell, S., . . . Daly, R. M. (2018). Selenium Status Is Not Associated with Cognitive Performance: A Cross-Sectional Study in 154 Older Australian Adults. *Nutrients*, 10(12). doi:10.3390/nu10121847
- Carvalho, A. C., Santos, N. C., Portugal-Nunes, C., Castanho, T. C., Moreira, P., Costa, P. S., . . . Palha, J. A. (2019). 25-OH Vitamin D Levels and Cognitive Performance: Longitudinal Assessment in a Healthy Aging Cohort. *Front Aging Neurosci*, 11, 330. doi:10.3389/fnagi.2019.00330
- Casas, R., Castro-Barquero, S., Estruch, R., & Sacanella, E. (2018). Nutrition and Cardiovascular Health. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3988. doi:10.3390/ijms19123988
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*, 100(2), 126-131.
- Cervellati, C., Trentini, A., Pecorelli, A., & Valacchi, G. (2020). Inflammation in Neurological Disorders: The Thin Boundary Between Brain and Periphery. *Antioxid Redox Signal*, 33(3), 191-210. doi:10.1089/ars.2020.8076
- Chaudhari, K., Sumien, N., Johnson, L., D'Agostino, D., Edwards, M., Paxton, R. J., . . . O'Bryant, S. (2016). Vitamin C Supplementation, APOE4 Genotype and Cognitive Functioning in a Rural-Dwelling Cohort. *J Nutr Health Aging*, 20(8), 841-844. doi:10.1007/s12603-016-0705-2
- Chauhan, A., & Chauhan, V. (2020). Beneficial Effects of Walnuts on Cognition and Brain Health. *Nutrients*, 12(2), 550. doi:10.3390/nu12020550

- Chavez-Gutierrez, L., & Szaruga, M. (2020). Mechanisms of neurodegeneration - Insights from familial Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol*, 105, 75-85. doi:10.1016/j.semcdb.2020.03.005
- Chen, H., Liu, S., Ji, L., Wu, T., Ma, F., Ji, Y., . . . Huang, G. (2015). Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B12, and folate: a case-control study. *Curr Alzheimer Res*, 12(1), 88-94. doi:10.2174/1567205012666141218144035
- Chen, H., Liu, Y., Huang, G., Zhu, J., Feng, W., & He, J. (2018). Association between vitamin D status and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients: a prospective cohort study. *Clin Interv Aging*, 13, 2503-2509. doi:10.2147/cia.S187142
- Chen, X., Liu, Z., Sachdev, P. S., Kochan, N. A., O'Leary, F., & Brodaty, H. (2021). Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study. *J Nutr Health Aging*, 25(2), 255-262. doi:10.1007/s12603-020-1536-8
- Cheng, C., Huang, C. L., Tsai, C. J., Chou, P. H., Lin, C. C., & Chang, C. K. (2017). Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies. *Psychosomatics*, 58(4), 331-342. doi:10.1016/j.psych.2017.02.012
- Cheng, D., Kong, H., Pang, W., Yang, H., Lu, H., Huang, C., & Jiang, Y. (2016). B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci*, 19(10), 461-466. doi:10.1179/1476830514y.00000000136
- Cheng, P. F., Chen, J. J., Zhou, X. Y., Ren, Y. F., Huang, W., Zhou, J. J., & Xie, P. (2015). Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis. *Menopause*, 22(2), 198-206. doi:10.1097/gme.0000000000000290
- Cherbuin, N., & Anstey, K. J. (2012). The Mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: the PATH Through Life study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(7), 635-639. doi:10.1097/JGP.0b013e31823032a9
- Cherbuin, N., Kim, S., & Anstey, K. J. (2015). Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 5(12), e008853. doi:10.1136/bmjopen-2015-008853
- Chin, A. L., Negash, S., & Hamilton, R. (2011). Diversity and disparity in dementia: the impact of ethnorracial differences in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 25(3), 187-195. doi:10.1097/WAD.0b013e318211c6c9
- Chippa, V., & Roy, K. (2021). Geriatric Cognitive Decline and Polypharmacy. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Chiu, T. J., Yeh, J. T., Huang, C. J., Chiang, C. E., Sung, S. H., Chen, C. H., & Cheng, H. M. (2021). Blood pressure variability and cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 23(8), 1463-1482. doi:10.1111/jch.14310
- Cho, K. S., Shin, M., Kim, S., & Lee, S. B. (2018). Recent Advances in Studies on the Therapeutic Potential of Dietary Carotenoids in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 4120458. doi:10.1155/2018/4120458
- Chrysoshoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Das, U. N., & Stefanadis, C. J. J. o. t. A. C. o. C. (2004). Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. 44(1), 152-158.
- Chun, O. K., Chung, S. J., Claycombe, K. J., & Song, W. O. (2008). Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. *J Nutr*, 138(4), 753-760. doi:10.1093/jn/138.4.753

- Clarimon, J., Moreno-Grau, S., Cervera-Carles, L., Dols-Icardo, O., Sánchez-Juan, P., & Ruiz, A. (2020). Genetic architecture of neurodegenerative dementias. *Neuropharmacology*, 168, 108014. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108014
- Clarke, R., Smith, A. D., Jobst, K. A., Refsum, H., Sutton, L., & Ueland, P. M. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 55(11), 1449-1455. doi:10.1001/archneur.55.11.1449
- Coates, A. M., Morgillo, S., Yandell, C., Scholey, A., Buckley, J. D., Dyer, K. A., & Hill, A. M. (2020). Effect of a 12-Week Almond-Enriched Diet on Biomarkers of Cognitive Performance, Mood, and Cardiometabolic Health in Older Overweight Adults. *Nutrients*, 12(4). doi:10.3390/nu12041180
- Cohen, R. A., Marsiske, M. M., & Smith, G. E. (2019). Neuropsychology of aging. *Handb Clin Neurol*, 167, 149-180. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8
- Commodari, E. (2017). Novice Readers: The Role of Focused, Selective, Distributed and Alternating Attention at the First Year of the Academic Curriculum. *Iperception*, 8(4), 2041669517718557. doi:10.1177/2041669517718557
- Conway, J. M., Ingwersen, L. A., & Moshfegh, A. J. (2004). Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: an observational validation study. *J Am Diet Assoc*, 104(4), 595-603. doi:10.1016/j.jada.2004.01.007
- Conway, J. M., Ingwersen, L. A., Vinyard, B. T., & Moshfegh, A. J. (2003). Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr*, 77(5), 1171-1178. doi:10.1093/ajcn/77.5.1171
- Corrada, M. M., Kawas, C. H., Hallfrisch, J., Muller, D., & Brookmeyer, R. (2005). Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 1(1), 11-18. doi:10.1016/j.jalz.2005.06.001
- Cox, K. H., Pipingas, A., & Scholey, A. B. (2015). Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol*, 29(5), 642-651. doi:10.1177/0269881114552744
- Craik, F. I., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci*, 10(3), 131-138. doi:10.1016/j.tics.2006.01.007
- Crichton, G. E., Bryan, J., Hodgson, J. M., & Murphy, K. J. (2013). Mediterranean diet adherence and self-reported psychological functioning in an Australian sample. *Appetite*, 70, 53-59. doi:10.1016/j.appet.2013.06.088
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handb Clin Neurol*, 163, 197-219. doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2
- Cummings, J., Aisen, P., Lemere, C., Atri, A., Sabbagh, M., & Salloway, S. (2021). Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimers Res Ther*, 13(1), 98. doi:10.1186/s13195-021-00838-z
- Cunningham, J., Broglio, S. P., O'Grady, M., & Wilson, F. (2020). History of Sport-Related Concussion and Long-Term Clinical Cognitive Health Outcomes in Retired Athletes: A Systematic Review. *J Athl Train*, 55(2), 132-158. doi:10.4085/1062-6050-297-18
- Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Perez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*, 11(4), 364-370. doi:10.1590/1980-57642016dn11-040005
- Cutrim, C. S., & Cortez, M. A. S. (2018). A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 71(3), 564-578. doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0307.12515>

- Damanik, J., & Yunir, E. (2021). Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Med Indones*, 53(2), 213-220.
- Davinelli, S., Ali, S., Solfrizzi, V., Scapagnini, G., & Corbi, G. (2021). Carotenoids and Cognitive Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Intervention Trials. *Antioxidants (Basel)*, 10(2), 223. doi:10.3390/antiox10020223
- Davinelli, S., Ali, S., Solfrizzi, V., Scapagnini, G., & Corbi, G. (2021). Carotenoids and Cognitive Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Intervention Trials. *Antioxidants (Basel)*, 10(2). doi:10.3390/antiox10020223
- de Heus, R. A. A., Tzourio, C., Lee, E. J. L., Opozda, M., Vincent, A. D., Anstey, K. J., . . . Tully, P. J. (2021). Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, 78(5), 1478-1489. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797
- de Koning, E. J., Lips, P., Penninx, B., Elders, P. J. M., Heijboer, A. C., den Heijer, M., . . . van Schoor, N. M. (2019). Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 110(5), 1119-1130. doi:10.1093/ajcn/nqz141
- de Lau, L. M., Refsum, H., Smith, A. D., Johnston, C., & Breteler, M. M. (2007). Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr*, 86(3), 728-734. doi:10.1093/ajcn/86.3.728
- Derreberry, T. M., & Holroyd, S. (2019). Dementia in Women. *Med Clin North Am*, 103(4), 713-721. doi:10.1016/j.mcna.2019.02.004
- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J., Hofman, A., Rosner, B., Stampfer, M. J., . . . Breteler, M. M. (2009). Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr*, 90(1), 170-176. doi:10.3945/ajcn.2008.27037
- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J., Hofman, A., Stampfer, M. J., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2010). Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol*, 67(7), 819-825. doi:10.1001/archneurol.2010.144
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol*, 64, 135-168. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F., 3rd. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*, 202(5), 329-335. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307
- Diniz Pereira, J., Gomes Fraga, V., Morais Santos, A. L., Carvalho, M. D. G., Caramelli, P., & Braga Gomes, K. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *J Neurochem*, 156(6), 753-776. doi:10.1111/jnc.15166
- Djuricic, I., & Calder, P. C. (2021). Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients*, 13(7). doi:10.3390/nu13072421
- Dominguez, L. J., Veronese, N., Vernuccio, L., Catanese, G., Inzerillo, F., Salemi, G., & Barbagallo, M. (2021). Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*, 13(11). doi:10.3390/nu13114080
- Dong, X., Li, S., Sun, J., Li, Y., & Zhang, D. (2020). Association of Coffee, Decaffeinated Coffee and Caffeine Intake from Coffee with Cognitive Performance in Older Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014. *Nutrients*, 12(3). doi:10.3390/nu12030840
- Dos Santos Picanco, L. C., Ozela, P. F., de Fatima de Brito Brito, M., Pinheiro, A. A., Padilha, E. C., Braga, F. S., . . . da Silva Hage-Melim, L. I. (2018). Alzheimer's Disease: A Review from the

- Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Curr Med Chem*, 25(26), 3141-3159. doi:10.2174/0929867323666161213101126
- Dubal, D. B. (2020). Sex difference in Alzheimer's disease: An updated, balanced and emerging perspective on differing vulnerabilities. *Handb Clin Neurol*, 175, 261-273. doi:10.1016/B978-0-444-64123-6.00018-7
- Duong, S., Patel, T., & Chang, F. (2017). Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott)*, 150(2), 118-129. doi:10.1177/1715163517690745
- Duplantier, S. C., & Gardner, C. D. (2021). A Critical Review of the Study of Neuroprotective Diets to Reduce Cognitive Decline. *Nutrients*, 13(7). doi:10.3390/nu13072264
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*, 10(3 Suppl), S122-145. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.009
- Durga, J., van Boxtel, M. P., Schouten, E. G., Kok, F. J., Jolles, J., Katan, M. B., & Verhoef, P. (2007). Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*, 369(9557), 208-216. doi:10.1016/s0140-6736(07)60109-3
- Egbuna, C., Awuchi, C. G., Kushwaha, G., Rudrapal, M., Patrick-Iwuanyanwu, K. C., Singh, O., . . . Chikwendu, C. J. (2021). Bioactive Compounds Effective Against Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Curr Top Med Chem*, 21(12), 1067-1095. doi:10.2174/1568026621666210509161059
- Elias, M. F., Sullivan, L. M., D'Agostino, R. B., Elias, P. K., Jacques, P. F., Selhub, J., . . . Wolf, P. A. (2005). Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important. *Am J Epidemiol*, 162(7), 644-653. doi:10.1093/aje/kwi259
- Elonheimo, H. M., Andersen, H. R., Katsonouri, A., & Tolonen, H. (2021). Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(22). doi:10.3390/ijerph182211839
- Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, G. D., Morrell, M. J., Hsiung, G. Y., . . . Sepehry, A. A. (2016). The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Perspective. *Front Aging Neurosci*, 8, 78. doi:10.3389/fnagi.2016.00078
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., Van Swieten, J. C., Hofman, A., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2002a). Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology*, 59(12), 1915-1921. doi:10.1212/01.wnl.0000038345.77753.46
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., van Swieten, J. C., Hofman, A., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2002b). Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 287(24), 3223-3229. doi:10.1001/jama.287.24.3223
- Esiri, M. M. (2007). Ageing and the brain. *J Pathol*, 211(2), 181-187. doi:10.1002/path.2089
- 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. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23(7), 741-747. doi:10.1002/gps.1969
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*, 16(1), 85-91. doi:10.3233/jad-2009-0920
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*, 5(8), e008222. doi:10.1136/bmjopen-2015-008222
- Estaquio, C., Kesse-Guyot, E., Deschamps, V., Bertrais, S., Dauchet, L., Galan, P., . . . Castetbon, K. (2009). Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score is

- associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc*, 109(6), 1031-1041. doi:10.1016/j.jada.2009.03.012
- Evans, H. M., Howe, P. R., & Wong, R. H. (2017). Effects of Resveratrol on Cognitive Performance, Mood and Cerebrovascular Function in Post-Menopausal Women; A 14-Week Randomised Placebo-Controlled Intervention Trial. *Nutrients*, 9(1). doi:10.3390/nu9010027
- Evans, I. E. M., Martyr, A., Collins, R., Brayne, C., & Clare, L. (2019). Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 70(s1), S119-S144. doi:10.3233/JAD-180501
- Exalto, L. G., van der Flier, W. M., van Boheemen, C. J. M., Kappelle, L. J., Vrenken, H., Teunissen, C., . . . Biessels, G. J. (2015). The metabolic syndrome in a memory clinic population: Relation with clinical profile and prognosis. *J Neurol Sci*, 351(1), 18-23. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.004>
- Fan, Y., Zhang, Y., Li, J., Liu, Y., Chang, H., Jiang, Y., . . . Yu, Y. (2021). Association between healthy eating index-2015 and various cognitive domains in US adults aged 60 years or older: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014. *BMC Public Health*, 21(1), 1862. doi:10.1186/s12889-021-11914-2
- Fari, G., Lunetti, P., Pignatelli, G., Raele, M. V., Cera, A., Mintrone, G., . . . Capobianco, L. (2021). The Effect of Physical Exercise on Cognitive Impairment in Neurodegenerative Disease: From Pathophysiology to Clinical and Rehabilitative Aspects. *Int J Mol Sci*, 22(21). doi:10.3390/ijms222111632
- Fashanu, O. E., Zhao, D., Schneider, A. L. C., Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Lutsey, P. L., . . . Michos, E. D. (2019). Mid-life serum Vitamin D concentrations were associated with incident dementia but not late-life neuropsychological performance in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *BMC Neurol*, 19(1), 244. doi:10.1186/s12883-019-1483-3
- Feeney, J., O'Leary, N., Moran, R., O'Halloran, A. M., Nolan, J. M., Beatty, S., . . . Kenny, R. A. (2017). Plasma Lutein and Zeaxanthin Are Associated With Better Cognitive Function Across Multiple Domains in a Large Population-Based Sample of Older Adults: Findings from The Irish Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72(10), 1431-1436. doi:10.1093/gerona/glw330
- Fei, M., & Jianhua, W. (2013). Apolipoprotein epsilon4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci*, 50(2), 257-263. doi:10.1007/s12031-012-9934-y
- Feringa, F. M., & van der Kant, R. (2021). Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. *Front Aging Neurosci*, 13, 690372. doi:10.3389/fnagi.2021.690372
- Ferreira, L., Ferreira Santos-Galduroz, R., Ferri, C. P., & Fernandes Galduroz, J. C. (2014). Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int*, 14(1), 23-31. doi:10.1111/ggi.12093
- File, S. E., Hartley, D. E., Elsabagh, S., Duffy, R., & Wiseman, H. (2005). Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause*, 12(2), 193-201. doi:10.1097/00042192-200512020-00014
- Filippou, C. D., Thomopoulos, C. G., Kouremeti, M. M., Sotiropoulou, L. I., Nihoyannopoulos, P. I., Tousoulis, D. M., & Tsioufis, C. P. (2021). Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 40(5), 3191-3200. doi:10.1016/j.clnu.2021.01.030

- Fillit, H. M., Butler, R. N., O'Connell, A. W., Albert, M. S., Birren, J. E., Cotman, C. W., . . . Tully, T. (2002). Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc*, 77(7), 681-696. doi:10.4065/77.7.681
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Ford, A. H., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., Flicker, L., & Almeida, O. P. (2018). Hearing loss and the risk of dementia in later life. *Maturitas*, 112, 1-11. doi:10.1016/j.maturitas.2018.03.004
- Forte, G., & Casagrande, M. (2020). Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sci*, 10(12). doi:10.3390/brainsci10120919
- Forte, G., De Pascalis, V., Favieri, F., & Casagrande, M. (2019). Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. *J Clin Med*, 9(1). doi:10.3390/jcm9010034
- Franco, O. H., Burger, H., Lebrun, C. E., Peeters, P. H., Lamberts, S. W., Grobbee, D. E., & Van Der Schouw, Y. T. (2005). Higher dietary intake of lignans is associated with better cognitive performance in postmenopausal women. *J Nutr*, 135(5), 1190-1195. doi:10.1093/jn/135.5.1190
- Fratiglioni, L., Marseglia, A., & Dekhtyar, S. (2020). Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? *The Lancet Neurology*, 19(6), 533-543. doi:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30039-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30039-9)
- Frausto, D. M., Forsyth, C. B., Keshavarzian, A., & Voigt, R. M. (2021). Dietary Regulation of Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: Importance of Microbiota Metabolites. *Front Neurosci*, 15, 736814. doi:10.3389/fnins.2021.736814
- Fu, P., & Yung, K. K. L. (2020). Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 77(2), 701-714. doi:10.3233/JAD-200483
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *Am J Med*, 131(10), 1161-1169. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022
- Gallagher, D., Kiss, A., Lanctot, K. L., & Herrmann, N. (2018). Toward Prevention of Mild Cognitive Impairment in Older Adults With Depression: An Observational Study of Potentially Modifiable Risk Factors. *J Clin Psychiatry*, 80(1). doi:10.4088/JCP.18m12331
- Galts, C. P. C., Bettio, L. E. B., Jewett, D. C., Yang, C. C., Brocardo, P. S., Rodrigues, A. L. S., . . . Gil-Mohapel, J. (2019). Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev*, 102, 56-84. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.002
- García-Casares, N., Gallego Fuentes, P., Barbancho, M., López-Gigosos, R., García-Rodríguez, A., & Gutiérrez-Bedmar, M. (2021). Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Med*, 10(20). doi:10.3390/jcm10204642
- Garcia, M., Bihuniak, J. D., Shook, J., Kenny, A., Kerstetter, J., & Huedo-Medina, T. B. (2016). The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 8(3), 168. doi:10.3390/nu8030168
- Gardener, S., Gu, Y., Rainey-Smith, S. R., Keogh, J. B., Clifton, P. M., Mathieson, S. L., . . . Martins, R. N. (2012). Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry*, 2(10), e164. doi:10.1038/tp.2012.91
- Gardener, S. L., Rainey-Smith, S. R., Barnes, M. B., Sohrabi, H. R., Weinborn, M., Lim, Y. Y., . . . Martins, R. N. (2015). Dietary patterns and cognitive decline in an Australian study of ageing. *Mol Psychiatry*, 20(7), 860-866. doi:10.1038/mp.2014.79

- Gatz, M., Mortimer, J. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., Reynolds, C. A., & Pedersen, N. L. (2006). Potentially modifiable risk factors for dementia in identical twins. *Alzheimers Dement*, 2(2), 110-117. doi:10.1016/j.jalz.2006.01.002
- Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, & Webster C. (2021). *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. London, England: Alzheimer's Disease International.
- Gehlich, K. H., Beller, J., Lange-Asschenfeldt, B., Köcher, W., Meinke, M. C., & Lademann, J. (2019). Fruit and vegetable consumption is associated with improved mental and cognitive health in older adults from non-Western developing countries. *Public Health Nutr*, 22(4), 689-696. doi:10.1017/s1368980018002525
- Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., & Kromhout, D. (2012). Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimers Dement*, 8(4), 278-287. doi:10.1016/j.jalz.2011.06.002
- Geng, T., Lu, Q., Wan, Z., Guo, J., Liu, L., Pan, A., & Liu, G. (2022). Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of dementia among individuals with type 2 diabetes: A cohort study in the UK Biobank. *PLoS Med*, 19(1), e1003906. doi:10.1371/journal.pmed.1003906
- Gillis, C., Mirzaei, F., Potashman, M., Ikram, M. A., & Maserejian, N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*, 11, 248-256. doi:10.1016/j.dadm.2019.01.004
- Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J. D., & Marchant, N. L. (2018). Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open*, 8(4), e019399. doi:10.1136/bmjopen-2017-019399
- Gleason, C. E., Carlsson, C. M., Barnet, J. H., Meade, S. A., Setchell, K. D. R., Atwood, C. S., . . . Asthana, S. (2009). A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing*, 38(1), 86-93. doi:10.1093/ageing/afn227
- Gliebus, G. P. (2018). Memory Dysfunction. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 727-744. doi:10.1212/CON.0000000000000619
- Gong, Z., Song, W., & Gu, M. (2021). Serum Copper and Zinc Concentrations and Cognitive Impairment in Older Adults Aged 60 Years and Older. *Biol Trace Elem Res*. doi:10.1007/s12011-021-02765-4
- Goni, L., Fernández-Matarrubia, M., Romanos-Nanclares, A., Razquin, C., Ruiz-Canela, M., Martínez-González, M., & Toledo, E. (2021). Polyphenol intake and cognitive decline in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Br J Nutr*, 126(1), 43-52. doi:10.1017/s000711452000392x
- Goodwin, J. S., Goodwin, J. M., & Garry, P. J. (1983). Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*, 249(21), 2917-2921.
- Gordon, N. G. (1972). The Trail Making Test in neuropsychological diagnosis. *J Clin Psychol*, 28(2), 167-169. doi:10.1002/1097-4679(197204)28:2<167::aid-jclp2270280212>3.0.co;2-x
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., . . . Anesthesia. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
- Grammas, P. (2011). Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 8, 26. doi:10.1186/1742-2094-8-26
- Grimm, M. O., Kuchenbecker, J., Grösgen, S., Burg, V. K., Hundsdoerfer, B., Rothhaar, T. L., . . . Hartmann, T. (2011). Docosahexaenoic acid reduces amyloid beta production via multiple

- pleiotropic mechanisms. *J Biol Chem*, 286(16), 14028-14039. doi:10.1074/jbc.M110.182329
- Gross, A. L., Rebok, G. W., Ford, D. E., Chu, A. Y., Gallo, J. J., Liang, K. Y., . . . Klag, M. J. (2011). Alcohol consumption and domain-specific cognitive function in older adults: longitudinal data from the Johns Hopkins Precursors Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 66(1), 39-47. doi:10.1093/geronb/gbq062
- Gu, D., Ou, S., & Liu, G. (2021). Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. doi:10.1159/000520966
- Gu, Y., Guo, J., & Moshfegh, A. J. (2021). Race/ethnicity and gender modify the association between diet and cognition in U.S. older adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *Alzheimers Dement (N Y)*, 7(1), e12128. doi:10.1002/trc2.12128
- Gu, Y., & Scarmeas, N. (2011). Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res*, 8(5), 510-519. doi:10.2174/156720511796391836
- Haan, M. N., Miller, J. W., Aiello, A. E., Whitmer, R. A., Jagust, W. J., Mungas, D. M., . . . Green, R. (2007). Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 85(2), 511-517. doi:10.1093/ajcn/85.2.511
- Hannibal, L., Lysne, V., Bjorke-Monsen, A. L., Behringer, S., Grunert, S. C., Spiekerkoetter, U., . . . Blom, H. J. (2016). Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*, 3, 27. doi:10.3389/fmolb.2016.00027
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37(3), 253-264. doi:10.1080/13803395.2014.1002759
- Harse, J. D., Zhu, K., Bucks, R. S., Hunter, M., Lim, E. M., Cooke, B. R., . . . Murray, K. (2021). Investigating Potential Dose-Response Relationships between Vitamin D Status and Cognitive Performance: A Cross-Sectional Analysis in Middle- to Older-Aged Adults in the Busselton Healthy Ageing Study. *Int J Environ Res Public Health*, 19(1). doi:10.3390/ijerph19010450
- Harvey, P. D. (2019). Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci*, 21(3), 227-237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
- Hayashi, M., Ishibashi, T., & Maoka, T. (2018). Effect of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on cognitive function in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr*, 62(2), 195-205. doi:10.3164/jcbn.17-100
- Heart Protection Study Collaborative Group. (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360(9326), 23-33. doi:10.1016/s0140-6736(02)09328-5
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 5(2), 87-96. doi:10.1038/nrn1323
- Hepsomali, P., & Groeger, J. A. (2021). Diet and general cognitive ability in the UK Biobank dataset. *Scientific reports*, 11(1), 11786-11786. doi:10.1038/s41598-021-91259-3
- Hernández, Á., Castañer, O., Tresserra-Rimbau, A., Pintó, X., Fitó, M., Casas, R., . . . Estruch, R. (2020). Mediterranean Diet and Atherothrombosis Biomarkers: A Randomized Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*, 64(20), e2000350. doi:10.1002/mnfr.202000350

- Hjorth, E., Zhu, M., Toro, V. C., Vedin, I., Palmblad, J., Cederholm, T., . . . Schultzberg, M. (2013). Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid- β 42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *J Alzheimers Dis*, 35(4), 697-713. doi:10.3233/jad-130131
- Ho, S. C., Chan, A. S. Y., Ho, Y. P., So, E. K. F., Sham, A., Zee, B., & Woo, J. L. F. (2007). Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. 14(3), 489-499. doi:10.1097/gme.0b013e31802c4f4f
- Hoffmann, C. M., Petrov, M. E., & Lee, R. E. (2021). Aerobic physical activity to improve memory and executive function in sedentary adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep*, 23, 101496. doi:10.1016/j.pmedr.2021.101496
- Horstkotter, D., Deckers, K., & Kohler, S. (2021). Primary Prevention of Dementia: An Ethical Review. *J Alzheimers Dis*, 79(2), 467-476. doi:10.3233/JAD-201104
- Hosking, D. E., Eramudugolla, R., Cherbuin, N., & Anstey, K. J. (2019). MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. *Alzheimers Dement*, 15(4), 581-589. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.011
- Howes, J. B., Bray, K., Lorenz, L., Smerdely, P., & Howes, L. G. (2004). The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric*, 7(1), 70-77. doi:10.1080/13697130310001651490
- Hrelia, P., Sita, G., Ziche, M., Ristori, E., Marino, A., Cordaro, M., . . . Hrelia, S. (2020). Common Protective Strategies in Neurodegenerative Disease: Focusing on Risk Factors to Target the Cellular Redox System. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 8363245. doi:10.1155/2020/8363245
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*, 29(10), 1595-1608. doi:10.1017/S1041610217000473
- Huang, D. (2018). Dietary Antioxidants and Health Promotion. *Antioxidants (Basel)*, 7(1), 9. doi:10.3390/antiox7010009
- Huang, L. Y., Hu, H. Y., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2020). Association of Occupational Factors and Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 78(1), 217-227. doi:10.3233/JAD-200605
- Huang, Q., Jia, X., Zhang, J., Huang, F., Wang, H., Zhang, B., . . . Wang, Z. (2021). Diet-Cognition Associations Differ in Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Nutrients*, 13(4). doi:10.3390/nu13041341
- Huang, X., Guo, Y., Li, P., Ma, X., Dong, S., Hu, H., . . . Yuan, L. (2020). Association of Circulating Retinol and α -TOH Levels with Cognitive Function in Aging Subject with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Health Aging*, 24(3), 290-299. doi:10.1007/s12603-020-1328-1
- Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2021). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci*. doi:10.1016/j.jshs.2021.05.003
- Hughes, C. F., Ward, M., Tracey, F., Hoey, L., Molloy, A. M., Pentieva, K., & McNulty, H. (2017). B-Vitamin Intake and Biomarker Status in Relation to Cognitive Decline in Healthy Older Adults in a 4-Year Follow-Up Study. *Nutrients*, 9(1). doi:10.3390/nu9010053
- Huijbregts, P., Feskens, E., Räsänen, L., Fidanza, F., Nissinen, A., Menotti, A., & Kromhout, D. (1997). Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The

- Netherlands: longitudinal cohort study. *Bmj*, 315(7099), 13-17. doi:10.1136/bmj.315.7099.13
- Hussain, B., Fang, C., & Chang, J. (2021). Blood-Brain Barrier Breakdown: An Emerging Biomarker of Cognitive Impairment in Normal Aging and Dementia. *Front Neurosci*, 15, 688090. doi:10.3389/fnins.2021.688090
- Iadecola, C. (2013). The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.008
- Iadecola, C., Duering, M., Hachinski, V., Joutel, A., Pendlebury, S. T., Schneider, J. A., & Dichgans, M. (2019). Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 73(25), 3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034
- Iizuka, A., Suzuki, H., Ogawa, S., Kobayashi-Cuya, K. E., Kobayashi, M., Takebayashi, T., & Fujiwara, Y. (2019). Can cognitive leisure activity prevent cognitive decline in older adults? A systematic review of intervention studies. *Geriatr Gerontol Int*, 19(6), 469-482. doi:10.1111/ggi.13671
- Institute of Medicine. (2015). Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action. *Mil Med*, 180(11), 1111-1113. doi:10.7205/MILMED-D-15-00292
- Iseli, R., Nguyen, V. T. V., Sharmin, S., Reijnierse, E. M., Lim, W. K., & Maier, A. B. (2019). Orthostatic hypotension and cognition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*, 120, 40-49. doi:10.1016/j.exger.2019.02.017
- Ito, N., Saito, H., Seki, S., Ueda, F., & Asada, T. (2018). Effects of Composite Supplement Containing Astaxanthin and Sesamin on Cognitive Functions in People with Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*, 62(4), 1767-1775. doi:10.3233/jad-170969
- Jabir, N. R., Khan, F. R., & Tabrez, S. (2018). Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 24(9), 753-762. doi:10.1111/cns.12971
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14(4), 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jama, J. W., Launer, L. J., Witteman, J. C., den Breeijen, J. H., Breteler, M. M., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1996). Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 144(3), 275-280. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a008922
- Jang, S., Han, J. W., Shin, J., Kim, T. H., Kwak, K. P., Kim, K., . . . Kim, K. W. (2019). Normal-But-Low Serum Folate Levels and the Risks for Cognitive Impairment. *Psychiatry Investig*, 16(7), 532-538. doi:10.30773/pi.2019.05.29
- Jensen, A. R. (1965). Scoring the Stroop test. *J Acta psychologica*, 24(5), 398-408.
- Jensen, A. R., & Figueroa, R. A. (1975). Forward and backward digit span interaction with race and IQ: Predictions from Jensen's theory. *Journal of Educational Psychology*, 67(6), 882-893. doi:10.1037/0022-0663.67.6.882
- Jiang, B., Ding, C., Yao, G., Yao, C., Zhang, Y., Ge, J., & Qiu, E.-c. (2013). INTERVENTION EFFECT OF FOLIC ACID AND VITAMIN B 12 ON VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT COMPLICATED WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA.
- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, 72, 76-90. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035

- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*, 72, 76-90. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035
- Jiang, Q., Yin, X., Lill, M. A., Danielson, M. L., Freiser, H., & Huang, J. (2008). Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(51), 20464-20469. doi:10.1073/pnas.0810962106
- Jiang, Y. W., Sheng, L. T., Feng, L., Pan, A., & Koh, W. P. (2021). Consumption of dietary nuts in midlife and risk of cognitive impairment in late-life: the Singapore Chinese Health Study. *Age Ageing*, 50(4), 1215-1221. doi:10.1093/ageing/afaa267
- Jiang, Y. W., Sheng, L. T., Pan, X. F., Feng, L., Yuan, J. M., Pan, A., & Koh, W. P. (2020). Midlife Dietary Intakes of Monounsaturated Acids, n-6 Polyunsaturated Acids, and Plant-Based Fat Are Inversely Associated with Risk of Cognitive Impairment in Older Singapore Chinese Adults. *J Nutr*, 150(4), 901-909. doi:10.1093/jn/nxz325
- Jideani, A. I. O., Silungwe, H., Takalani, T., Omolola, A. O., Udeh, H. O., & Anyasi, T. A. (2021). Antioxidant-rich natural fruit and vegetable products and human health. *International Journal of Food Properties*, 24(1), 41-67. doi:10.1080/10942912.2020.1866597
- Jimenez-Torres, J., Alcalá-Díaz, J. F., Torres-Peña, J. D., Gutierrez-Mariscal, F. M., Leon-Acuña, A., Gómez-Luna, P., . . . Lopez-Miranda, J. (2021). Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 52(11), 3440-3449. doi:10.1161/strokeaha.120.033214
- Jin, M., Qian, Z., Yin, J., Xu, W., & Zhou, X. (2019). The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*, 23(4), 2343-2350. doi:10.1111/jcmm.14195
- Jin, X., Lu, Y., & Zhao, P. (2021). The correlation of blood pressure variability and cognitive function in hypertension patients: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 75(12), e14885. doi:10.1111/ijcp.14885
- Johnson-Kozlow, M., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & Morton, D. (2002). Coffee consumption and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol*, 156(9), 842-850. doi:10.1093/aje/kwf119
- Johnson-Kozlow, M., Kritz-Silverstein, D., Barrett-Connor, E., & Morton, D. (2002). Coffee Consumption and Cognitive Function among Older Adults. *Am J Epidemiol*, 156(9), 842-850. doi:10.1093/aje/kwf119
- Johnson, E. J., McDonald, K., Caldarella, S. M., Chung, H. Y., Troen, A. M., & Snodderly, D. M. (2008). Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci*, 11(2), 75-83. doi:10.1179/147683008x301450
- Jomova, K., & Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3), 65-87. doi:10.1016/j.tox.2011.03.001
- Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 33(8), 500-507. doi:10.1177/1533317518791401
- Jordan, L. C., & Hillis, A. E. (2006). Disorders of speech and language: aphasia, apraxia and dysarthria. *Curr Opin Neurol*, 19(6), 580-585. doi:10.1097/WCO.0b013e3280109260
- Jorde, R., Kubiak, J., Svartberg, J., Fuskevåg, O. M., Figenschau, Y., Martinaityte, I., & Grimnes, G. (2019). Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *J Neurol Sci*, 396, 165-171. doi:10.1016/j.jns.2018.11.020

- Juan, S. M. A., & Adlard, P. A. (2019). Ageing and Cognition. *Subcell Biochem*, 91, 107-122. doi:10.1007/978-981-13-3681-2_5
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., Facal, D., Lojo, C., Caamaño, J. A., Sueiro, J., . . . Eiroa, P. (2014). Prevalence and correlates of mild cognitive impairment in adults aged over 50 years with subjective cognitive complaints in primary care centers. *Geriatr Gerontol Int*, 14(3), 667-673. doi:10.1111/ggi.12157
- Jurcau, A. (2021). The Role of Natural Antioxidants in the Prevention of Dementia-Where Do We Stand and Future Perspectives. *Nutrients*, 13(2). doi:10.3390/nu13020282
- Külzow, N., Witte, A. V., Kerti, L., Grittner, U., Schuchardt, J. P., Hahn, A., & Flöel, A. (2016). Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults. *J Alzheimers Dis*, 51(3), 713-725. doi:10.3233/jad-150886
- Kakuda, T. (2002). Neuroprotective effects of the green tea components theanine and catechins. *Biol Pharm Bull*, 25(12), 1513-1518. doi:10.1248/bpb.25.1513
- Kalligerou, F., Ntanasi, E., Voskou, P., Velonakis, G., Karavasilis, E., Mamalaki, E., . . . Scarmeas, N. (2019). Aiginition Longitudinal Biomarker Investigation Of Neurodegeneration (ALBION): study design, cohort description, and preliminary data. *Postgrad Med*, 131(7), 501-508. doi:10.1080/00325481.2019.1663708
- Kalmijn, S., Launer, L. J., Ott, A., Witteman, J. C., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1997). Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42(5), 776-782. doi:10.1002/ana.410420514
- Karakis, I., Pase, M. P., Beiser, A., Booth, S. L., Jacques, P. F., Rogers, G., . . . Seshadri, S. (2016). Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis*, 51(2), 451-461. doi:10.3233/jad-150991
- Karlsen, A., Retterstøl, L., Laake, P., Paur, I., Bøhn, S. K., Sandvik, L., & Blomhoff, R. (2007). Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr*, 137(8), 1951-1954. doi:10.1093/jn/137.8.1951
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Duggan, E. C., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). Blast-related mild traumatic brain injury: a Bayesian random-effects meta-analysis on the cognitive outcomes of concussion among military personnel. *Neuropsychol Rev*, 24(4), 428-444. doi:10.1007/s11065-014-9271-8
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 28(3), 321-336. doi:10.1037/neu0000037
- Karstens, A. J., Tussing-Humphreys, L., Zhan, L., Rajendran, N., Cohen, J., Dion, C., . . . Lamar, M. (2019). Associations of the Mediterranean diet with cognitive and neuroimaging phenotypes of dementia in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*, 109(2), 361-368. doi:10.1093/ajcn/nqy275
- Kastorini, C. M., Milionis, H. J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J. A., & Panagiotakos, D. B. (2011). The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1299-1313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073
- Katagiri, M., Satoh, A., Tsuji, S., & Shirasawa, T. (2012). Effects of astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis extract on cognitive function: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr*, 51(2), 102-107. doi:10.3164/jcbtn.D-11-00017
- Kennedy, E. T., Ohls, J., Carlson, S., & Fleming, K. (1995). The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*, 95(10), 1103-1108. doi:10.1016/s0002-8223(95)00300-2

- Kesse-Guyot, E., Amieva, H., Castetbon, K., Henegar, A., Ferry, M., Jeandel, C., . . . Galan, P. (2011). Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *Am J Clin Nutr*, 93(1), 200-210. doi:10.3945/ajcn.2010.29761
- Kesse-Guyot, E., Andreeva, V. A., Lassale, C., Ferry, M., Jeandel, C., Hercberg, S., & Galan, P. (2013). Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr*, 97(2), 369-376. doi:10.3945/ajcn.112.047993
- Kesse-Guyot, E., Assmann, K. E., Andreeva, V. A., Ferry, M., Hercberg, S., & Galan, P. (2016). Consumption of Dairy Products and Cognitive Functioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 Study. *J Nutr Health Aging*, 20(2), 128-137. doi:10.1007/s12603-015-0593-x
- Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Andreeva, V. A., Touvier, M., Scalbert, A., Hercberg, S., & Galan, P. (2012). Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr*, 142(1), 76-83. doi:10.3945/jn.111.144428
- Kesse-Guyot, E., Fezeu, L., Jeandel, C., Ferry, M., Andreeva, V., Amieva, H., . . . Galan, P. (2011). French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants (SU.VI.MAX) trial. *Am J Clin Nutr*, 94(3), 892-899. doi:10.3945/ajcn.110.007815
- Kesse-Guyot, E., Péneau, S., Ferry, M., Jeandel, C., Hercberg, S., & Galan, P. (2011). Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging*, 15(2), 115-120. doi:10.1007/s12603-011-0023-7
- Keys, A. (1995). Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr*, 61(6), 1321S-1323S. doi:10.1093/ajcn/61.6.1321S
- Keys, A., Mienotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., . . . Keys, M. H. (1986). The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *J American journal of epidemiology*, 124(6), 903-915.
- Khan, A., Kalaria, R. N., Corbett, A., & Ballard, C. (2016). Update on Vascular Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 29(5), 281-301. doi:10.1177/0891988716654987
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 18(11), 1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429
- Kim, H., Kim, G., Jang, W., Kim, S. Y., & Chang, N. (2014). Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutr J*, 13(1), 118. doi:10.1186/1475-2891-13-118
- Kim, S. H., Park, Y. M., Choi, B. Y., Kim, M. K., Roh, S., Kim, K., & Yang, Y. J. (2018). Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nutr Res Pract*, 12(2), 160-165. doi:10.4162/nrp.2018.12.2.160
- Knekt, P., Sääksjärvi, K., Järvinen, R., Marniemi, J., Männistö, S., Kanerva, N., & Heliövaara, M. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. *Epidemiology*, 25(6), 799-804. doi:10.1097/ede.0000000000000175
- Knight, A., Bryan, J., & Murphy, K. (2016). Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in Western countries? New insights and future directions. *Ageing Res Rev*, 25, 85-101. doi:10.1016/j.arr.2015.10.005
- Köbe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., Tesky, V. A., Pantel, J., Schuchardt, J. P., . . . Flöel, A. (2017). Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*, 11, 105. doi:10.3389/fnins.2017.00105

- Kolomvotsou, A. I., Rallidis, L. S., Mountzouris, K. C., Lekakis, J., Koutelidakis, A., Efstathiou, S., . . . Zampelas, A. (2013). Adherence to Mediterranean diet and close dietetic supervision increase total dietary antioxidant intake and plasma antioxidant capacity in subjects with abdominal obesity. *Eur J Nutr*, 52(1), 37-48. doi:10.1007/s00394-011-0283-3
- Kou, X., & Chen, N. (2017). Resveratrol as a Natural Autophagy Regulator for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 9(9). doi:10.3390/nu9090927
- Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 25(1), 48-60. doi:10.5056/jnm18087
- Koyama, A., Houston, D. K., Simonsick, E. M., Lee, J. S., Ayonayon, H. N., Shahar, D. R., . . . Yaffe, K. (2015). Association between the Mediterranean diet and cognitive decline in a biracial population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 70(3), 354-359. doi:10.1093/gerona/glu097
- Krauzlis, R. J., Wang, L., Yu, G., & Katz, L. N. (2021). What is attention? *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, e1570. doi:10.1002/wcs.1570
- Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Grobbee, D. E., de Haan, E. H., Aleman, A., & van der Schouw, Y. T. (2007). Dietary phytoestrogen intake and cognitive function in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62(5), 556-562. doi:10.1093/gerona/62.5.556
- Kritz-Silverstein, D., Von Mühlen, D., Barrett-Connor, E., & Bressel, M. A. (2003). Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause*, 10(3), 196-202. doi:10.1097/00042192-200310030-00004
- Kriscio, R. J., Abner, E. L., Caban-Holt, A., Lovell, M., Goodman, P., Darke, A. K., . . . Schmitt, F. A. (2017). Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurol*, 74(5), 567-573. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5778
- Kueider, A. M., Tanaka, T., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Palchamy, E., Ferrucci, L., & Thambisetty, M. (2016). State- and trait-dependent associations of vitamin-D with brain function during aging. *Neurobiology of aging*, 39, 38-45. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.002
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*, 22, 39-57. doi:10.1016/j.arr.2015.04.006
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Zuidema, S. U., Burgerhof, J. G., Stolk, R. P., Oude Voshaar, R. C., & Smidt, N. (2016). Social relationships and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Int J Epidemiol*, 45(4), 1169-1206. doi:10.1093/ije/dyw089
- Kumar, A., & Wroten, M. (2021). Agnosia. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Kuring, J. K., Mathias, J. L., & Ward, L. (2018). Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 28(4), 393-416. doi:10.1007/s11065-018-9396-2
- Kuring, J. K., Mathias, J. L., & Ward, L. (2020). Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Affect Disord*, 274, 247-261. doi:10.1016/j.jad.2020.05.020
- Laitinen, M. H., Ngandu, T., Rovio, S., Helkala, E. L., Uusitalo, U., Viitanen, M., . . . Kivipelto, M. (2006). Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(1), 99-107. doi:10.1159/000093478
- Lakhan, R., Sharma, M., Batra, K., & Beatty, F. B. (2021). The Role of Vitamin E in Slowing Down Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(11), 1573. doi:10.3390/healthcare9111573

- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., . . . Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31(8), 858-867. doi:10.1002/gps.4398
- Lau, K., Dimitriadis, P. A., Mitchell, C., Martyn-St-James, M., Hind, D., & Ray, J. (2021). Age-related hearing loss and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of population-based studies. *J Laryngol Otol*, 1-16. doi:10.1017/S0022215121004114
- Laurin, D., Masaki, K. H., Foley, D. J., White, L. R., & Launer, L. J. (2004). Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*, 159(10), 959-967. doi:10.1093/aje/kwh124
- Lazar, E., Sherzai, A., Adeghe, J., & Sherzai, D. (2021). Gut dysbiosis, insulin resistance and Alzheimer's disease: review of a novel approach to neurodegeneration. *Front Biosci (Schol Ed)*, 13(1), 17-29. doi:10.52586/S550
- Lee, D. M., Tajar, A., Ulubaev, A., Pendleton, N., O'Neill, T. W., O'Connor, D. B., . . . Wu, F. C. (2009). Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(7), 722-729. doi:10.1136/jnnp.2008.165720
- Lee, L., Kang, S. A., Lee, H. O., Lee, B. H., Park, J. S., Kim, J. H., . . . Lee, J. E. (2001). Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health*, 115(2), 133-138. doi:10.1038/sj/ph/1900729
- Lee, L. K., Shahrar, S., Chin, A. V., & Yusoff, N. A. (2013). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 225(3), 605-612. doi:10.1007/s00213-012-2848-0
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*, 17(3), 157-172. doi:10.1038/s41582-020-00435-y
- Lennon, M. J., Makkar, S. R., Crawford, J. D., & Sachdev, P. S. (2019). Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 71(1), 307-316. doi:10.3233/JAD-190474
- Leszek, J., Mikhaylenko, E. V., Belousov, D. M., Koutsouraki, E., Szczechowiak, K., Kobusiak-Prokopowicz, M., . . . Aliev, G. (2021). The Links between Cardiovascular Diseases and Alzheimer's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol*, 19(2), 152-169. doi:10.2174/1570159x18666200729093724
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press, USA.
- Li, C., Wang, Y., Yan, X. L., Guo, Z. N., & Yang, Y. (2021). Pathological changes in neurovascular units: Lessons from cases of vascular dementia. *CNS Neurosci Ther*, 27(1), 17-25. doi:10.1111/cns.13572
- Li, L., Cavuoto, M., Biddiscombe, K., & Pike, K. E. (2020). Diabetes Mellitus Increases Risk of Incident Dementia in APOEε4 Carriers: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 74(4), 1295-1308. doi:10.3233/JAD-191068
- Li, M., & Shi, Z. (2019). A Prospective Association of Nut Consumption with Cognitive Function in Chinese Adults aged 55+ _ China Health and Nutrition Survey. *J Nutr Health Aging*, 23(2), 211-216. doi:10.1007/s12603-018-1122-5
- Li, Q., Zhao, H. F., Zhang, Z. F., Liu, Z. G., Pei, X. R., Wang, J. B., & Li, Y. (2009). Long-term green tea catechin administration prevents spatial learning and memory impairment in senescence-accelerated mouse prone-8 mice by decreasing Abeta1-42 oligomers and

- upregulating synaptic plasticity-related proteins in the hippocampus. *Neuroscience*, 163(3), 741-749. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.07.014
- Li, S., Shao, Y., Li, K., HuangFu, C., Wang, W., Liu, Z., . . . Zhao, B. (2018). Vascular Cognitive Impairment and the Gut Microbiota. *J Alzheimers Dis*, 63(4), 1209-1222. doi:10.3233/JAD-171103
- Li, W., Huang, E., & Gao, S. (2017). Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*, 57(1), 29-36. doi:10.3233/JAD-161250
- 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*, 15, 3213-3218. doi:10.2147/ndt.S221074
- Li, Y., Liu, S., Man, Y., Li, N., & Zhou, Y. U. (2015). Effects of vitamins E and C combined with β -carotene on cognitive function in the elderly. *Exp Ther Med*, 9(4), 1489-1493. doi:10.3892/etm.2015.2274
- Liang, J., Wang, C., Zhang, H., Huang, J., Xie, J., & Chen, N. (2021). Exercise-Induced Benefits for Alzheimer's Disease by Stimulating Mitophagy and Improving Mitochondrial Function. *Front Aging Neurosci*, 13, 755665. doi:10.3389/fnagi.2021.755665
- Licher, S., de Bruijn, R., Wolters, F. J., Zillikens, M. C., Ikram, M. A., & Ikram, M. K. (2017). Vitamin D and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis*, 60(3), 989-997. doi:10.3233/jad-170407
- Lillo-Crespo, M., Forner-Ruiz, M., Riquelme-Galindo, J., Ruiz-Fernandez, D., & Garcia-Sanjuan, S. (2019). Chess Practice as a Protective Factor in Dementia. *Int J Environ Res Public Health*, 16(12). doi:10.3390/ijerph16122116
- Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging: corriger la fortune? *Science*, 346(6209), 572-578. doi:10.1126/science.1254403
- Ling, J., & Heffernan, T. (2016). The Cognitive Deficits Associated with Second-Hand Smoking. *Front Psychiatry*, 7, 46. doi:10.3389/fpsyt.2016.00046
- Lionaki, E., Ploumi, C., & Tavernarakis, N. (2022). One-Carbon Metabolism: Pulling the Strings behind Aging and Neurodegeneration. *Cells*, 11(2). doi:10.3390/cells11020214
- Little, M. O. (2018). Reversible Dementias. *Clin Geriatr Med*, 34(4), 537-562. doi:10.1016/j.cger.2018.07.001
- Liu, L., Dong, H., Jin, X., & Brooke-Wavell, K. (2021). Tackling Dementia: A Systematic Review of Interventions Based on Physical Activity. *J Geriatr Phys Ther*. doi:10.1519/JPT.0000000000000332
- Liu, Q., Guo, J., Hu, L., Veronese, N., Smith, L., Yang, L., & Cao, C. (2020). Association between Intake of Energy and Macronutrients and Memory Impairment Severity in US Older Adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014. *Nutrients*, 12(11). doi:10.3390/nu12113559
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., . . . Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 396(10248), 413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Lloret, M. A., Cervera-Ferri, A., Nepomuceno, M., Monllor, P., Esteve, D., & Lloret, A. (2020). Is Sleep Disruption a Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? Reviewing Its Possible Role as a Biomarker. *Int J Mol Sci*, 21(3). doi:10.3390/ijms21031168
- Loeffler, D. A. (2021). Modifiable, Non-Modifiable, and Clinical Factors Associated with Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 80(1), 1-27. doi:10.3233/JAD-201182
- Looman, M., Boshuizen, H. C., Feskens, E. J., & Geelen, A. (2019). Using enhanced regression calibration to combine dietary intake estimates from 24 h recall and FFQ reduces bias in

- diet-disease associations. *Public Health Nutr*, 22(15), 2738-2746. doi:10.1017/s1368980019001563
- Lopez-Ortiz, S., Pinto-Fraga, J., Valenzuela, P. L., Martin-Hernandez, J., Seisdedos, M. M., Garcia-Lopez, O., . . . Santos-Lozano, A. (2021). Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *Int J Mol Sci*, 22(6). doi:10.3390/ijms22062897
- Lopez-Ortiz, S., Valenzuela, P. L., Seisdedos, M. M., Morales, J. S., Vega, T., Castillo-Garcia, A., . . . Santos-Lozano, A. (2021). Exercise interventions in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*, 72, 101479. doi:10.1016/j.arr.2021.101479
- Loughrey, D. G., Lavecchia, S., Brennan, S., Lawlor, B. A., & Kelly, M. E. (2017). The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(4), 571-586. doi:10.3945/an.117.015495
- Lucas, J. A. (2005). Disorders of memory. *Psychiatr Clin North Am*, 28(3), 581-597, 594. doi:10.1016/j.psc.2005.05.009
- Luo, D., Hou, X., Hou, L., Wang, M., Xu, S., Dong, C., & Liu, X. (2011). Effect of pioglitazone on altered expression of A β metabolism-associated molecules in the brain of fructose-drinking rats, a rodent model of insulin resistance. *Eur J Pharmacol*, 664(1-3), 14-19. doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.045
- Ma, L. (2020). Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Front Aging Neurosci*, 12, 9. doi:10.3389/fnagi.2020.00009
- Maccora, J., Peters, R., & Anstey, K. J. (2020). What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM Popul Health*, 12, 100654. doi:10.1016/j.ssmph.2020.100654
- Maddock, J., Geoffroy, M. C., Power, C., & Hyppönen, E. (2014). 25-Hydroxyvitamin D and cognitive performance in mid-life. *Br J Nutr*, 111(5), 904-914. doi:10.1017/s0007114513003176
- Maharjan, R., Diaz Bustamante, L., Ghattas, K. N., Ilyas, S., Al-Refai, R., & Khan, S. (2020). Role of Lifestyle in Neuroplasticity and Neurogenesis in an Aging Brain. *Cureus*, 12(9), e10639. doi:10.7759/cureus.10639
- Mahase, E. (2021). Aducanumab: European agency rejects Alzheimer's drug over efficacy and safety concerns. 375, n3127. doi:10.1136/bmj.n3127 %J BMJ
- Mahinrad, S., Sorond, F. A., & Gorelick, P. B. (2021). Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results. *Rev Cardiovasc Med*, 22(4), 1429-1449. doi:10.31083/j.rcm2204148
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 727-747. doi:10.1093/ajcn/79.5.727
- Mansoori, N., Tripathi, M., Alam, R., Luthra, K., Sharma, S., Lakshmy, R., . . . Mukhopadhyay, A. K. (2014). Serum folic acid and RFC A80G polymorphism in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 29(1), 38-44. doi:10.1177/1533317513505131
- Mansur, R. B., Lee, Y., Zhou, A. J., Carmona, N. E., Cha, D. S., Rosenblat, J. D., . . . McIntyre, R. S. (2018). Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry*, 30(1), 38-50.

- Marshe, V. S., Gorbovskaya, I., Kanji, S., Kish, M., & Muller, D. J. (2019). Clinical implications of APOE genotyping for late-onset Alzheimer's disease (LOAD) risk estimation: a review of the literature. *J Neural Transm (Vienna)*, 126(1), 65-85. doi:10.1007/s00702-018-1934-9
- Martínez-Lapiscina, E. H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., San Julián, B., . . . Martínez-Gonzalez, M. (2013). Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(12), 1318-1325. doi:10.1136/jnnp-2012-304792
- Martínez-Lapiscina, E. H., Clavero, P., Toledo, E., San Julián, B., Sanchez-Tainta, A., Corella, D., . . . Martínez-Gonzalez, M. (2013). Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *J Nutr Health Aging*, 17(6), 544-552. doi:10.1007/s12603-013-0027-6
- Matchar, D. B., Chei, C. L., Yin, Z. X., Koh, V., Chakraborty, B., Shi, X. M., & Zeng, Y. (2016). Vitamin D Levels and the Risk of Cognitive Decline in Chinese Elderly People: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71(10), 1363-1368. doi:10.1093/gerona/glw128
- Matthews, B. R. (2015). Memory dysfunction. *Continuum (Minneap Minn)*, 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 613-626. doi:10.1212/01.CON.0000466656.59413.29
- Maxwell, C. J., Hicks, M. S., Hogan, D. B., Basran, J., & Ebly, E. M. (2005). Supplemental Use of Antioxidant Vitamins and Subsequent Risk of Cognitive Decline and Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(1), 45-51. doi:10.1159/000085074
- Maylor, E. A., Simpson, E. E. A., Secker, D. L., Meunier, N., Andriollo-Sanchez, M., Polito, A., . . . Coudray, C. (2006). Effects of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *British Journal of Nutrition*, 96(4), 752-760. doi:10.1079/BJN20061911
- Mazza, E., Fava, A., Ferro, Y., Rotundo, S., Romeo, S., Bosco, D., . . . Montalcini, T. (2018). Effect of the replacement of dietary vegetable oils with a low dose of extravirgin olive oil in the Mediterranean Diet on cognitive functions in the elderly. *J Transl Med*, 16(1), 10. doi:10.1186/s12967-018-1386-x
- McCleery, J., Abraham, R. P., Denton, D. A., Rutjes, A. W., Chong, L. Y., Al-Assaf, A. S., . . . Tabet, N. (2018). Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 11(11), Cd011905. doi:10.1002/14651858.CD011905.pub2
- McDonald, W. M. (2017). Overview of Neurocognitive Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 15(1), 4-12. doi:10.1176/appi.focus.20160030
- McEvoy, C. T., Guyer, H., Langa, K. M., & Yaffe, K. (2017). Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*, 65(8), 1857-1862. doi:10.1111/jgs.14922
- McFarlane, O., & Kedziora-Kornatowska, K. (2020). Cholesterol and Dementia: A Long and Complicated Relationship. *Curr Aging Sci*, 13(1), 42-51. doi:10.2174/1874609812666190917155400
- McGrath, J., Scragg, R., Chant, D., Eyles, D., Burne, T., & Obradovic, D. (2007). No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology*, 29(1-2), 49-54. doi:10.1159/000108918
- McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*, 8(2), 53-65. doi:10.1007/s13668-019-0271-4
- McKenzie, B. L., Harris, K., Peters, S. A. E., Webster, J., & Woodward, M. (2021). The association of energy and macronutrient intake with all-cause mortality, cardiovascular disease and

- dementia: findings from 120 963 women and men in the UK Biobank. *Br J Nutr*, 1-10. doi:10.1017/s000711452100266x
- Mehta, K. M., & Yeo, G. W. (2017). Systematic review of dementia prevalence and incidence in United States race/ethnic populations. *Alzheimers Dement*, 13(1), 72-83. doi:10.1016/j.jalz.2016.06.2360
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*, 7(6), e38268. doi:10.1371/journal.pone.0038268
- Mett, J. (2021). The Impact of Medium Chain and Polyunsaturated ω -3-Fatty Acids on Amyloid- β Deposition, Oxidative Stress and Metabolic Dysfunction Associated with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel)*, 10(12). doi:10.3390/antiox10121991
- Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2018). B Vitamins and Ageing. *Subcell Biochem*, 90, 451-470. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_15
- Miller, M. G., Thangthaeng, N., Rutledge, G. A., Scott, T. M., & Shukitt-Hale, B. (2021). Dietary strawberry improves cognition in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in older adults. *Br J Nutr*, 126(2), 253-263. doi:10.1017/s0007114521000222
- Millman, J. F., Okamoto, S., Teruya, T., Uema, T., Ikematsu, S., Shimabukuro, M., & Masuzaki, H. (2021). Extra-virgin olive oil and the gut-brain axis: influence on gut microbiota, mucosal immunity, and cardiometabolic and cognitive health. *Nutr Rev*, 79(12), 1362-1374. doi:10.1093/nutrit/nuaa148
- Milte, C. M., Ball, K., Crawford, D., & McNaughton, S. A. (2019). Diet quality and cognitive function in mid-aged and older men and women. *BMC Geriatr*, 19(1), 361. doi:10.1186/s12877-019-1326-5
- Min, M., Shi, T., Sun, C., Liang, M., Zhang, Y., Wu, Y., & Sun, Y. (2018). The association between orthostatic hypotension and dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(12), 1541-1547. doi:10.1002/gps.4964
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., Hodges, J. R. I. J. o. G. P. A. j. o. t. p. o. l. l., & sciences, a. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. 21(11), 1078-1085.
- Mirza, S. S., Tiemeier, H., de Bruijn, R. F., Hofman, A., Franco, O. H., Kieft-de Jong, J., . . . Ikram, M. A. (2014). Coffee consumption and incident dementia. *Eur J Epidemiol*, 29(10), 735-741. doi:10.1007/s10654-014-9943-y
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Moore, A., Beidler, J., & Hong, M. Y. (2018). Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. *Molecules*, 23(9). doi:10.3390/molecules23092197
- Moran, N. E., Mohn, E. S., Hason, N., Erdman, J. W., Jr., & Johnson, E. J. (2018). Intrinsic and Extrinsic Factors Impacting Absorption, Metabolism, and Health Effects of Dietary Carotenoids. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(4), 465-492. doi:10.1093/advances/nmy025
- Moretti, M., Fraga, D. B., & Rodrigues, A. L. S. (2017). Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*, 23(12), 921-929. doi:10.1111/cns.12767
- Morris, M. C., & Tangney, C. C. (2014). Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*, 35 Suppl 2, S59-64. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038

- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*, 11(9), 1015-1022. doi:10.1016/j.jalz.2015.04.011
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 11(9), 1007-1014. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009
- Morris, M. C., Wang, Y., Barnes, L. L., Bennett, D. A., Dawson-Hughes, B., & Booth, S. L. (2018). Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: Prospective study. *Neurology*, 90(3), e214-e222. doi:10.1212/wnl.00000000000004815
- Morze, J., Danielewicz, A., Przybyłowicz, K., Zeng, H., Hoffmann, G., & Schwingshackl, L. (2021). An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr*, 60(3), 1561-1586. doi:10.1007/s00394-020-02346-6
- Moshfegh, A. J., Rhodes, D. G., Baer, D. J., Murayi, T., Clemens, J. C., Rumpler, W. V., . . . Cleveland, L. E. (2008). The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr*, 88(2), 324-332. doi:10.1093/ajcn/88.2.324
- Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*, 36(3), 111-121. doi:10.1055/s-0035-1555115
- Naeini, A. M., Elmadfa, I., Djazayeri, A., Barekatain, M., Ghazvini, M. R., Djalali, M., & Feizi, A. (2014). 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. *Eur J Nutr*, 53(5), 1255-1262. doi:10.1007/s00394-013-0628-1
- Nakamoto, M., Otsuka, R., Nishita, Y., Tange, C., Tomida, M., Kato, Y., . . . Shimokata, H. (2018). Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr*, 72(10), 1458-1462. doi:10.1038/s41430-017-0061-2
- Naqvi, A. Z., Harty, B., Mukamal, K. J., Stoddard, A. M., Vitolins, M., & Dunn, J. E. (2011). Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc*, 59(5), 837-843. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03402.x
- Naqvi, A. Z., Harty, B., Mukamal, K. J., Stoddard, A. M., Vitolins, M., & Dunn, J. E. (2011). Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc*, 59(5), 837-843. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03402.x
- Nelson, M. E., Jester, D. J., Petkus, A. J., & Andel, R. (2021). Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 31(2), 233-250. doi:10.1007/s11065-021-09478-4
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., . . . Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 74(10), 1178-1189. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2188
- Ng, T. P., Feng, L., Niti, M., Kua, E. H., & Yap, K. B. (2008). Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J Clin Nutr*, 88(1), 224-231. doi:10.1093/ajcn/88.1.224
- Nishi, S. K., Babio, N., Gómez-Martínez, C., Martínez-González, M., Ros, E., Corella, D., . . . Salas-Salvadó, J. (2021). Mediterranean, DASH, and MIND Dietary Patterns and Cognitive Function: The 2-Year Longitudinal Changes in an Older Spanish Cohort. *Front Aging Neurosci*, 13, 782067. doi:10.3389/fnagi.2021.782067
- Nishi, S. K., Babio, N., Gómez-Martínez, C., Martínez-González, M. Á., Ros, E., Corella, D., . . . Salas-Salvadó, J. (2021). Mediterranean, DASH, and MIND Dietary Patterns and Cognitive Function: The 2-Year Longitudinal Changes in an Older Spanish Cohort. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 782067-782067. doi:10.3389/fnagi.2021.782067

- Niu, H., Qu, Y., Li, Z., Wang, R., Li, L., Li, M., . . . Li, B. (2018). Smoking and Risk for Alzheimer Disease: A Meta-Analysis Based on Both Case-Control and Cohort Study. *J Nerv Ment Dis*, 206(9), 680-685. doi:10.1097/NMD.0000000000000859
- Noguchi-Shinohara, M., Yuki, S., Dohmoto, C., Ikeda, Y., Samuraki, M., Iwasa, K., . . . Yamada, M. (2014). Consumption of green tea, but not black tea or coffee, is associated with reduced risk of cognitive decline. *PLoS One*, 9(5), e96013-e96013. doi:10.1371/journal.pone.0096013
- Nooyens, A. C., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Boxtel, M. P., van Gelder, B. M., Verhagen, H., & Verschuren, W. M. (2011). Fruit and vegetable intake and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Br J Nutr*, 106(5), 752-761. doi:10.1017/s0007114511001024
- Nooyens, A. C., Milder, I. E., van Gelder, B. M., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Boxtel, M. P., & Verschuren, W. M. (2015). Diet and cognitive decline at middle age: the role of antioxidants. *Br J Nutr*, 113(9), 1410-1417. doi:10.1017/s0007114515000720
- Nooyens, A. C. J., van Gelder, B. M., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Boxtel, M. P. J., & Verschuren, W. M. M. (2018). Fish consumption, intake of fats and cognitive decline at middle and older age: the Doetinchem Cohort Study. *Eur J Nutr*, 57(4), 1667-1675. doi:10.1007/s00394-017-1453-8
- Novak, P., Chu, J., Ali, M. M., & Chen, J. (2020). Racial and Ethnic Disparities in Serious Psychological Distress Among Those With Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Am J Geriatr Psychiatry*, 28(4), 478-490. doi:10.1016/j.jagp.2019.08.010
- O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *Lancet*, 386(10004), 1698-1706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
- Ochiai, R., Saitou, K., Suzukamo, C., Osaki, N., & Asada, T. (2019). Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Alzheimers Dis*, 72(4), 1209-1216. doi:10.3233/jad-190757
- Oliveira, B. C. L., Bellozi, P. M. Q., Reis, H. J., & de Oliveira, A. C. P. (2018). Inflammation as a Possible Link Between Dyslipidemia and Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, 376, 127-141. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.02.012
- Olsson, E., Byberg, L., Karlström, B., Cederholm, T., Melhus, H., Sjögren, P., & Kilander, L. (2017). Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men. *Am J Clin Nutr*, 105(4), 936-943. doi:10.3945/ajcn.116.141531
- Olsthoorn, L., Vreeken, D., & Kiliaan, A. J. (2021). Gut Microbiome, Inflammation, and Cerebrovascular Function: Link Between Obesity and Cognition. *Front Neurosci*, 15, 761456. doi:10.3389/fnins.2021.761456
- Omar, S. H. (2019). Mediterranean and MIND Diets Containing Olive Biophenols Reduces the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, 20(11). doi:10.3390/ijms20112797
- Ordóñez-Gutiérrez, L., Fábrias, G., Casas, J., & Wandosell, F. (2021). Diets with Higher ω -6/ ω -3 Ratios Show Differences in Ceramides and Fatty Acid Levels Accompanied by Increased Amyloid-Beta in the Brains of Male APP/PS1 Transgenic Mice. *Int J Mol Sci*, 22(20). doi:10.3390/ijms222010907
- Otuyama, L. J., Oliveira, D., Locatelli, D., Machado, D. A., Noto, A. R., Galduroz, J. C. F., . . . Ferri, C. P. (2020). Tobacco smoking and risk for dementia: evidence from the 10/66 population-based longitudinal study. *Aging Ment Health*, 24(11), 1796-1806. doi:10.1080/13607863.2019.1647140
- Ou, Y. N., Tan, C. C., Shen, X. N., Xu, W., Hou, X. H., Dong, Q., . . . Yu, J. T. (2020). Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis

- of 209 Prospective Studies. *Hypertension*, 76(1), 217-225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
- Overman, M. J., Pendleton, N., O'Neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Finn, J. D., . . . Tournoy, J. (2017). Evaluation of cognitive subdomains, 25-hydroxyvitamin D, and 1,25-dihydroxyvitamin D in the European Male Ageing Study. *Eur J Nutr*, 56(6), 2093-2103. doi:10.1007/s00394-016-1247-4
- Ozawa, H., Miyazawa, T., & Miyazawa, T. (2021). Effects of Dietary Food Components on Cognitive Functions in Older Adults. *Nutrients*, 13(8). doi:10.3390/nu13082804
- Ozawa, M., Ohara, T., Ninomiya, T., Hata, J., Yoshida, D., Mukai, N., . . . Kiyohara, Y. (2014). Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*, 62(7), 1224-1230. doi:10.1111/jgs.12887
- Pal, K., Mukadam, N., Petersen, I., & Cooper, C. (2018). Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53(11), 1149-1160. doi:10.1007/s00127-018-1581-3
- Palacios, N., Scott, T., Sahasrabudhe, N., Gao, X., & Tucker, K. L. (2020). Serum vitamin D and cognition in a cohort of Boston-area Puerto Ricans. *Nutr Neurosci*, 23(9), 688-695. doi:10.1080/1028415x.2018.1545291
- Pan, G., King, A., Wu, F., Simpson-Yap, S., Woodhouse, A., Phipps, A., & Vickers, J. C. (2021). The potential roles of genetic factors in predicting ageing-related cognitive change and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 70, 101402. doi:10.1016/j.arr.2021.101402
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Arvaniti, F., & Stefanadis, C. (2007). Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*, 44(4), 335-340. doi:10.1016/j.ypmed.2006.12.009
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2(5), 270-278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498
- Panwar, B., Judd, S. E., Howard, V. J., Jenny, N. S., Wadley, V. G., & Gutiérrez, O. M. (2016). Vitamin D, Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cognitive Impairment: Findings from the REGARDS Study. *PLoS One*, 11(11), e0165671. doi:10.1371/journal.pone.0165671
- Panza, F., Solfrizzi, V., Barulli, M. R., Bonfiglio, C., Guerra, V., Osella, A., . . . Logroscino, G. (2015). Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review. *J Nutr Health Aging*, 19(3), 313-328. doi:10.1007/s12603-014-0563-8
- Papagno, C. (2018). Memory deficits. *Handb Clin Neurol*, 151, 377-393. doi:10.1016/B978-0-444-63622-5.00019-X
- Papunen, S., Mustakallio-Kononen, A., Auvinen, J., Timonen, M., Keinänen-Kiukaanniemi, S., & Sebert, S. (2020). The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*, 38(3), 281-290. doi:10.1080/02813432.2020.1802140
- Pase, M. P., Scholey, A. B., Pipingas, A., Kras, M., Nolidin, K., Gibbs, A., . . . Stough, C. (2013). Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: a randomized, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*, 27(5), 451-458. doi:10.1177/0269881112473791
- Pasetes, S. V., Ling, P. M., & Apollonio, D. E. (2020). Cognitive performance effects of nicotine and industry affiliation: a systematic review. *Subst Abuse*, 14, 1178221820926545. doi:10.1177/1178221820926545

- Paz-Graniel, I., Babio, N., Becerra-Tomás, N., Toledo, E., Camacho-Barcia, L., Corella, D., . . . Salas-Salvadó, J. (2021). Association between coffee consumption and total dietary caffeine intake with cognitive functioning: cross-sectional assessment in an elderly Mediterranean population. *Eur J Nutr*, 60(5), 2381-2396. doi:10.1007/s00394-020-02415-w
- Peacock, J. M., Folsom, A. R., Knopman, D. S., Mosley, T. H., Goff, D. C., Jr., & Szklo, M. (2000). Dietary antioxidant intake and cognitive performance in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. *Public Health Nutr*, 3(3), 337-343. doi:10.1017/s1368980000000380
- Pearson, J. F., Pullar, J. M., Wilson, R., Spittlehouse, J. K., Vissers, M. C. M., Skidmore, P. M. L., . . . Carr, A. C. (2017). Vitamin C Status Correlates with Markers of Metabolic and Cognitive Health in 50-Year-Olds: Findings of the CHALICE Cohort Study. *Nutrients*, 9(8). doi:10.3390/nu9080831
- Peeri, N. C., Egan, K. M., Chai, W., & Tao, M. H. (2021). Association of magnesium intake and vitamin D status with cognitive function in older adults: an analysis of US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011 to 2014. *Eur J Nutr*, 60(1), 465-474. doi:10.1007/s00394-020-02267-4
- Péneau, S., Galan, P., Jeandel, C., Ferry, M., Andreeva, V., Hercberg, S., & Kesse-Guyot, E. (2011). Fruit and vegetable intake and cognitive function in the SU.VI.MAX 2 prospective study. *Am J Clin Nutr*, 94(5), 1295-1303. doi:10.3945/ajcn.111.014712
- Peng, H.-y., Man, C.-f., Xu, J., & Fan, Y. (2015). Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 16(1), 78-86. doi:10.1631/jzus.B1400183
- Penninkilampi, R., Casey, A. N., Singh, M. F., & Brodaty, H. (2018). The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 66(4), 1619-1633. doi:10.3233/JAD-180439
- Perez-Lasierra, J. L., Casajus, J. A., Casasnovas, J. A., Arbones-Mainar, J. M., Lobo, A., Lobo, E., . . . Gonzalez-Aguero, A. (2021). Can Physical Activity Reduce the Risk of Cognitive Decline in Apolipoprotein e4 Carriers? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(14). doi:10.3390/ijerph18147238
- Perkins, A. J., Hendrie, H. C., Callahan, C. M., Gao, S., Unverzagt, F. W., Xu, Y., . . . Hui, S. L. (1999). Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 150(1), 37-44. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009915
- Peters, R., Ee, N., Peters, J., Booth, A., Mudway, I., & Anstey, K. J. (2019). Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*, 70(s1), S145-S163. doi:10.3233/JAD-180631
- Peters, R., Xu, Y., Antikainen, R., Beckett, N., Gussekloo, J., Jagger, C., . . . Anstey, K. J. (2021). Evaluation of High Cholesterol and Risk of Dementia and Cognitive Decline in Older Adults Using Individual Patient Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 50(4), 318-325. doi:10.1159/000519452
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*, 22(2 Dementia), 404-418. doi:10.1212/CON.0000000000000313
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., . . . Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826

- Peterson, R. L., Fain, M. J., E, A. B., Ehiri, J. E., & Carvajal, S. C. (2020). The role of social and behavioral risk factors in explaining racial disparities in age-related cognitive impairment: a structured narrative review. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 27(2), 173-196. doi:10.1080/13825585.2019.1598539
- Petralla, S., Parenti, C., Ravaioli, V., Fancello, I., Massenzio, F., Virgili, M., . . . Pena-Altamira, E. (2021). Dietary Protein Source Influences Brain Inflammation and Memory in a Male Senescence-Accelerated Mouse Model of Dementia. *Mol Neurobiol*, 58(4), 1312-1329. doi:10.1007/s12035-020-02191-y
- Petruski-Ivleva, N., Kucharska-Newton, A., Palta, P., Couper, D., Meyer, K., Graff, M., . . . Heiss, G. (2017). Milk Intake at Midlife and Cognitive Decline over 20 Years. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Nutrients*, 9(10). doi:10.3390/nu9101134
- Pham, T. M., Petersen, I., Walters, K., Raine, R., Manthorpe, J., Mukadam, N., & Cooper, C. (2018). Trends in dementia diagnosis rates in UK ethnic groups: analysis of UK primary care data. *Clin Epidemiol*, 10, 949-960. doi:10.2147/CLEP.S152647
- Picone, P., Di Carlo, M., & Nuzzo, D. (2020). Obesity and Alzheimer's disease: Molecular bases. *Eur J Neurosci*, 52(8), 3944-3950. doi:10.1111/ejn.14758
- Pines, A. (2011). Mid-life smoking and cognition. *Climacteric*, 14(4), 426-427. doi:10.3109/13697137.2011.557598
- Pisani, S., Mueller, C., Huntley, J., Aarsland, D., & Kempton, M. J. (2021). A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*, 36(10), 1471-1487. doi:10.1002/gps.5581
- Polidori, M. C., Praticó, D., Mangialasche, F., Mariani, E., Aust, O., Anlasik, T., . . . Nelles, G. (2009). High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis*, 17(4), 921-927. doi:10.3233/jad-2009-1114
- Potì, F., Santi, D., Spaggiari, G., Zimetti, F., & Zanotti, I. (2019). Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*, 20(2). doi:10.3390/ijms20020351
- Poulouse, S. M., Miller, M. G., Scott, T., & Shukitt-Hale, B. (2017). Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(6), 804-811. doi:10.3945/an.117.016261
- Powell, D. S., Oh, E. S., Lin, F. R., & Deal, J. A. (2021). Hearing Impairment and Cognition in an Aging World. *J Assoc Res Otolaryngol*, 22(4), 387-403. doi:10.1007/s10162-021-00799-y
- Power, M. C., Weuve, J., Gagne, J. J., McQueen, M. B., Viswanathan, A., & Blacker, D. (2011). The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 22(5), 646-659. doi:10.1097/EDE.0b013e31822708b5
- Power, R., Prado-Cabrero, A., Mulcahy, R., Howard, A., & Nolan, J. M. (2019). The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Food Sci Technol*, 10, 619-639. doi:10.1146/annurev-food-030216-030125
- Power, S. E., O'Toole, P. W., Stanton, C., Ross, R. P., & Fitzgerald, G. F. (2014). Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*, 111(3), 387-402. doi:10.1017/s0007114513002560
- Psaltopoulou, T., Kyrozi, A., Stathopoulos, P., Trichopoulos, D., Vassilopoulos, D., & Trichopoulou, A. (2008). Diet, physical activity and cognitive impairment among elders: the EPIC-Greece cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr*, 11(10), 1054-1062. doi:10.1017/s1368980007001607

- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kostis, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74(4), 580-591. doi:10.1002/ana.23944
- Qu, Y., Hu, H. Y., Ou, Y. N., Shen, X. N., Xu, W., Wang, Z. T., . . . Yu, J. T. (2020). Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 115, 189-198. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.05.012
- Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., & Possin, K. L. (2015). Executive dysfunction. *Continuum (Minneap Minn)*, 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry), 646-659. doi:10.1212/01.CON.0000466658.05156.54
- Rafiee, S., Asadollahi, K., Riazi, G., Ahmadian, S., & Saboury, A. A. (2017). Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine Residues of Tau. *ACS Chem Neurosci*, 8(12), 2676-2682. doi:10.1021/acscchemneuro.7b00230
- Rahman, A., Sawyer Baker, P., Allman, R. M., & Zamrini, E. (2007). Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly. *J Nutr Health Aging*, 11(1), 49-54.
- Rahman, M. A., Rahman, M. S., Uddin, M. J., Mamum-Or-Rashid, A. N. M., Pang, M. G., & Rhim, H. (2020). Emerging risk of environmental factors: insight mechanisms of Alzheimer's diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(36), 44659-44672. doi:10.1007/s11356-020-08243-z
- Rainey-Smith, S. R., Brown, B. M., Sohrabi, H. R., Shah, T., Goozee, K. G., Gupta, V. B., & Martins, R. N. (2016). Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. *Br J Nutr*, 115(12), 2106-2113. doi:10.1017/s0007114516001203
- Rama Chandran, S., Jacob, P., & Choudhary, P. (2020). A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 11, 2042018820906017. doi:10.1177/2042018820906017
- Ramli, N. Z., Yahaya, M. F., Tooyama, I., & Damanhuri, H. A. (2020). A Mechanistic Evaluation of Antioxidant Nutraceuticals on Their Potential against Age-Associated Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 9(10). doi:10.3390/antiox9101019
- Rawlings, A. M., Juraschek, S. P., Heiss, G., Hughes, T., Meyer, M. L., Selvin, E., . . . Gottesman, R. F. (2018). Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology*, 91(8), e759-e768. doi:10.1212/WNL.0000000000006027
- Razquin, C., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. A., Mitjavila, M. T., Estruch, R., & Marti, A. (2009). A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr*, 63(12), 1387-1393. doi:10.1038/ejcn.2009.106
- Reijs, B. L. R., Vos, S. J. B., Soininen, H., Lötjonen, J., Koikkalainen, J., Pikkarainen, M., . . . Visser, P. J. (2017). Association Between Later Life Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease Biomarkers in Non-Demented Individuals: A Longitudinal Descriptive Cohort Study. *J Alzheimers Dis*, 60(4), 1387-1395. doi:10.3233/jad-170039
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., . . . Steinberg, G. J. D. D. R. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. 15(2-3), 101-114.
- Rezai-Zadeh, K., Arendash, G. W., Hou, H., Fernandez, F., Jensen, M., Runfeldt, M., . . . Tan, J. (2008). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Res*, 1214, 177-187. doi:10.1016/j.brainres.2008.02.107

- Riebe, D., Ehrman, J. K., Liguori, G., Magal, M., & Medicine, A. C. o. S. (2018). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*: Wolters Kluwer.
- Robitaille, A., van den Hout, A., Machado, R. J. M., Bennett, D. A., Cukic, I., Deary, I. J., . . . Muniz Terrera, G. (2018). Transitions across cognitive states and death among older adults in relation to education: A multistate survival model using data from six longitudinal studies. *Alzheimers Dement*, 14(4), 462-472. doi:10.1016/j.jalz.2017.10.003
- Roediger, H. L., Zaromb, F. M., & Lin, W. (2017). 1.02 - A Typology of Memory Terms☆. In J. H. Byrne (Ed.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference (Second Edition)* (pp. 7-19). Oxford: Academic Press.
- Rojas, M., Chavez-Castillo, M., Bautista, J., Ortega, A., Nava, M., Salazar, J., . . . Bermudez, V. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World J Diabetes*, 12(6), 745-766. doi:10.4239/wjd.v12.i6.745
- Roger, A. G. M., Ramsey, K. A., Amaral Gomes, E. S., D'Andrea, L., Chen, C., Szoek, C., . . . Maier, A. B. (2021). Objectively assessed physical activity and sedentary behavior and global cognitive function in older adults: a systematic review. *Mech Ageing Dev*, 198, 111524. doi:10.1016/j.mad.2021.111524
- Roman-Caballero, R., Arnedo, M., Trivino, M., & Lupianez, J. (2018). Musical practice as an enhancer of cognitive function in healthy aging - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(11), e0207957. doi:10.1371/journal.pone.0207957
- Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)*, 175(10), 724-741. doi:10.1016/j.neurol.2019.08.005
- Romanella, S. M., Roe, D., Tatti, E., Cappon, D., Paciorek, R., Testani, E., . . . Santarnecchi, E. (2021). The Sleep Side of Aging and Alzheimer's Disease. *Sleep Med*, 77, 209-225. doi:10.1016/j.sleep.2020.05.029
- Romanenko, M., Kholin, V., Koliada, A., & Vaiserman, A. (2021). Nutrition, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry*, 12, 712673. doi:10.3389/fpsy.2021.712673
- Romay, M. C., Toro, C., & Iruela-Arispe, M. L. (2019). Emerging molecular mechanisms of vascular dementia. *Curr Opin Hematol*, 26(3), 199-206. doi:10.1097/MOH.0000000000000502
- Rowley, D. A., Rogish, M., Alexander, T., & Riggs, K. J. (2017). Cognitive correlates of pragmatic language comprehension in adult traumatic brain injury: A systematic review and meta-analyses. *Brain Inj*, 31(12), 1564-1574. doi:10.1080/02699052.2017.1341645
- Ruitenbergh, A., van Swieten, J. C., Witterman, J. C., Mehta, K. M., van Duijn, C. M., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359(9303), 281-286. doi:10.1016/s0140-6736(02)07493-7
- Rumawas, M. E., Dwyer, J. T., McKeown, N. M., Meigs, J. B., Rogers, G., & Jacques, P. F. (2009). The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*, 139(6), 1150-1156. doi:10.3945/jn.108.103424
- Rutjes, A. W., Denton, D. A., Di Nisio, M., Chong, L. Y., Abraham, R. P., Al-Assaf, A. S., . . . McCleery, J. (2018). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev*, 12(12), Cd011906. doi:10.1002/14651858.CD011906.pub2

- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., . . . Cognitive, D. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(3), 206-218. doi:10.1097/WAD.0000000000000034
- Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H. Y., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., . . . Van Horn, L. V. (2017). Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1-e23. doi:10.1161/cir.0000000000000510
- Saiz-Vazquez, O., Gracia-Garcia, P., Ubillos-Landa, S., Puente-Martinez, A., Casado-Yusta, S., Olaya, B., & Santabarbara, J. (2021). Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. *J Clin Med*, 10(9). doi:10.3390/jcm10091809
- Saiz-Vazquez, O., Puente-Martinez, A., Ubillos-Landa, S., Pacheco-Bonrostro, J., & Santabarbara, J. (2020). Cholesterol and Alzheimer's Disease Risk: A Meta-Meta-Analysis. *Brain Sci*, 10(6). doi:10.3390/brainsci10060386
- Sakurai, K., Shen, C., Shiraishi, I., Inamura, N., & Hisatsune, T. (2021). Consumption of Oleic Acid on the Preservation of Cognitive Functions in Japanese Elderly Individuals. *Nutrients*, 13(2). doi:10.3390/nu13020284
- Sala-Vila, A., Valls-Pedret, C., Rajaram, S., Coll-Adrós, N., Cofán, M., Serra-Mir, M., . . . 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. *Am J Clin Nutr*, 111(3), 590-600. doi:10.1093/ajcn/nqz328
- Salardini, A. (2019). An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Semin Neurol*, 39(2), 153-166. doi:10.1055/s-0039-1683445
- Salthouse, T. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*, 30(4), 507-514. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023
- Salthouse, T. (2010). *Major issues in cognitive aging* (Vol. 49): Oxford University Press.
- Samieri, C., Sun, Q., Townsend, M. K., Rimm, E. B., & Grodstein, F. (2014). Dietary flavonoid intake at midlife and healthy aging in women. *Am J Clin Nutr*, 100(6), 1489-1497. doi:10.3945/ajcn.114.085605
- Sanchez-Izquierdo, M., & Fernandez-Ballesteros, R. (2021). Cognition in Healthy Aging. *Int J Environ Res Public Health*, 18(3). doi:10.3390/ijerph18030962
- Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*, 33(3), 325-337. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005
- Santabarbara, J., Lipnicki, D. M., Olaya, B., Villagrasa, B., Gracia-Garcia, P., Bueno-Notivol, J., . . . Lopez-Anton, R. (2020). Association between Anxiety and Vascular Dementia Risk: New Evidence and an Updated Meta-Analysis. *J Clin Med*, 9(5). doi:10.3390/jcm9051368
- Santabarbara, J., Lipnicki, D. M., Villagrasa, B., Lobo, E., & Lopez-Anton, R. (2019). Anxiety and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Maturitas*, 119, 14-20. doi:10.1016/j.maturitas.2018.10.014
- Santabarbara, J., Villagrasa, B., & Gracia-Garcia, P. (2020). Does depression increase the risk of dementia? Updated meta-analysis of prospective studies. *Actas Esp Psiquiatr*, 48(4), 169-180.
- Santos-Galduróz, R. F., Galduróz, J. C., Facco, R. L., Hachul, H., & Tufik, S. (2010). Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res*, 43(11), 1123-1126. doi:10.1590/s0100-879x2010007500104

- Savaskan, N. E., Bräuer, A. U., Kühbacher, M., Eyüpoglu, I. Y., Kyriakopoulos, A., Ninnemann, O., . . . Nitsch, R. (2003). Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASEB J*, 17(1), 112-114. doi:10.1096/fj.02-0067fje
- Scarmeas, N., Anastasiou, C. A., & Yannakoulia, M. (2018). Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 17(11), 1006-1015. doi:10.1016/S1474-4422(18)30338-7
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(5), 625-633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chetelat, G., Teunissen, C. E., . . . van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, 397(10284), 1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
- Schietzel, S., Fischer, K., Brugger, P., Orav, E. J., Renerts, K., Gagesch, M., . . . Bischoff-Ferrari, H. A. (2019). Effect of 2000 IU compared with 800 IU vitamin D on cognitive performance among adults age 60 years and older: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 110(1), 246-253. doi:10.1093/ajcn/nqz081
- Schmidt, R., Hayn, M., Reinhart, B., Roob, G., Schmidt, H., Schumacher, M., . . . Launer, L. J. (1998). Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J Am Geriatr Soc*, 46(11), 1407-1410. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb06008.x
- Schneider, A. L., Lutsey, P. L., Alonso, A., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Carson, K. A., . . . Michos, E. D. (2014). Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Eur J Neurol*, 21(9), 1211-1218, e1269-1270. doi:10.1111/ene.12460
- Schneider, A. L. C., Zhao, D., Lutsey, P. L., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Rawlings, A. M., . . . Michos, E. D. (2018). Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Change Over 20 Years: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Neuroepidemiology*, 51(3-4), 131-137. doi:10.1159/000490912
- Seamans, K. M., Hill, T. R., Scully, L., Meunier, N., Andriollo-Sanchez, M., Polito, A., . . . Cashman, K. D. (2010). Vitamin D status and measures of cognitive function in healthy older European adults. *Eur J Clin Nutr*, 64(10), 1172-1178. doi:10.1038/ejcn.2010.117
- Shakersain, B., Rizzuto, D., Larsson, S. C., Faxén-Irving, G., Fratiglioni, L., & Xu, W. L. (2018). The Nordic Prudent Diet Reduces Risk of Cognitive Decline in the Swedish Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*, 10(2). doi:10.3390/nu10020229
- Shang, X., Hill, E., Zhu, Z., Liu, J., Ge, Z., Wang, W., & He, M. (2022). Macronutrient Intake and Risk of Dementia in Community-Dwelling Older Adults: A Nine-Year Follow-Up Cohort Study. *J Alzheimers Dis*, 85(2), 791-804. doi:10.3233/jad-215042
- Shang, X., Zhu, Z., Wang, W., Ha, J., & He, M. (2021). The Association between Vision Impairment and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 128(8), 1135-1149. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.029
- Sharma, S., & Brown, C. E. (2021). Microvascular basis of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Pharmacol Ther*, 107929. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107929
- Sharp, H. M., & Hillenbrand, K. (2008). Speech and language development and disorders in children. *Pediatr Clin North Am*, 55(5), 1159-1173, viii. doi:10.1016/j.pcl.2008.07.007
- Shi, H., Wang, Q., Zheng, M., Hao, S., Lum, J. S., Chen, X., . . . Zheng, K. (2020). Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *J Neuroinflammation*, 17(1), 77. doi:10.1186/s12974-020-01760-1

- Shiekh, S. I., Cadogan, S. L., Lin, L. Y., Mathur, R., Smeeth, L., & Warren-Gash, C. (2021). Ethnic Differences in Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 80(1), 337-355. doi:10.3233/JAD-201209
- Shirai, Y., Kuriki, K., Otsuka, R., Kato, Y., Nishita, Y., Tange, C., . . . Shimokata, H. (2020). Green tea and coffee intake and risk of cognitive decline in older adults: the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging. *Public Health Nutr*, 23(6), 1049-1057. doi:10.1017/s1368980019002659
- Shishtar, E., Rogers, G. T., Blumberg, J. B., Au, R., & Jacques, P. F. (2020). Long-term dietary flavonoid intake and change in cognitive function in the Framingham Offspring cohort. *Public Health Nutr*, 23(9), 1576-1588. doi:10.1017/s136898001900394x
- Siervo, M., Lara, J., Chowdhury, S., Ashor, A., Oggioni, C., & Mathers, J. C. (2015). Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 113(1), 1-15. doi:10.1017/s0007114514003341
- Siervo, M., Shannon, O. M., Llewellyn, D. J., Stephan, B. C., & Fontana, L. (2021). Mediterranean diet and cognitive function: From methodology to mechanisms of action. *Free Radic Biol Med*, 176, 105-117. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.018
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., . . . Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *Bmj*, 344, d7622. doi:10.1136/bmj.d7622
- Singham, T., Bell, G., Saunders, R., & Stott, J. (2021). Widowhood and cognitive decline in adults aged 50 and over: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 71, 101461. doi:10.1016/j.arr.2021.101461
- Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., . . . Al-Hiary, M. (2019). Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *J AOAC Int*, 102(5), 1397-1400. doi:10.5740/jaoacint.19-0133
- Slinin, Y., Paudel, M. L., Taylor, B. C., Fink, H. A., Ishani, A., Canales, M. T., . . . Ensrud, K. E. (2010). 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*, 74(1), 33-41. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c7197b
- Sloan, R. P., Wall, M., Yeung, L. K., Feng, T., Feng, X., Provenzano, F., . . . Small, S. A. (2021). Insights into the role of diet and dietary flavanols in cognitive aging: results of a randomized controlled trial. *Sci Rep*, 11(1), 3837. doi:10.1038/s41598-021-83370-2
- Smith, A. P., Clark, R. E., Nutt, D. J., Haller, J., Hayward, S. G., & Perry, K. (1999). Vitamin C, Mood and Cognitive Functioning in the Elderly. *Nutr Neurosci*, 2(4), 249-256. doi:10.1080/1028415x.1999.11747281
- Smith, E. E. (2017). Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*, 131(11), 1059-1068. doi:10.1042/CS20160607
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Craighead, L., Welsh-Bohmer, K. A., Browndyke, J. N., . . . Sherwood, A. (2010). Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*, 55(6), 1331-1338. doi:10.1161/hypertensionaha.109.146795
- Snowden, T. M., Hinde, A. K., Reid, H. M. O., & Christie, B. R. (2020). Does Mild Traumatic Brain Injury Increase the Risk for Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 78(2), 757-775. doi:10.3233/JAD-200662
- Sobczynska-Malefora, A., & Harrington, D. J. (2018). Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol*, 71(11), 949-956. doi:10.1136/jclinpath-2018-205048

- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*, 17(12), 2769-2782. doi:10.1017/s1368980013003169
- Sommerlad, A., Ruegger, J., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2018). Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(3), 231-238. doi:10.1136/jnnp-2017-316274
- Soria Lopez, J. A., Gonzalez, H. M., & Leger, G. C. (2019). Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*, 167, 231-255. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
- Stakos, D. A., Stamatelopoulos, K., Bampatsias, D., Sachse, M., Zormpas, E., Vlachogiannis, N. I., . . . Stellos, K. (2020). The Alzheimer's Disease Amyloid-Beta Hypothesis in Cardiovascular Aging and Disease: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 75(8), 952-967. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.033
- Stern, C., & Munn, Z. (2010). Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*, 8(1), 2-17. doi:10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x
- Stringham, N. T., Holmes, P. V., & Stringham, J. M. (2019). Effects of macular xanthophyll supplementation on brain-derived neurotrophic factor, pro-inflammatory cytokines, and cognitive performance. *Physiol Behav*, 211, 112650. doi:10.1016/j.physbeh.2019.112650
- Su, X., Zhang, J., Wang, W., Ni, C., Hu, S., Shao, P., . . . Wan, Y. (2020). Dietary patterns and risk of mild cognitive impairment among Chinese elderly: A cross-sectional study. *PLoS One*, 15(7), e0235974. doi:10.1371/journal.pone.0235974
- Suchy, Y. (2009). Executive functioning: overview, assessment, and research issues for non-neuropsychologists. *Ann Behav Med*, 37(2), 106-116. doi:10.1007/s12160-009-9097-4
- Suh, S. W., Kim, H. S., Han, J. H., Bae, J. B., Oh, D. J., Han, J. W., & Kim, K. W. (2020). Efficacy of Vitamins on Cognitive Function of Non-Demented People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(4), 1168. doi:10.3390/nu12041168
- Svensson, T., Sawada, N., Mimura, M., Nozaki, S., Shikimoto, R., & Tsugane, S. (2021). Midlife intake of the isoflavone genistein and soy, and the risk of late-life cognitive impairment: the JPHC Saku Mental Health Study. *J Epidemiol*. doi:10.2188/jea.JE20210199
- Takeuchi, H., & Kawashima, R. (2021). Diet and Dementia: A Prospective Study. *Nutrients*, 13(12). doi:10.3390/nu13124500
- Talaei, M., Feng, L., Yuan, J. M., Pan, A., & Koh, W. P. (2020). Dairy, soy, and calcium consumption and risk of cognitive impairment: the Singapore Chinese Health Study. *Eur J Nutr*, 59(4), 1541-1552. doi:10.1007/s00394-019-02010-8
- Taljaard, D. S., Olaithe, M., Brennan-Jones, C. G., Eikelboom, R. H., & Bucks, R. S. (2016). The relationship between hearing impairment and cognitive function: a meta-analysis in adults. *Clin Otolaryngol*, 41(6), 718-729. doi:10.1111/coa.12607
- Tan, E. Y. L., Kohler, S., Hamel, R. E. G., Munoz-Sanchez, J. L., Verhey, F. R. J., & Ramakers, I. (2019). Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *J Alzheimers Dis*, 67(4), 1319-1329. doi:10.3233/JAD-180513
- Tang, C., Wang, X., Qin, L. Q., & Dong, J. Y. (2021). Mediterranean Diet and Mortality in People with Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 13(8). doi:10.3390/nu13082623
- Tang, X., Zhao, W., Lu, M., Zhang, X., Zhang, P., Xin, Z., . . . Stehouwer, C. D. A. (2021). Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neurosci Biobehav Rev*, 130, 301-313. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.08.028

- Tangney, C. C., Kwasny, M. J., Li, H., Wilson, R. S., Evans, D. A., & Morris, M. C. (2011). Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr*, 93(3), 601-607. doi:10.3945/ajcn.110.007369
- Terzo, S., Amato, A., & Mule, F. (2021). From obesity to Alzheimer's disease through insulin resistance. *J Diabetes Complications*, 35(11), 108026. doi:10.1016/j.jdiacomp.2021.108026
- Tetsuka, S. (2021). Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review. *Aging Dis*, 12(8), 1920-1934. doi:10.14336/AD.2021.0526
- Thaung Zaw, J. J., Howe, P. R., & Wong, R. H. (2021). Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr*, 40(3), 820-829. doi:10.1016/j.clnu.2020.08.025
- Ting, S. K. S., Earnest, A., Li, H., Hameed, S., Chang, H. M., Chen, C. L. H., & Tan, E. K. (2017). B vitamins and cognition in subjects with small vessel disease: A Substudy of VITATOPS, a randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci*, 379, 124-126. doi:10.1016/j.jns.2017.05.061
- Toda, N., & Okamura, T. (2016). Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase: Implications for Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci*, 131(4), 223-232. doi:10.1016/j.jphs.2016.07.001
- Toepper, M. (2017). Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J Alzheimers Dis*, 57(2), 331-352. doi:10.3233/JAD-161099
- Tomé-Carneiro, J., & Visioli, F. (2016). Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. *Phytomedicine*, 23(11), 1145-1174. doi:10.1016/j.phymed.2015.10.018
- Tonoli, C., Heyman, E., Roelands, B., Pattyn, N., Buyse, L., Piacentini, M. F., . . . Meeusen, R. (2014). Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes*, 6(6), 499-513. doi:10.1111/1753-0407.12193
- Torres-Peña, J. D., Rangel-Zuñiga, O. A., Alcala-Diaz, J. F., Lopez-Miranda, J., & Delgado-Lista, J. (2020). Mediterranean Diet and Endothelial Function: A Review of its Effects at Different Vascular Bed Levels. *Nutrients*, 12(8). doi:10.3390/nu12082212
- Tran, K. M., Johnson, R. K., Soultanakis, R. P., & Matthews, D. E. (2000). In-person vs telephone-administered multiple-pass 24-hour recalls in women: validation with doubly labeled water. *J Am Diet Assoc*, 100(7), 777-783. doi:10.1016/s0002-8223(00)00227-3
- Travica, N., Ried, K., Sali, A., Scholey, A., Hudson, I., & Pipingas, A. (2017). Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients*, 9(9). doi:10.3390/nu9090960
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348(26), 2599-2608. doi:10.1056/NEJMoa025039
- Tsapanou, A., Vlachos, G. S., Cosentino, S., Gu, Y., Manly, J. J., Brickman, A. M., . . . Mayeux, R. (2019). Sleep and subjective cognitive decline in cognitively healthy elderly: Results from two cohorts. *J Sleep Res*, 28(5), e12759. doi:10.1111/jsr.12759
- Tsivgoulis, G., Judd, S., Letter, A. J., Alexandrov, A. V., Howard, G., Nahab, F., . . . Wadley, V. G. (2013). Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology*, 80(18), 1684-1692. doi:10.1212/WNL.0b013e3182904f69
- Tsolaki, M., Lazarou, E., Kozori, M., Petridou, N., Tabakis, I., Lazarou, I., . . . Magiatis, P. (2020). A Randomized Clinical Trial of Greek High Phenolic Early Harvest Extra Virgin Olive Oil in Mild Cognitive Impairment: The MICOIL Pilot Study. *J Alzheimers Dis*, 78(2), 801-817. doi:10.3233/jad-200405

- Ueland, P. M., Ulvik, A., Rios-Avila, L., Midttun, Ø., & Gregory, J. F. (2015). Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B6 Status. *Annual review of nutrition*, 35, 33-70. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034330
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*, 17(10), 639-654. doi:10.1038/s41581-021-00430-6
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, & Population Division. (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER. A/423). In.
- Valls-Pedret, C., Lamuela-Raventós, R. M., Medina-Remón, A., Quintana, M., Corella, D., Pintó, X., . . . Ros, E. (2012). Polyphenol-Rich Foods in the Mediterranean Diet are Associated with Better Cognitive Function in Elderly Subjects at High Cardiovascular Risk. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29, 773-782. doi:10.3233/JAD-2012-111799
- Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., de la Torre, R., Martínez-González, M., . . . Ros, E. (2015). Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 175(7), 1094-1103. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668
- van de Rest, O., Berendsen, A. A., Haveman-Nies, A., & de Groot, L. C. (2015). Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(2), 154-168. doi:10.3945/an.114.007617
- van den Brink, A. C., Brouwer-Brolsma, E. M., Berendsen, A. A. M., & van de Rest, O. (2019). The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(6), 1040-1065. doi:10.1093/advances/nmz054
- van der Borgh, K., Köhnke, R., Göransson, N., Deierborg, T., Brundin, P., Erlanson-Albertsson, C., & Lindqvist, A. (2011). Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. *Regul Pept*, 167(1), 26-30. doi:10.1016/j.regpep.2010.11.002
- van der Lee, S. J., Wolters, F. J., Ikram, M. K., Hofman, A., Ikram, M. A., Amin, N., & van Duijn, C. M. (2018). The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *The Lancet Neurology*, 17(5), 434-444. doi:10.1016/S1474-4422(18)30053-X
- Vasefi, M., Ghaboolian-Zare, E., Abedelwahab, H., & Osu, A. (2020). Environmental toxins and Alzheimer's disease progression. *Neurochem Int*, 141, 104852. doi:10.1016/j.neuint.2020.104852
- Vauzour, D., Rendeiro, C., D'Amato, A., Waffo-Tégou, P., Richard, T., Mérillon, J. M., . . . Spencer, J. P. E. (2021). Anthocyanins Promote Learning through Modulation of Synaptic Plasticity Related Proteins in an Animal Model of Ageing. *Antioxidants (Basel)*, 10(8). doi:10.3390/antiox10081235
- Venkat, P., Chopp, M., & Chen, J. (2015). Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol*, 272, 97-108. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.006
- Vidal, C., & Zhang, L. (2021). An Analysis of the Neurological and Molecular Alterations Underlying the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Cells*, 10(3). doi:10.3390/cells10030546
- Vinciguerra, L., Lanza, G., Puglisi, V., Fisicaro, F., Pennisi, M., Bella, R., & Cantone, M. (2020). Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci*, 21(8). doi:10.3390/ijms21082977
- Vlachos, G. S., Cosentino, S., Kosmidis, M. H., Anastasiou, C. A., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., . . . Scarmeas, N. (2019). Prevalence and determinants of subjective cognitive decline in a

- representative Greek elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*, 34(6), 846-854. doi:10.1002/gps.5073
- Vlahou, C. H., Kosmidis, M. H., Dardagani, A., Tsotsi, S., Giannakou, M., Giazkoulidou, A., . . . Pontikakis, N. J. A. o. C. N. (2013). Development of the Greek Verbal Learning Test: reliability, construct validity, and normative standards. 28(1), 52-64.
- Vu, T. A., Fenwick, E. K., Gan, A. T. L., Man, R. E. K., Tan, B. K. J., Gupta, P., . . . Lamoureux, E. L. (2021). The Bidirectional Relationship between Vision and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 128(7), 981-992. doi:10.1016/j.ophtha.2020.12.010
- Wade, A. T., Davis, C. R., Dyer, K. A., Hodgson, J. M., Woodman, R. J., Keage, H. A. D., & Murphy, K. J. (2019). A Mediterranean Diet with Fresh, Lean Pork Improves Processing Speed and Mood: Cognitive Findings from the MedPork Randomised Controlled Trial. *Nutrients*, 11(7). doi:10.3390/nu11071521
- Wade, A. T., Davis, C. R., Dyer, K. A., Hodgson, J. M., Woodman, R. J., Keage, H. A. D., & Murphy, K. J. (2020). A Mediterranean diet supplemented with dairy foods improves mood and processing speed in an Australian sample: results from the MedDairy randomized controlled trial. *Nutr Neurosci*, 23(8), 646-658. doi:10.1080/1028415x.2018.1543148
- Wade, A. T., Tregoweth, E., Greaves, D., Olds, T. S., Buckley, J. D., Keage, H. A. D., . . . Smith, A. E. (2020). Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Intake Is Associated with Age but not Cognitive Performance in an Older Australian Sample. *J Nutr Health Aging*, 24(8), 857-864. doi:10.1007/s12603-020-1405-5
- Walker, J. G., Batterham, P. J., Mackinnon, A. J., Jorm, A. F., Hickie, I., Fenech, M., . . . Christensen, H. (2012). Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 95(1), 194-203. doi:10.3945/ajcn.110.007799
- Walker, L., McAleese, K. E., Erskine, D., & Attems, J. (2019). Neurodegenerative Diseases and Ageing. *Subcell Biochem*, 91, 75-106. doi:10.1007/978-981-13-3681-2_4
- Wang, D., Ho, L., Faith, J., Ono, K., Janle, E. M., Lachcik, P. J., . . . Pasinetti, G. M. (2015). Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization. *Mol Nutr Food Res*, 59(6), 1025-1040. doi:10.1002/mnfr.201400544
- Wang, J. Y., Wen, L. L., Huang, Y. N., Chen, Y. T., & Ku, M. C. (2006). Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation. *Curr Pharm Des*, 12(27), 3521-3533. doi:10.2174/138161206778343109
- Wang, Q., Zhao, J., Chang, H., Liu, X., & Zhu, R. (2021). Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease-An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*, 13, 665114. doi:10.3389/fnagi.2021.665114
- Wang, R., Wang, W., Hu, P., Zhang, R., Dong, X., & Zhang, D. (2021). Association of Dietary Vitamin D Intake, Serum 25(OH)D(3), 25(OH)D(2) with Cognitive Performance in the Elderly. *Nutrients*, 13(9). doi:10.3390/nu13093089
- Wang, S., Liu, H. Y., Cheng, Y. C., & Su, C. H. (2021). Exercise Dosage in Reducing the Risk of Dementia Development: Mode, Duration, and Intensity-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(24). doi:10.3390/ijerph182413331
- Wei, Z., Koya, J., & Reznik, S. E. (2021). Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*, 15, 687157. doi:10.3389/fnins.2021.687157
- Wesselman, L. M. P., van Lent, D. M., Schröder, A., van de Rest, O., Peters, O., Menne, F., . . . Wagner, M. (2021). Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly

- enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. *Eur J Nutr*, 60(2), 849-860. doi:10.1007/s00394-020-02257-6
- Weuve, J., Bennett, E. E., Ranker, L., Gianattasio, K. Z., Pedde, M., Adar, S. D., . . . Power, M. C. (2021). Exposure to Air Pollution in Relation to Risk of Dementia and Related Outcomes: An Updated Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Environ Health Perspect*, 129(9), 96001. doi:10.1289/EHP8716
- Wilkins, C. H., Birge, S. J., Sheline, Y. I., & Morris, J. C. (2009). Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *Journal of the National Medical Association*, 101(4), 349-354. doi:10.1016/s0027-9684(15)30883-x
- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*, 61(6 Suppl), 1402s-1406s. doi:10.1093/ajcn/61.6.1402S
- Witte, A. V., Kerti, L., Hermannstädter, H. M., Fiebach, J. B., Schreiber, S. J., Schuchardt, J. P., . . . Flöel, A. (2014). Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex*, 24(11), 3059-3068. doi:10.1093/cercor/bht163
- Wolk, D. A., & Budson, A. E. (2010). Memory systems. *Continuum (Minneap Minn)*, 16(4 Behavioral Neurology), 15-28. doi:10.1212/01.CON.0000368257.30791.3a
- Wong, R. H., Berry, N. M., Coates, A. M., Buckley, J. D., Bryan, J., Kunz, I., & Howe, P. R. (2013). Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens*, 31(9), 1819-1827. doi:10.1097/HJH.0b013e328362b9d6
- World Health Organization. (2018a). *The Global Dementia Observatory Reference Guide*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2018b). International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 11th Revision (ICD-11). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Τελευταία πρόσβαση: 16.11.2021)
- World Health Organization. (2019). *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2021). *Global status report on the public health response to dementia*. Geneva: World Health Organization.
- Wu, L., & Sun, D. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*, 7, 41317. doi:10.1038/srep41317
- Wu, Z., Phyto, A. Z. Z., Al-Harbi, T., Woods, R. L., & Ryan, J. (2020). Distinct Cognitive Trajectories in Late Life and Associated Predictors and Outcomes: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep*, 4(1), 459-478. doi:10.3233/ADR-200232
- Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R., & Fan, X. (2009). Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63(1), 43-49. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01904.x
- Xu, H., Wang, Y., Yuan, Y., Zhang, X., Zuo, X., Cui, L., . . . Xiao, S. (2018). Gender differences in the protective effects of green tea against amnesic mild cognitive impairment in the elderly Han population. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 1795-1801. doi:10.2147/ndt.S165618
- Xu, X., Wang, B., Ren, C., Hu, J., Greenberg, D. A., Chen, T., . . . Jin, K. (2017). Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions. *Aging Dis*, 8(5), 590-610. doi:10.14336/AD.2017.0430

- Xue, M., Xu, W., Ou, Y. N., Cao, X. P., Tan, M. S., Tan, L., & Yu, J. T. (2019). Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*, 55, 100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944
- Yaffe, K., Clemons, T. E., McBee, W. L., & Lindblad, A. S. (2004). Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 63(9), 1705-1707. doi:10.1212/01.wnl.0000142969.19465.8f
- Yan, Z., Yingjie, Z., Na, A., Qi, Q., Wei, L., Wenzheng, W., . . . Shifu, X. (2021). The Effects of Light-to-Moderate Alcohol Consumption on the Cognitive Function of Community Nondemented Male Elderly: A Cohort Study. *Behav Neurol*, 2021, 5681913. doi:10.1155/2021/5681913
- Yanek, L. R., Moy, T. F., Raqueño, J. V., & Becker, D. M. (2000). Comparison of the effectiveness of a telephone 24-hour dietary recall method vs an in-person method among urban African-American women. *J Am Diet Assoc*, 100(10), 1172-1177; quiz 1155-1176. doi:10.1016/s0002-8223(00)00341-2
- Yang, X., Sheng, W., Sun, G. Y., & Lee, J. C. (2011). Effects of fatty acid unsaturation numbers on membrane fluidity and α -secretase-dependent amyloid precursor protein processing. *Neurochem Int*, 58(3), 321-329. doi:10.1016/j.neuint.2010.12.004
- Yannakoulia, M., Kontogianni, M., & Scarmeas, N. (2015). Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev*, 20, 74-78. doi:10.1016/j.arr.2014.10.003
- Yates, L. A., Ziser, S., Spector, A., & Orrell, M. (2016). Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*, 28(11), 1791-1806. doi:10.1017/S1041610216001137
- Ye, X., Scott, T., Gao, X., Maras, J. E., Bakun, P. J., & Tucker, K. L. (2013). Mediterranean diet, healthy eating index 2005, and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. *J Acad Nutr Diet*, 113(2), 276-281.e271-273. doi:10.1016/j.jand.2012.10.014
- Yin, Y. W., Li, J. C., Wang, J. Z., Li, B. H., Pi, Y., Yang, Q. W., . . . Zhang, L. L. (2012). Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett*, 514(1), 6-11. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.031
- Yoneda, T., Lewis, N. A., Knight, J. E., Rush, J., Vendittelli, R., Kleindam, L., . . . Muniz-Terrera, G. (2021). The Importance of Engaging in Physical Activity in Older Adulthood for Transitions Between Cognitive Status Categories and Death: A Coordinated Analysis of 14 Longitudinal Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 76(9), 1661-1667. doi:10.1093/gerona/glaa268
- Yong, L., Liu, L., Ding, T., Yang, G., Su, H., Wang, J., . . . Chang, J. (2021). Evidence of Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Intervention in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Front Psychiatry*, 12, 713671. doi:10.3389/fpsy.2021.713671
- You, Y., Liu, Z., Chen, Y., Xu, Y., Qin, J., Guo, S., . . . Tao, J. (2021). The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*, 58(6), 671-685. doi:10.1007/s00592-020-01648-9
- Yu, X., Zheng, L., Jiang, W., & Zhang, D. (2020). Exposure to air pollution and cognitive impairment risk: a meta-analysis of longitudinal cohort studies with dose-response analysis. *J Glob Health*, 10(1), 010417. doi:10.7189/jogh.10.010417
- Yuan, C., Fondell, E., Ascherio, A., Okereke, O. I., Grodstein, F., Hofman, A., & Willett, W. C. (2020). Long-Term Intake of Dietary Carotenoids Is Positively Associated with Late-Life Subjective Cognitive Function in a Prospective Study in US Women. *J Nutr*, 150(7), 1871-1879. doi:10.1093/jn/nxaa087

- Yuan, C., Fondell, E., Bhushan, A., Ascherio, A., Okereke, O. I., Grodstein, F., & Willett, W. C. (2019). Long-term intake of vegetables and fruits and subjective cognitive function in US men. *Neurology*, 92(1), e63-e75. doi:10.1212/wnl.00000000000006684
- Yuan, J., Sun, Y., Sang, S., Pham, J. H., & Kong, W. J. (2018). The risk of cognitive impairment associated with hearing function in older adults: a pooled analysis of data from eleven studies. *Sci Rep*, 8(1), 2137. doi:10.1038/s41598-018-20496-w
- Yuan, L., Ma, W., Liu, J., Meng, L., Liu, J., Li, S., . . . Xiao, R. (2014). Effects of GSTM1/GSTT1 gene polymorphism and fruit & vegetable consumption on antioxidant biomarkers and cognitive function in the elderly: a community based cross-sectional study. *PLoS One*, 9(11), e113588. doi:10.1371/journal.pone.0113588
- Yurko-Mauro, K., McCarthy, D., Rom, D., Nelson, E. B., Ryan, A. S., Blackwell, A., . . . Stedman, M. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*, 6(6), 456-464. doi:10.1016/j.jalz.2010.01.013
- Zabetian-Targhi, F., Srikanth, V. K., Beare, R., Moran, C., Wang, W., Breslin, M., . . . Callisaya, M. L. (2020). Adherence to the Australian Dietary Guidelines Is Not Associated with Brain Structure or Cognitive Function in Older Adults. *J Nutr*, 150(6), 1529-1534. doi:10.1093/jn/nxaa052
- 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. doi:10.3390/nu12123847
- Zhang, C., Luo, J., Yuan, C., & Ding, D. (2020). Vitamin B12, B6, or Folate and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 77(2), 781-794. doi:10.3233/jad-200534
- Zhang, J., Zhang, Y., Zou, J., & Cao, F. (2021). A meta-analysis of cohort studies: Traumatic brain injury and risk of Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 16(6), e0253206. doi:10.1371/journal.pone.0253206
- Zhang, T., Han, X., Zhang, X., Chen, Z., Mi, Y., & Gou, X. (2020). Dietary Fatty Acid Factors in Alzheimer's Disease: A Review. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 887-904. doi:10.3233/jad-200558
- Zhang, Y., Ma, Y., Chen, S., Liu, X., Kang, H. J., Nelson, S., & Bell, S. (2019). Long-Term Cognitive Performance of Retired Athletes with Sport-Related Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci*, 9(8). doi:10.3390/brainsci9080199
- Zhao, X., Yuan, L., Feng, L., Xi, Y., Yu, H., Ma, W., . . . Xiao, R. (2015). Association of dietary intake and lifestyle pattern with mild cognitive impairment in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 19(2), 164-168. doi:10.1007/s12603-014-0524-2
- Zheng, Y., Fan, S., Liao, W., Fang, W., Xiao, S., & Liu, J. (2017). Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci*, 38(2), 233-239. doi:10.1007/s10072-016-2779-3
- Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2015). Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*, 10(3), e0118333. doi:10.1371/journal.pone.0118333
- Zhou, X., Wang, Q., An, P., Du, Y., Zhao, J., Song, A., & Huang, G. (2020). Relationship between folate, vitamin B(12), homocysteine, transaminase and mild cognitive impairment in China: a case-control study. *Int J Food Sci Nutr*, 71(3), 315-324. doi:10.1080/09637486.2019.1648387

- Zhu, L. N., Mei, X., Zhang, Z. G., Xie, Y. P., & Lang, F. (2019). Curcumin intervention for cognitive function in different types of people: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*, 33(3), 524-533. doi:10.1002/ptr.6257
- Zhuang, Q. S., Meng, L., Wang, Z., Shen, L., & Ji, H. F. (2021). Associations Between Obesity and Alzheimer's Disease: Multiple Bioinformatic Analyses. *J Alzheimers Dis*, 80(1), 271-281. doi:10.3233/JAD-201235
- Zimmerman, B., Rypma, B., Gratton, G., & Fabiani, M. (2021). Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*, 58(7), e13796. doi:10.1111/psyp.13796
- Zink, N., Lenartowicz, A., & Markett, S. (2021). A new era for executive function research: On the transition from centralized to distributed executive functioning. *Neurosci Biobehav Rev*, 124, 235-244. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.02.011