

Nutrition and cognitive function in the elderly population

Dieta a poziom funkcji poznawczych w populacji wieku podeszłego

Monika Bidzan-Wiącek¹, Leszek Bidzan²

¹ Division of Bioenergetics and Physiology of Exercise, Medical University of Gdansk, Poland; Zakład Bioenergetyki i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

² Division of Developmental Psychiatry, Psychotic and Geriatric Disorders, Medical University of Gdansk, Poland;

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiek Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

ABSTRACT

Objectives. Cognitive problems, including dementia, which affects a significant part of the elderly population, are becoming a major public health concern. The biological changes leading to brain damage begin years before the onset of clinical symptoms. The severity of biological changes is determined by many factors. Some of those factors, including diet, can be modified. Studies have shown that the type of diet affects the severity of cognitive impairment and/or the prevalence of dementia.

Literature review. This paper outlines the suggested effect of comprehensive dietary strategies on cognitive

function. There is some evidence that the Mediterranean diet as well as some types of dietary restrictions can have protective effects against cognitive decline and dementia. Some animal-based models suggest that lower calorie intake is associated with increased life expectancy and reduced risk of cognitive decline. A low intake of saturated fatty acids (SFA) is one of the factors in the Mediterranean diet that is beneficial to health. Replacing SFA with PUFA improves glucose and cholesterol regulation and increases BDNF levels in the hippocampus. The Mediterranean diet is also rich in dietary polyphenols, which have antioxidant and anti-inflammatory properties.

Conclusions. Protective effects of diet are determined by adherence to diet before ageing. There is currently no evidence of the therapeutic effectiveness of interventional dietary changes in patients with clinical manifestations of dementia.



Received: 27.04.2023

Accepted: 12.07.2023

KEYWORDS:

- dementia
- diet
- cognitive function

SŁOWA KLUCZOWE:

- otępienie
- dieta
- funkcje poznawcze

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiek Podeszłego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Srebrniki 17, 80-282 Gdańsk

email: leszekbidzan@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Zaburzenia funkcji poznawczych, w tym otępienia, dotykające znaczną część populacji w wieku podeszłym, stają się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych. Zmiany biologiczne prowadzące do uszkodzenia mózgowia rozpoczynają się wiele lat przed początkiem uchwytanych objawów klinicznych, a ich nasilenie warunkowane jest wieloma czynnikami. Część czynników mających wpływ na wystąpienie otępienia może podlegać modyfikacjom środowiskowym. Jednym z nich jest dieta. **Przegląd piśmiennictwa.** W wielu badaniach wykazano związek pomiędzy rodzajem diety a nasileniem zaburzeń

poznawczych i/lub częstością występowania otępień. W pracy omówiono postulowany wpływ całościowych strategii dietetycznych na funkcje poznawcze. Obecnie największe zainteresowanie z uwagi na protekcyjny wpływ w odniesieniu do zaburzeń otępiennych wzbudza dieta śródziemnomorska oraz strategie dietetyczne polegające na różnego rodzaju ograniczeniach dietetycznych. W części badań, opartych głównie na modelu zwierzęcym, udowodniono, że mniejsza podaż kaloryczna związana jest z wydłużeniem życia i redukcją ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych. Natomiast w ograniczeniu podaży SFA (*saturated fatty acids*, nasycone kwasy tłuszczowe) upatruje się istotnego znaczenia prozdrowotnego diety

śródziemnomorskiej, poprzez zmniejszenie negatywnego wpływu tłuszczu nasyconych na metabolizm glukozy i cholesterolu oraz poziom neurotrofiny BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) w hipokampie. Z kolei związki z grupy polifenoli, obecne w tym rodzaju diety, łączone są z efektem antyoksydacyjnym oraz przeciwzapalnym. **Wnioski.** Dotychczasowe badania wskazują na istotne znaczenie protekcyjne rodzaju diety, ale pod warunkiem konsekwentnego jej stosowania w okresie znacznie wyprzedzającym okres starzenia się. Efektywność terapeutyczna interwencyjnej zmiany diety lub podania określonych jej składników u osób z już występującymi objawami otępiennymi nie została, jak dotąd, potwierdzona.

Introduction

As the average age increases, there is a clear increase in the number of people showing cognitive impairment of varying severity. Particularly notable among these are dementing processes. According to Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report, in 2015 there were 46.8 million people worldwide with Alzheimer's disease, now the most common form of dementia disorder (Alzheimer's Disease International 2019). That figure should be increased by another tens of millions of people suffering from other forms of dementia. The upward trend will continue over the coming decades, reaching more than 131 million around 2050 (Prince *et al.*, 2015). For the vast majority of cognitive impairment, it is difficult to identify a single aetiological factor. There is now a growing view that in most cases there are multiple factors influencing the course of cognitive deterioration (Xu *et al.*, 2015). Furthermore, it appears that the pathogenetic processes underlying cognitive impairment may occur in different ways (Schöll *et al.*, 2016). To improve the effectiveness of the therapeutic effect, it is necessary to take into account the complex network of interactions of various factors from many areas. In addition, these factors overlap with typical processes associated with ageing (Xu *et al.*, 2015). Many of the structural changes in the brain found in people with dementia also occur in the course of ageing unrelated to clear cognitive impairment; the differences here are quantitative rather than qualitative (Dickson *et al.*, 1992). Dementia, at least in some cases, can be seen as a specific acceleration of brain ageing (Drachman, 1994; Bensalem *et al.*, 2016). The severity of lesion progression depends on several factors. Some of these are beyond our control and include, in the case of Alzheimer's disease, family history, age, the presence of apolipoprotein ApoE4, and a history of head trauma, among others (Mayeux *et al.*, 1991, Farrer *et al.*, 1997). However, there are several other factors

whose role in the pathogenetic process can be modified by appropriate action. These include but are not limited to, high glucose levels, hypertension, smoking, and obesity (Barnes and Yaffe, 2011), but also activity, especially physical activity, prolonged exposure to stress and others (Loef *et al.*, 2012; Sofi *et al.*, 2010). The processes leading to brain cell atrophy begin many years, and according to some, even decades, before the onset of observable clinical symptoms (Rajan *et al.*, 2015; Jessen *et al.*, 2014; Bäckman *et al.*, 2005). Therefore, the assessment of the importance of individual factors in the progression of cognitive impairment should take into account the entire life span and not just the years immediately preceding the disease.

According to the *Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care*, up to 35% of all dementia cases are caused by factors responsive to external influence (Livingston *et al.*, 2017). In other words, it is possible to significantly reduce the incidence of cognitive impairment by implementing appropriate prevention programmes. An important role in reducing the risk of cognitive impairment manifesting in old age is attributed to lifestyle modifications. In particular, research in recent decades seems to point to the importance of the type of diet preferred during one's life (Smith and Blumenthal, 2016). The importance of diet in modifying the state of cognitive function has been addressed in a number of publications. Most of these point to an association between diet and the severity of cognitive impairment and/or incidence of dementia (Loef *et al.*, 2012; Sofi *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2014; Morris *et al.*, 2015; Kesse-Guyot *et al.*, 2013; Luchsinger *et al.*, 2003; Feart *et al.*, 2009). Just how important a modifying factor diet is cannot be stated clearly, but an example can be used. African Americans (aged 65–84 years) residing in the United States show a significantly higher prevalence of Alzheimer's disease (6.24%) than ethnically related Africans (less than 2%) (Solfrizzi *et al.*, 2011). In this case,

diet is one of several, presumably differentiating factors between the two populations.

Two distinct approaches are outlined in research on the impact of diet on the maintenance of cognitive performance in old age. While some studies analyse overall dietary strategies, others deal with selected food groups or, very often, single dietary elements. In research conducted in recent years, there seems to be a prevailing tendency to evaluate holistic dietary strategies instead of analysing the importance of single ingredients (Sofi *et al.*, 2010). This approach, although methodologically more difficult, is closer to clinical practice. A selection of holistic dietary strategies attributed to the prevention of cognitive impairment are outlined below.

Literature review

Dietary strategy involving caloric restriction

While interest in the type of diet in the context of its impact on health does not have a very long history and is inextricably linked to the increase in well-being, the impact of food intake on life expectancy was already highlighted in the work of ancient thinkers (Schafer, 2005). Scientific research proving the link between caloric restriction (CR) and life expectancy began in the 1930s (McCay *et al.*, 1935). We now have a significant number of studies, mainly based on an animal model, in which lower caloric intake has been proven to be associated with increased lifespan (Fontana and Partridge, 2015; Mercken *et al.*, 2012; Mattison *et al.*, 2012). It is certainly not a simple correlation. Genetic factors significantly modifying the above correlation are important (Swindell, 2012). At the same time, the importance of a lower calorie intake in reducing the risk of cognitive impairment has been pointed out (Gillette-Guyonnet and Vellas, 2008). Recently, there have been an increasing number of reports demonstrating a similar relationship in humans (Siervo *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2013). A prospective study of nearly 1,000 elderly people found that those with higher calorie diets were more likely to develop Alzheimer's-type dementia, and this association was particularly evident in carriers of the ApoE4 genotype (Luchsinger *et al.*, 2002). Researchers addressing the relationship between calorie intake in the diet and cognitive function or life expectancy more broadly often refer to the example of certain communities. One of them, often mentioned in publications, is the indigenous people of Okinawa. The lower calorie diets of people belonging to this population are thought to account for their longer life expectancy (Willcox *et al.*, 2007).

One theory explaining the importance of CR for improving brain function refers to the evolution of the human species. According to this theory, the brain is adapted to work under conditions of limited food

supply, which is typical. It is important to note that the abundance of food for a large part of the population is a phenomenon of the last few decades. Previously, prolonged periods of malnutrition were typical for the vast majority of humans throughout the evolutionary period (Mattson, 2015). Food deficiency is an activator of neuronal transmission, which promotes the formation of greater plasticity and, as a result, the maintenance of greater cognitive reserve. Some evidence for the validity of the above assumption is provided by observations in animals, where CR not only caused modification of neural pathways related to nutrition but also influenced increased plasticity of the neuronal network, including through both increased neurogenesis and neuroprotection (Blumenthal *et al.*, 2013).

Clinical interventional studies have produced inconclusive results (Witte *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2007; Halyburton *et al.*, 2007). The most apparent effects in terms of cognitive improvement appear to have been obtained when CR was combined with increased physical activity (Smith *et al.*, 2010). It has been reported that CR can exert its effects in humans by modifying inflammatory processes, structural changes (modifying the plasticity of the neuronal network and affecting the so-called cognitive reserve), reducing the impact of adverse cardiovascular factors (Gorelick *et al.*, 2011; Blumenthal *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2013). In basic research, a number of effects have been demonstrated in the ageing brains of experimental animals in response to CR. A reduction in the mitochondrial response to oxidative compounds, inhibition of the reduction in neurogenesis, and a slowing of the appearance of new neurofibrillary tangles and amyloid deposits were observed. In addition, better results were reported in spatial and working memory assessment tests (Wahla *et al.*, 2016). It has been postulated that CR may enhance synaptic plasticity by stimulating BDNF (brain-derived neurotrophic factor) activity (Zaptan *et al.*, 2015). In studies on macaques, inhibition of grey matter atrophy of the hippocampus area was observed in animals subjected to CR (Willette *et al.*, 2013). The CR effect is, at least to some extent, linked to a modulating effect on one of the proteins belonging to the sirtuin group, namely sirtuin 1 (SIRT1). It appears that CR increases SIRT1 activity, thereby decreasing inflammatory cytokine activity and consequently increasing dendritic proliferation, improving synaptic plasticity (Ng *et al.*, 2015). It should be noted that the results may also have been influenced by the reduction or total exclusion of alcohol consumption in the study groups.

A modification of CR is the introduction of sometimes extreme dietary restrictions with alternating periods of eating without restriction. There are very many variants of this dietary strategy, concerning both periods of abstinence from food and so-called "eating windows", in which it is possible to take in food without restriction. This is particularly the case with TRF (time-restricted

feeding) when several hours or dozens of hours of fasting are followed by several hours (usually 4 to 8 hours) of eating without restrictions on quantity or quality. Studies in animals and relatively small groups of humans indicate that it can be an effective strategy in reducing body weight, as well as reducing cardiovascular risk factors (Horrne *et al.*, 2015; Johnstone, 2015). The limitation is that not every person can use this strategy. There are many limitations to its use, including eating disorders and being underweight, which are common problems in the elderly population (Soliman, 2022). Furthermore, as recent studies have shown, it is not an arbitrary period of hunger/satiety, but limited to a six-hour eating period and an 18-hour hunger period that produces the desired weight loss effect. The metabolic effect of such a diet is to replace glucose as the main energy source with ketone compounds (de Cabo and Mattson, 2019). This is thought to increase resistance to stressors, prolong survival and reduce the risk of a range of diseases, including cancer and obesity (de Cabo and Mattson, 2019; Sutton *et al.*, 2018). In addition to the effect of TRF on weight reduction, its impact on cognitive function has also been postulated. A number of publications based on animal model studies have indicated a positive effect not only on cognitive function but also on brain structure (Liaoliao *et al.*, 2013; Shin *et al.*, 2018; Cremonini *et al.*, 2019; Phillips, 2019; Nasaruddin *et al.*, 2020). Far fewer studies have indicated a beneficial effect of TRF in humans (Ooi *et al.*, 2020; Yoon and Song, 2019).

Mediterranean diet (MEDI)

The beneficial effects of the so-called Mediterranean diet on cognitive function have been highlighted by analysing the impact of this diet on risk factors in cardiovascular disease (Colditz *et al.*, 2016). Typically, this diet consists of a higher intake of vegetables, especially legumes, fruit, nuts, cereals and fish. This diet is rich in unsaturated fatty acids (UFAs), including both monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs). The source of MUFAs is mainly olive oil, an important part of the Mediterranean diet, while fish provides PUFAs. At the same time, it is typical for this diet to have a lower intake of dairy products, meat and fats of animal origin (the main source of saturated fatty acids, SFA) with moderate alcohol consumption, mainly wine. In particular, limiting the supply of SFAs is seen as having an important health-promoting role. Excessive SFA supply can cause a number of important consequences contributing to cognitive impairment. In addition to the adverse effects on cholesterol levels and the disruption of glucose metabolism, the possibility that SFAs together with cholesterol may have a direct effect on the cytoarchitecture of the hippocampus, contributing to an increase in A β deposits in this structure is also indicated (Shankar *et al.*, 2008). In addition, these fats may contribute to a decrease in

the neurotrophin BDNF in the hippocampus, resulting in a decrease in synaptic plasticity already directly determining cognitive functioning (Molteni *et al.*, 2002). In addition to the predominance of UFAs over SFAs, this diet is also rich in vegetables and fruit, ingredients that have been attributed with a preventive effect against the onset of cognitive impairment (van den Brink *et al.*, 2019). As expected, a number of studies have shown lower levels of cognitive impairment, including a lower incidence of dementia, in those following MEDI (Tangney *et al.*, 2011; Feart *et al.*, 2009). People who consistently follow this diet can be expected to have a 27% reduction in the risk of Mild Cognitive Impairment (MCI) and a 36% reduction in the risk of Alzheimer's disease (Singh *et al.*, 2014).

There are relatively few interventional studies dedicated to MEDI in cognitive disorders. However, most suggest its beneficial effects, mainly on global cognitive assessment (Devranis *et al.*, 2023, To *et al.*, 2022). The PREMEDI study deserves attention due to its long follow-up time and relatively large population. More than 500 people were included in the study, and observation of about five years showed that the group where the dietary change to MEDI was applied had better cognitive function scores. At the same time, fewer cardiovascular incidents, including strokes, occurred in those who were randomly assigned to the Mediterranean diet compared to the control group (Estruch *et al.*, 2013). The positive effect of MEDI on cognitive function has been mainly associated with a reduction in the risk of cardiovascular disease factors, especially factors such as hyperlipidaemia and hypertension (Chrysohoou *et al.*, 2004; Psaltopoulou *et al.*, 2004). The influence of the above factors on all kinds of processes leading to cognitive impairment, including the primary degenerative processes underlying Alzheimer's disease, among others, is well documented (Gauthier *et al.*, 2006; Solfrizzi *et al.*, 2008; de la Torre, 2010). Interventional studies have additionally indicated that the Mediterranean diet may have a modifying effect on carbohydrate metabolism, both reducing serum glucose levels and stabilising insulin secretion (Esposito *et al.*, 2004; Singh *et al.*, 2002; Luchsinger *et al.*, 2004). Other mechanisms relevant to the impact on cognitive function include a potential antioxidant effect. Compounds from the polyphenol group, especially flavonoids, anthocyanins and stilbenes present in this type of diet, contained in both fruit and vegetables and olive oil, in addition to vitamins, especially C and E, and carotenoids, have been linked to antioxidant effects (Fito *et al.*, 2005). Olive oil and grapefruit juice have been shown to increase the activity of antioxidant enzymes and plasma carotenoids (Blum *et al.*, 2006).

Anti-inflammatory effects are another potential mechanism to which the positive effects of the Mediterranean diet can be linked. There is a variety of evidence pointing to the involvement of inflammatory factors in the processes leading to dementia (Walsh and Aisen,

2004; Magaki *et al.*, 2007). In both observational and interventional studies, the Mediterranean diet was associated with lower CRP levels (Esposito *et al.*, 2004; Fung *et al.*, 2005). In particular, anti-inflammatory effects are associated with olive oil and other flavonoid-rich products, which have been shown to reduce a number of inflammatory process factors, including IL-6 (interleukin-6) and TNF- α (Bertelli *et al.*, 2002; Vafeiadou *et al.*, 2009). In addition to the effect on TNF- α , other inflammatory factors such as IL-1 β are also inhibited in microglia and astrocytes (Chen *et al.*, 2005). Neuroimaging studies showed a slower process of cortical atrophy measured by cortical thickness and fewer infarct foci in MRI images in those adhering to MEDI (Mosconi *et al.*, 2014). In addition, individuals adhering more closely to the Mediterranean diet show a not very strong, but statistically significant negative association with histochemical changes considered as markers of AD, including A β deposits (Hill *et al.*, 2018).

Other types of diets

The Mediterranean diet is not the only one associated with beneficial effects on cognitive function. One would think that a dietary style from northern Europe, different from that preferred in the Mediterranean, would not show a protective effect on cognitive function. Meanwhile, based on other nutrients, it also shows a beneficial effect in this respect. This diet is based partly on so-called white fish, admittedly less rich in n-3 PUFAs (commonly known as omega-3 fatty acids), but has plenty of vitamin D, which is considered a neurosteroid (Annweiler *et al.*, 2010). There is much evidence to suggest that the key to the protective effect of the diet is its antioxidant and anti-inflammatory potential (Shivappa *et al.*, 2017). When discussing the impact of the type of diet on cognitive function, it is important to bear in mind not only the basic ingredients of the diet but also how they are prepared for consumption, as some products may change their properties during processing. Red meat subjected to a frying process can be taken as an example (Sindi *et al.*, 2018).

Another type of diet with supposed effects on cognitive function is the ketogenic diet (Hersant and Grossberg, 2022). The main premise of this diet is that the supply of carbohydrates is significantly reduced while the fat intake is high. This leads to the replacement of glucose as the main energy source for brain cells by ketone bodies (Boison, 2017). The theoretical premise that justifies the use of the ketogenic diet in cognitive impairment is the finding of a number of abnormalities regarding glucose metabolism in neurodegenerative brain processes, including Alzheimer's disease (Mentzelou *et al.*, 2023). Already in the early periods preceding the clinical manifestation of cognitive impairment, disruptions in glucose metabolism in the temporal and parietal lobes are observed on positron emission tomography (Swerdlow, 2012). At the

same time, these regions retain the ability to use ketone bodies as an energy source (Cunnane *et al.*, 2016). Pre-clinical studies conducted on rodents seemed to confirm the positive effects of a ketogenic diet on cognitive function (Lilamand, 2020). However, the few remaining observations based on interventional programmes have not provided clear evidence of the effectiveness of this type of management in reducing cognitive impairment. This is because these were studies based on small groups of participants, with relatively short trial durations and, very importantly, to measure effectiveness, tools of questionable usefulness were used to monitor possible progression or regression of symptoms. In addition, the different studies made different methodological assumptions (Hersant and Grossberg, 2022). There are several reasons why the applicability of the ketogenic diet in the elderly population is limited. Above all, maintaining it requires close cooperation in adhering to dietary recommendations, which, combined with cognitive impairment, especially more severe cognitive impairment, is difficult. The weight loss that can accompany a ketogenic diet should be considered an undesirable symptom in the population in question. The relationship between body weight and levels of cognitive function has been discussed elsewhere (Bidzan and Bidzan, 2020). A number of contraindications to this type of diet are also an important limitation (Watanabe *et al.*, 2020). Supplementation with exogenous ketone bodies may be a safe alternative. Adding them to the existing diet can also have a positive effect on cognitive function, as shown in some studies. According to the authors (Lilamand, 2020; Hersant and Grossberg, 2022), the potential effect on cognitive function is similar to that noted for the ketogenic diet.

Microbiome

The issue most often overlooked in most considerations of the relationship between diet and cognitive progression is the complex of bacteria, fungi, and viruses found in the gastrointestinal tract called the microbiome. A number of studies indicate that microbiome-forming organisms influence brain function by influencing a number of biochemical reactions (Vogt *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017). It is postulated that there is some feedback between the microbiome and the brain, which can be disrupted under certain conditions. Such disruption may trigger pathological chemical reactions leading, among other things, to increased inflammatory responses, which may further result in increased deposition of amyloid deposits in the brain (Vogt *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017). The type of diet affects the composition and function of the microbiome, which may or may not lead to beneficial consequences in terms of the changes taking place in the brain. Proteins are the part of the food that largely determines the composition of the microbiome (Zhao *et al.*, 2019). However, the composition and functioning of the microbiome will

be decisively influenced by the relative proportions of the various dietary components. Particularly important is the relationship between proteins and carbohydrates, which contributes to the efficient functioning of the structure. Simply increasing the protein content of the diet, without balancing it with other components, can contribute to an increase in pathogenic microorganisms (Diether *et al.*, 2019). However, it must be acknowledged that the functioning of the microbiome, and particularly its relationship with the brain, has been the subject of research for a relatively short time and is therefore still poorly understood.

Limitations of the research presented

Research into the effects of diet on cognitive function has numerous limitations. How the type of diet is measured is based on a variety of tools, making the results not always comparable. The problem that makes individual studies extremely difficult to compare is the inclusion of people with varying degrees of cognitive impairment. In addition, what significantly detracts from the scientific value of the study carried out was the more frequent use of inadequate methods to measure the areas studied. For example, a significant proportion of the interventional studies included in the review compiled by Lilamand *et al.*, 2020 adopted the MMSE (Mini-Mental State Examination) scale as a method for assessing the progression of cognitive impairment, which is a tool used only to provide an initial estimate of symptom severity and by no means to monitor its progression (Gluhm *et al.*, 2013).

Quite often, the individuals included in the study came from different social, cultural and even ethnic backgrounds, and thus may have been influenced differently by a range of factors, usually uncontrolled during the study (Nutaitis *et al.*, 2019). Detailed determination of the composition of a person's preferred diet is not easy when one takes into account changes in eating habits during life, changes in food technology or local conditions. It must also be taken into account that the onset of dementia often influences changes in dietary habits (Greenwood *et al.*, 2005). The term Mediterranean diet itself is not a strict one; there are many variants of this diet in different areas of the Mediterranean Basin (Sofi, 2009). An example of the importance of the type of diet can be seen in a comparison of two studies that assessed the impact of TRF (time-restricted feeding) in Italian and Chinese populations. The results were completely divergent. While the TRF strategy produced favourable results in the Italian population, studies conducted in China have even indicated a higher incidence of progression of cognitive impairment (Currenti *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2023).

An additional factor complicating interpretation is the fact that, especially people who consciously follow certain types of diet simultaneously also implement other mechanisms with potential pro-cognitive effects, such as

physical activity (Blair *et al.*, 1985). Most of the results supporting the effect of diet on cognitive function in humans are based on epidemiological studies, there is a lack of clear evidence based on interventional studies (Peterson, 2016). Evidence from interventional studies is based on an experimental animal model, which, in the case of human mental-health disorders, can at best provide a rather distant analogy (Yusufov *et al.*, 2017). Furthermore, it is important to note the significant disparity with regard to the mean lifespan of the animals subjected to the experiment (usually rodents) and humans. A period of therapeutic intervention, in this case dietary intervention, lasting several weeks (or even months) from the point of view of the dynamics of neurobiological processes will be extremely short in humans, but long enough for an experimental animal. Perhaps this is one of the reasons for the frequent lack of confirmation of the effects observed in experimental animals in studies conducted in humans. Another problem that is not always given due consideration is that, as neurodegenerative changes progress, the importance of individual links may change. For example, as brain pathology increases in Alzheimer's disease, the metabolism of UFAs becomes dysregulated and thus their potential health-promoting effects may disappear (Snowden *et al.*, 2017).

Conclusion

The importance of diet for health has recently been confirmed by numerous scientific studies. Initially, the link with a number of so-called somatic conditions, primarily cardiovascular, was investigated. In recent years, there has been an increasing number of publications dedicated to assessing the importance of diet in mental health disorders, including those related to cognitive impairment. There is no doubt at this point that diet can both slow down and accelerate the ageing process in the body, including the central nervous system. However, it is very difficult to determine the importance of individual dietary elements. There is a significant discrepancy between interventional studies in humans and the assessment derived from epidemiological analysis. A similar problem applies to the other so-called modifiable factors in the pathogenesis of cognitive impairment as well, of which most attention is currently attributed to activity (mainly physical) and the coexistence of other diseases (Livingston *et al.*, 2017). In principle, it should come as no surprise that dietary modification or the introduction of a specific supplement over a period of several weeks or even several months, as this is how long therapeutic interventions usually last, does not have a visible effect (Smith and Blumenthal, 2016). It is important to bear in mind that brain status in old age is influenced by the whole life history, starting from the prenatal period (Nutaitis *et al.*, 2019). Attempting to change or halt a certain

trend resulting from the interaction of a number of factors across the lifespan can be a decidedly belated action if it occurs only after cognitive impairment has become apparent (Sindi *et al.*, 2018). It is no coincidence that therapeutic interventions based on dietary recommendations if they have had some positive effects, have involved people with mild cognitive impairment (Chiu *et al.*, 2008; Lilamand, 2020; Hersant and Grossberg, 2022; Devranis *et al.*, 2023). This does not mean that once

cognitive impairment is revealed, dietary intervention is pointless. On the contrary, it is justified in any period, as it can delay ongoing processes (Hardman *et al.*, 2015).

As an illustration of the impact of modifiable factors, including, of course, diet, on cognitive function, the example of Japan can be used, where a change in lifestyle from traditional to so-called Western lifestyles resulted in an increase in cases of Alzheimer's disease from 1% in 1985 to 7% in 2008 (Grant, 2014). ■

Wstęp

Wraz ze wzrostem średniej wieku wyraźnie wzrasta liczba osób wykazujących zaburzenia poznawcze o różnym stopniu nasilenia. Szczególne miejsce wśród nich zajmują procesy otępienne. Według Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report, w 2015 roku na świecie było 46,8 mln osób z chorobą Alzheimera, obecnie najczęstszą postacią zaburzeń otępiennych (Alzheimer's Disease International 2019). Do tej liczby należy dodać kolejne dziesiątki milionów osób cierpiących na inne postaci demencji. W ciągu najbliższych dekad tendencja wzrostowa będzie się utrzymywać, osiągając około 2050 roku liczbę ponad 131 milionów (Prince *et al.*, 2015). Dla zdecydowanej większości zaburzeń funkcji poznawczych trudno jest wskazać pojedynczy czynnik etiologiczny. Panuje obecnie coraz powszechniejsza opinia, że w większości przypadków mamy do czynienia z wieloma czynnikami wpływającymi na przebieg deterioracji poznawczej (Xu *et al.*, 2015). Ponadto wydaje się, że procesy patogenetyczne leżące u podstaw zaburzeń poznawczych mogą przebiegać różnymi drogami (Schöll *et al.*, 2016). Dla poprawy skuteczności oddziaływania terapeutycznego konieczne jest uwzględnienie złożonej sieci oddziaływań różnorodnych czynników z wielu obszarów. Dodatkowo czynniki te nakładają się na typowe procesy związane ze starzeniem się organizmu (Xu *et al.*, 2015). Wiele zmian strukturalnych w mózgu spotykanych u osób z demencją występuje również w przebiegu procesu starzenia się niezwiązanego z wyraźnym upośledzeniem poznawczym, różnice są tutaj natury ilościowej, a nie jakościowej (Dickson *et al.*, 1992). Otępienie, przynajmniej w odniesieniu do części przypadków, można traktować jako szczególne przyspieszenie starzenia się mózgowia (Drachman, 1994; Bensalem *et al.*, 2016). Nasilenie progresji zmian zależy od szeregu czynników. Na część z nich nie mamy wpływu, należą do nich w przypadku choroby Alzheimera między innymi: obciążenie rodzinne, wiek, obecność apolipoproteiny ApoE4, przebyte urazy głowy (Mayeux *et al.*, 1991; Farrer *et al.*, 1997). Istnieje jednak szereg innych czynników, których rola w procesie patogenetycznym może być

modyfikowana poprzez odpowiednie działania. Zaliczyć do nich można między innymi wysokie stężenie glukozy, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (Barnes i Yaffe, 2011), ale również aktywność, szczególnie fizyczną, długotrwałą ekspozycję na stres i inne (Loef *et al.*, 2012; Sofi *et al.*, 2010). Procesy prowadzące do zaniku komórek mózgowia rozpoczynają się na wiele lat, a według niektórych nawet dziesięcioleci przed początkiem uchwytanych objawów klinicznych (Rajan *et al.*, 2015; Jessen *et al.*, 2014; Bäckman *et al.*, 2005). Dlatego ocena znaczenia poszczególnych czynników w progresji zaburzeń poznawczych powinna uwzględniać cały okres życia, a nie tylko lata bezpośrednio poprzedzające zachorowanie.

Według *Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care* nawet 35% wszystkich przypadków demencji jest powodowana czynnikami podatnymi na oddziaływanie zewnętrzne (Livingston *et al.*, 2017). Innymi słowy możliwe jest istotne ograniczenie częstości występowania zaburzeń poznawczych poprzez wdrażanie odpowiednich programów profilaktycznych. W ograniczaniu ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych ujawniających się w okresie starości ważną rolę przypisuje się modyfikacjom stylu życia. Szczególnie badania prowadzone w ciągu ostatnich dekad zdają się wskazywać na znaczenie rodzaju diety preferowanej w ciągu życia (Smith i Blumenthal, 2016). Znaczenie diety w modyfikowaniu stanu funkcji poznawczych poruszano w wielu publikacjach. W większości z nich wskazuje się na związek pomiędzy dietą a nasileniem zaburzeń poznawczych i/lub częstością występowania otępień (Loef *et al.*, 2012; Sofi *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2014; Morris *et al.*, 2015; Kesse-Guyot *et al.*, 2013; Luchsinger *et al.*, 2003; Feart *et al.*, 2009). Jak ważnym czynnikiem modyfikującym jest dieta, nie sposób jednoznacznie stwierdzić, ale można posłużyć się przykładem. Afroamerykanie (w wieku 65–84 lat) zamieszkujący w Stanach Zjednoczonych wykazują znacząco większą częstość choroby Alzheimera (6,24%) niż etnicznie z nimi spokrewnieni mieszkańcy Afryki (poniżej 2%) (Solfrizzi *et al.*, 2011). W tym wypadku dieta jest jednym z kilku, jak należy przypuszczać, czynników różnicujących obydwie populacje.

W badaniach dotyczących wpływu diety na zachowanie sprawności poznawczej w starości zarysowują się dwa odmienne podejścia. O ile część badań analizuje całościowe strategie dietetyczne, to inne zajmują się wybranymi grupami produktów lub, co bardzo częste, pojedynczymi elementami diety. W badaniach prowadzonych w ostatnich latach zdają się przeważać tendencje do oceny całościowych strategii dietetycznych w miejsce analizy znaczenia pojedynczych składników (Sofi *et al.*, 2010). Podejście to, aczkolwiek trudniejsze z metodologicznego punktu widzenia, jest bliższe praktyce klinicznej. Poniżej przedstawiono wybrane całościowe strategie dietetyczne, którym przypisuje się znaczenie dla prewencji zaburzeń poznawczych.

Przegląd piśmiennictwa

Strategia dietetyczna zakładająca redukcję kalorii (*caloric restriction*)

O ile zainteresowanie rodzajem diety w kontekście jej wpływu na stan zdrowia nie ma zbyt długiej historii i jest nierozdzielnie związane ze wzrostem dobrobytu, to na wpływ ilości przyjmowanego pożywienia na długość życia zwracano uwagę już w pracach myślicieli starożytności (Schafer, 2005). Badania naukowe dowodzące związku pomiędzy ograniczeniem kalorycznym (*caloric restriction*, CR) a długością życia rozpoczęły się w latach 30. XX wieku (McCay *et al.*, 1935). W chwili obecnej mamy znaczną liczbę badań, opartych głównie na modelu zwierzęcym, w których udowodniono, że mniejsza podaż kaloryczna związana jest z wydłużeniem życia (Fontana i Partridge, 2015; Mercken *et al.*, 2012; Mattison *et al.*, 2012). Nie jest to na pewno prosta zależność. Istotne znaczenie mają czynniki genetyczne znacząco modyfikujące powyższy związek (Swindell, 2012). Wskazano jednocześnie na znaczenie mniejszej kaloryczności spożywanych posiłków w redukcji ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych (Gillette-Guyonnet i Vellas, 2008). W ostatnim okresie pojawia się coraz więcej doniesień świadczących o podobnym związku u ludzi (Siervo *et al.*, 2011). W propektywnym badaniu dotyczącym blisko tysiąca osób w wieku podeszłym stwierdzono, że u osób z większą kalorycznością diety częściej dochodziło do otepień typu Alzheimerera, szczególnie ten związek był widoczny u nosicieli genotypu *ApoE4* (Luchsinger *et al.*, 2002). Badacze zajmujący się problematyką związku między kalorycznością diety a funkcjami poznawczymi lub szerzej długością życia często powołują się na przykład pewnych społeczności. Jedną z nich, często wymienianą w publikacjach, są rdzenni mieszkańcy Okinawy. Mniejsza kaloryczność diety ludzi należących do tej populacji ma odpowiadać za dłuższy okres ich życia (Willcox *et al.*, 2007).

Jedną z teorii tłumaczących znaczenie CR dla poprawy funkcjonowania mózgowia odwołuje się do ewolucji

gatunku ludzkiego. Według niej mózg jest w istocie przystosowany do pracy w warunkach ograniczonej podaży pożywienia, co jest typowe w naturze. Trzeba zwrócić uwagę, że dostatek pożywienia dla znacznej części populacji to zjawisko obecne zaledwie od ostatnich kilkudziesięciu lat. Wcześniej długotrwałe okresy niedożywienia były typowym zjawiskiem dla zdecydowanej większości ludzi w trakcie całego okresu ewolucyjnego (Mattson, 2015). Niedobór pożywienia jest aktywatorem transmisji neuronalnej, co sprzyja kształtowaniu się większej plastyczności i w efekcie zachowaniu większej rezerwy poznawczej. Pewnym dowodem słuszności powyższego założenia są obserwacje na zwierzętach, gdzie CR powodowała nie tylko modyfikację dróg nerwowych związanych z odżywianiem, ale wpływała także na zwiększenie plastyczności sieci neuronalnej, w tym poprzez zarówno wzrost neurogenezy, jak i neuroprotekcji (Blumenthal *et al.*, 2013).

Badania kliniczne interwencyjne przyniosły niejednoznaczne wyniki (Witte *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2007; Halyburton *et al.*, 2007). Wydaje się, że najbardziej widoczne efekty w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych uzyskano wówczas, gdy CR łączono ze zwiększoną aktywnością fizyczną (Smith *et al.*, 2010). Podnosi się, że CR może u ludzi wywierać wpływ poprzez modyfikację procesów zapalnych, zmiany strukturalne (modyfikacja plastyczności sieci neuronalnej i wpływ na tzw. rezerwę poznawczą), zmniejszanie wpływu niekorzystnych czynników sercowo-naczyniowych (Gorelick *et al.*, 2011; Blumenthal *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2013). W badaniach podstawowych wykazano szereg efektów w starzejących się mózgach zwierząt doświadczalnych w odpowiedzi na zastosowanie CR. Obserwowano redukcję reakcji mitochondriów na związki oksydacyjne, zahamowanie redukcji neurogenezy, spowolnienie procesu pojawiania się nowych splątków neurofibrylarnych i złogów amyloidu. Ponadto notowano lepsze wyniki w testach oceny pamięci przestrzennej i roboczej (Wahla *et al.*, 2016). Postuluje się, że CR może wzmacniać plastyczność synaptyczną poprzez stymulowanie aktywności BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (Zaplan *et al.*, 2015). W badaniach na makakach u osobników poddawanych CR zaobserwowano hamowanie zaników istoty szarej obszaru hipokampa (Willette *et al.*, 2013). Efekt CR przynajmniej w pewnym zakresie łączy się z działaniem modulującym na jedno z białek należących do grupy sirtuin, a mianowicie sirtuina 1 (SIRT1). Okazuje się, że CR zwiększa aktywność SIRT1, przez co zmniejsza aktywność cytokin zapalnych i w efekcie zwiększa rozrost dendrytów, poprawiając plastyczność synaptyczną (Ng *et al.*, 2015). Należy zwrócić uwagę, że na uzyskane wyniki mogło również mieć wpływ ograniczenie lub całkowite wyłączenie spożycia alkoholu w grupach osób badanych.

Modyfikacją CR jest wprowadzanie niekiedy krańcowych restrykcji dietetycznych z naprzemiennymi okresami jedzenia bez ograniczeń. Istnieje bardzo wiele

wariantów tej strategii dietetycznej, dotyczących tak okresów powstrzymywania się od jedzenia, jak i tzw. okienek żywieniowych, w których istnieje możliwość przyjmowania pokarmów bez ograniczeń. Szczególnie dotyczy to TRF (ang. *time-restricted feeding*), kiedy po kilkunastu lub kilkadziesiąciu godzinach głodu następuje kilkugodzinna (zwykle od 4 do 8 godzin) możliwość jedzenia bez ograniczeń ilościowych i jakościowych. Badania przeprowadzone na zwierzętach oraz stosunkowo niewielkich grupach ludzi wskazują, że może to być skuteczna strategia w redukcji masy ciała, a także redukcji czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (Horrne *et al.*, 2015; Johnstone, 2015). Ograniczeniem jest to, że nie każda osoba może stosować tę strategię. Istnieje szereg ograniczeń do jej stosowania, w tym zaburzenia odżywiania i niedowaga, które są częstym problemem w populacji wieku podeszłego (Soliman, 2022). Ponadto, jak dowodzą ostatnie analizy, to nie dowolne okresy głodu/sytości, ale ograniczone do 6 godzin okresy na przyjmowanie jedzenia i 18-godzinne okresy głodu przynoszą pożądany efekt w postaci spadku masy ciała. Efektem metabolicznym takiego sposobu odżywiania się jest zastąpienie glukozy jako głównego źródła energetycznego związkami ketonowymi (de Cabo i Mattson, 2019). Ma to zwiększać odporność na czynniki stresogenne, wydłużać przeżywalność oraz redukować ryzyko szeregu chorób, w tym nowotworowych oraz otyłości (de Cabo i Mattson, 2019; Sutton *et al.*, 2018). Oprócz wpływu TRF na redukcję masy ciała postuluje się także jego wpływ na funkcje poznawcze. W pewnej liczbie publikacji opartych na badaniach na modelu zwierzęcym wskazano na pozytywny efekt nie tylko w odniesieniu do funkcji poznawczych, ale również dotyczący struktury mózgowia (Liaoliao *et al.*, 2013; Shin *et al.*, 2018; Cremonini *et al.*, 2019; Phillips, 2019; Nasaruddin *et al.*, 2020). Znacznie mniej liczne są badania, w których wskazano na korzystny efekt TRF u ludzi (Ooi *et al.*, 2020; Yoon i Song, 2019).

Dieta śródziemnomorska (*Mediterranean diet*, MEDI)

Na korzystny wpływ tzw. diety śródziemnomorskiej na funkcje poznawcze zwrócono uwagę, analizując wpływ tej diety na czynniki ryzyka w chorobach sercowo-naczyniowych (Colditz *et al.*, 2016). Typowo dieta ta polega na większym spożyciu warzyw, w tym szczególnie roślin strączkowych, owoców, orzechów, płatków zbożowych oraz ryb. Dieta ta jest bogata w nienasycone kwasy tłuszczowe (*unsaturated fatty acids*, UFA), w tym zarówno jednonienasycone (*monounsaturated fatty acids*, MUFA), jak i wielonienasycone (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA). Źródłem MUFA jest głównie oliwa z oliwek, ważny element diety śródziemnomorskiej, ryby natomiast dostarczają PUFA. Jednocześnie dla diety tej typowe jest mniejsze spożycie produktów mlecznych, mięsa oraz tłuszczów pochodzenia zwierzęcego (główne źródło

nasyconych kwasów tłuszczowych, *saturated fatty acids*, SFA) przy umiarkowanym spożyciu alkoholu, głównie w postaci wina. Zwłaszcza w ograniczeniu podaży SFA upatruje się istotnego znaczenia prozdrowotnego. Nadmierna podaż SFA może powodować szereg istotnych konsekwencji przyczyniających się do utraty sprawności poznawczych. Oprócz niekorzystnego wpływu na poziom cholesterolu oraz zakłócenia metabolizmu glukozy wskazuje się również na możliwość bezpośredniego oddziaływania SFA wspólnie z cholesterolem na cytoarchitekturę hipokampa, co przyczynia się do zwiększenia w tej strukturze złogów A beta (Shankar *et al.*, 2008). Ponadto tłuszcze te mogą przyczyniać się do obniżenia w hipokampie neurotrofyny BDNF, co skutkuje zmniejszeniem się plastyczności synaptycznej warunkującej już bezpośrednio funkcjonowanie poznawcze (Molteni *et al.*, 2002).

Oprócz przewagi zawartości UFA nad SFA dieta ta jest również bogata w warzywa i owoce, składnikom których przypisuje się działanie prewencyjne wobec narastania zaburzeń poznawczych (van den Brink *et al.*, 2019). Zgodnie z oczekiwaniami w licznych badaniach wykazano u osób stosujących MEDI niższy poziom zaburzeń poznawczych, w tym rzadsze występowanie demencji (Tangney *et al.*, 2011; Feart *et al.*, 2009). U osób konsekwentnie przestrzegających tej diety można liczyć na 27-procentową redukcję ryzyka wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI – Mild Cognitive Impairment) i 36-procentową redukcję ryzyka choroby Alzheimera (Singh *et al.*, 2014).

Stosunkowo niewiele jest badań interwencyjnych poświęconych MEDI w zaburzeniach poznawczych. Jednak większość z nich wskazuje na jej korzystne działanie, głównie w odniesieniu do globalnej oceny poznawczej (Devranis P. *et al.*, 2023, To *et al.*, 2022). Na uwagę ze względu na długi czas obserwacji i relatywnie dużą liczebność zasługuje badanie PREMEDI. Do badania włączono ponad 500 osób, a obserwacja trwająca około 5 lat wykazała, że w grupie, gdzie zastosowano zmianę sposobu odżywiania się na MEDI, uzyskano lepsze wyniki w ocenie funkcji poznawczych. Równocześnie u osób zrandomizowanych do ramienia diety śródziemnomorskiej wydarzyło się mniej incydentów sercowo-naczyniowych, w tym udarów, w porównaniu z grupą kontrolną (Estruch *et al.*, 2013). Pozytywny wpływ MEDI na funkcje poznawcze wiązano głównie z redukcją ryzyka czynników chorób sercowo-naczyniowych, w tym zwłaszcza takich jak hiperlipidemia i nadciśnienie tętnicze (Chrysohoou *et al.*, 2004; Psaltopoulou *et al.*, 2004). Dobrze jest udokumentowany wpływ powyższych czynników na wszelkiego rodzaju procesy prowadzące do upośledzenia funkcji poznawczych, włączając w to procesy pierwotnie zwyrodnieniowe, leżące u podstaw m.in. choroby Alzheimera (Gauthier *et al.*, 2006; Solfrizzi *et al.*, 2008; de la Torre, 2010). W badaniach interwencyjnych dodatkowo wskazano, że dieta

śródziemnomorska może działać modyfikująco na gospodarkę węglowodanową, zarówno redukując stężenie glukozy w surowicy, jak i stabilizując wydzielanie insuliny (Esposito *et al.*, 2004; Singh *et al.*, 2002; Luchsinger *et al.*, 2004). Do innych mechanizmów istotnych z punktu widzenia wpływu na funkcje poznawcze należy zaliczyć potencjalne działanie antyoksydacyjne. Związki z grupy polifenoli, w tym zwłaszcza flawonoidy, antocyjany oraz stilbeny obecne w tym rodzaju diety, zawarte tak w owocach i warzywach, jak i w oliwie z oliwek, a ponadto witaminy, szczególnie C i E, oraz karotenoidy, łączone są z efektem antyoksydacyjnym (Fito *et al.*, 2005). Wykazano działanie oliwy z oliwek oraz soku z grejpfruta podnoszące aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz osoczowych karotenoidów (Blum *et al.*, 2006).

Innym potencjalnym mechanizmem, z którym można łączyć pozytywny wpływ diety śródziemnomorskiej, jest działanie przeciwzapalne. Istnieje szereg dowodów wskazujących na zaangażowanie czynników zapalnych w procesy prowadzące do otępienia (Walsh i Aisen, 2004; Magaki *et al.*, 2007). Zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i interwencyjnych dieta śródziemnomorska związana była z mniejszym poziomem CRP (Esposito *et al.*, 2004; Fung *et al.*, 2005). Szczególnie efekt antyzapalny wiąże się z oliwą z oliwek oraz innymi produktami bogatymi we flawonoidy, które wpływają na redukcję szeregu czynników procesu zapalnego, w tym IL-6 (interleukina 6) oraz TNF- α (Bertelli *et al.*, 2002; Vafeiadou *et al.*, 2009). Oprócz wpływu na TNF- α również inne czynniki zapalne, jak IL-1 β , są hamowane w strukturach mikrogleju i astrocytach (Chen *et al.*, 2005). W badaniach neuroobrazowych uwidoczniono wolniejszy proces zaniku kory mózgowej mierzonej jej grubością oraz mniejszą ilością ognisk zawałowych w obrazie MRI u osób przestrzegających MEDI (Mosconi *et al.*, 2014). Ponadto u osób ściślej przestrzegających diety śródziemnomorskiej obserwuje się niezbyt silny, aczkolwiek statystycznie widoczny ujemny związek ze zmianami histochemicznymi uważanymi za markery AD, w tym złogami A β (Hill *et al.*, 2018).

Inne rodzaje diet

Dieta śródziemnomorska nie jest jedyną kojarzoną z korzystnym wpływem na funkcje poznawcze. Wydawać by się mogło, że styl odżywiania z północy Europy, odmienny od preferowanego w basenie Morza Śródziemnego, nie będzie wykazywał działania protekcyjnego w odniesieniu do funkcji poznawczych. Tymczasem oparty na innych składnikach pokarmowych również wykazuje korzystne działanie w tym zakresie. Dieta ta oparta jest po części na rybach tzw. białych, wprawdzie mniej bogatych w n-3 PUFA (powszechnie znane jako kwasy tłuszczowe omega-3), ale posiadających dużo witaminy D, którą uważa się za neurosteroid (Annweiler

et al., 2010). Wiele wskazuje na to, że decydujące znaczenie dla protekcyjnego działania diety ma jej potencjał antyoksydacyjny i przeciwzapalny (Shivappa *et al.*, 2017). Omawiając wpływ rodzaju diety na funkcje poznawcze, należy mieć na uwadze nie tylko podstawowe jej składniki, ale również sposób ich przygotowania do spożycia, ponieważ w trakcie procesu przetwarzania niektóre produkty mogą zmieniać swoje właściwości. Za przykład może posłużyć czerwone mięso poddane procesowi smażenia (Sindi *et al.*, 2018).

Innym rodzajem diety o postulowanym wpływie na funkcje poznawcze jest dieta ketogeniczna (Hersant i Grossberg, 2022). Głównym założeniem tej diety jest znaczne ograniczenie podaży węglowodanów przy jednoczesnym wysokim spożyciu tłuszczów. Prowadzi to do zastąpienia glukozy jako głównego źródła energetycznego dla komórek mózgowych przez ciała ketonowe (Boison, 2017). Założeniem teoretycznym, które uzasadnia zastosowanie diety ketogenicznej w zaburzeniach funkcji poznawczych, jest stwierdzenie szeregu nieprawidłowości dotyczących metabolizmu glukozy w procesach neurozwyrodnieniowych mózgu, w tym w chorobie Alzheimera (Mentzelou *et al.*, 2023). Już we wczesnych okresach poprzedzających kliniczną manifestację zaburzeń poznawczych obserwuje się w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej zakłócenia w procesie metabolizmu glukozy w płatach skroniowych oraz ciemieniowych (Swerdlow, 2012). Jednocześnie regiony te zachowują zdolność do wykorzystywania ciał ketonowych jako źródła energii (Cunnane *et al.*, 2016). Badania przedkliniczne prowadzone na gryzoniach zdawały się potwierdzać pozytywny wpływ diety ketogenicznej na funkcje poznawcze (Lilamand, 2020). Jednak nieliczne jeszcze obserwacje oparte na programach interwencyjnych nie przyniosły jednoznacznego potwierdzenia skuteczności tego rodzaju postępowania w redukcji zaburzeń poznawczych. Były to bowiem badania oparte na niewielkich grupach uczestników, o relatywnie krótkim czasie trwania próby i, co bardzo istotne, dla pomiaru efektywności stosowano narzędzia o wątpliwej przydatności dla monitorowania ewentualnej progresji lub regresji objawów. Ponadto w poszczególnych badaniach przyjmowano odmienne założenia metodologiczne (Hersant i Grossberg, 2022). Możliwości zastosowania diety ketogenicznej w populacji wieku podeszłego są ograniczone z kilku powodów. Przede wszystkim utrzymywanie jej wymaga ściślej współpracy przy przestrzeganiu zaleceń dietetycznych, co w połączeniu z zaburzeniami poznawczymi, zwłaszcza bardziej nasilonymi, jest trudne. Spadek masy ciała, który może towarzyszyć diecie ketogenicznej, w omawianej populacji należy traktować jako objaw niepożądany. Związki pomiędzy masą ciała a poziomem funkcji poznawczych omówiono w innym miejscu (Bidzan i Bidzan, 2020). Istotnym ograniczeniem jest też cały szereg przeciwwskazań do stosowania tego rodzaju diety (Watanabe *et al.*, 2020). Pewnym

alternatywnym rozwiązaniem może być suplementacja egzogennych ciał ketonowych. Dodanie ich do dotychczasowej diety może również pozytywnie wpływać na funkcje poznawcze, co wykazano w niektórych pracach. Zdaniem autorów (Lilamand, 2020; Hersant i Grossberg, 2022) potencjalny efekt działania na funkcje poznawcze jest zbliżony do notowanego w przypadku stosowania diety ketogenicznej.

Mikrobiom

Problemem najczęściej pomijanym przy większości rozważań dotyczących związku diety z progresją funkcji poznawczych jest zespół bakterii, grzybów, wirusów znajdujący się w przewodzie pokarmowym zwany mikrobiomem. Wiele badań wskazuje, że organizmy tworzące mikrobiom wpływają na funkcje mózgowia poprzez oddziaływanie na szereg reakcji biochemicznych (Vogt *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017). Postuluje się istnienie pewnej zwrotnej wymiany informacji pomiędzy mikrobiomem a mózgiem, która w pewnych warunkach może ulec zakłóceniu. Zakłócenie tego rodzaju może uruchamiać patologiczne reakcje chemiczne prowadzące między innymi do nasilenia reakcji zapalnych, co w dalszej konsekwencji może skutkować wzmożonym odkładaniem się złogów amyloidu w mózgowiu (Vogt *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017). Poprzez rodzaj diety człowiek wpływa na skład i funkcje mikrobiomu, co może prowadzić do korzystnych lub nie następstw z punktu widzenia zmian dokonujących się w mózgowiu. Białka są tą częścią pożywienia, która w dużej części decyduje o składzie mikrobiomu (Zhao *et al.*, 2019). Jednak na skład i funkcjonowanie mikrobiomu decydujący wpływ będą miały wzajemne proporcje poszczególnych składników diety. Szczególnie istotna jest wzajemna relacja białek i węglowodanów, która przyczynia się do efektywnego funkcjonowania struktury. Samo zwiększanie zawartości białek w diecie, bez równoważenia innymi składnikami, może przyczynić się do zwiększenia zawartości patogennych mikroorganizmów (Diether *et al.*, 2019). Przyznać jednak trzeba, że funkcjonowanie mikrobiomu, a zwłaszcza jego relacje z mózgiem stanowią przedmiot badań od stosunkowo niedawna, a przez to ciągle są jeszcze słabo poznane.

Ograniczenia przedstawionych badań

Badania nad wpływem diety na funkcje poznawcze mają liczne ograniczenia. Sposób pomiaru rodzaju diety opiera się na różnorodnych narzędziach, przez co wyniki nie zawsze są możliwe do porównania. Problemem, który powoduje, że poszczególne badania są niezwykle trudne do porównania, jest włączanie do nich osób o różnym stopniu zaburzeń poznawczych. Dodatkowo tym, co znacznie umniejsza wartość naukową przeprowadzonych badań, było częstsze zastosowanie nieadekwatnych metod pomiaru badanych obszarów. Przykładowo znaczna część

badania interwencyjnych ujętych w przeglądzie opracowanym przez Lilamand *et al.*, 2020 jako metodę oceny progresji zaburzeń poznawczych przyjmowało skalę MMSE (Mini-Mental State Examination), która jest narzędziem służącym wyłącznie do wstępnego szacowania nasilenia objawów, w żadnym zaś wypadku do monitorowania ich progresji (Gluhm *et al.*, 2013).

Dość często osoby włączane do badań wywodziły się z różnych środowisk społecznych, kulturowych, a nawet etnicznych, przez co mogły podlegać odmiennym wpływom szeregu czynników, zwykle niekontrolowanych w trakcie badań (Nutaitis *et al.*, 2019). Szczegółowe określenie składu diety preferowanej przez daną osobę nie jest łatwe, jeżeli weźmie się pod uwagę zmianę nawyków żywieniowych w trakcie życia, zmiany w technologii produkcji żywności czy uwarunkowania lokalne. Trzeba też uwzględnić, że rozpoczynający się proces otępienny często ma wpływ na zmianę nawyków dietetycznych (Greenwood *et al.*, 2005). Samo określenie diety śródziemnomorska nie jest pojęciem ścisłym, istnieje wiele wariantów tej diety w różnych obszarach basenu Morza Śródziemnego (Sofi, 2009). Przykładem znaczenia rodzaju diety może być porównanie dwóch badań, w których oceniono wpływ TRF (*time-restricted feeding*) w populacji mieszkańców Włoch i Chin. Wyniki były całkowicie rozbieżne. O ile strategia TRF przyniosła korzystne wyniki w populacji włoskiej, to już w badaniach przeprowadzonych w Chinach wskazano wręcz na częstsze występowanie progresji zaburzeń poznawczych (Currenti *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2023).

Dodatkowym czynnikiem utrudniającym interpretację jest fakt, że szczególnie osoby świadomie stosujące pewne rodzaje diety jednocześnie wdrażają też inne mechanizmy o potencjalnym działaniu prokognitywnym, np. aktywność ruchową (Blair *et al.*, 1985). Większość wyników potwierdzających wpływ diety na poziom funkcji poznawczych u ludzi opiera się na badaniach epidemiologicznych, brakuje jednoznacznych dowodów opartych na badaniach interwencyjnych (Pettersson, 2016). Dowody z badań interwencyjnych oparte są na doświadczalnym modelu zwierzęcym, który w przypadku zaburzeń psychicznych u człowieka może stanowić co najwyżej dość odległą analogię (Yusufov *et al.*, 2017). Ponadto należy zwrócić uwagę na istotną dysproporcję w odniesieniu do średniego okresu życia zwierząt poddanych eksperymentowi (zwykle gryzonie) i człowieka. Okres interwencji terapeutycznej, w tym wypadku dietetycznej, trwający kilkanaście tygodni (lub nawet miesięcy) z punktu widzenia dynamiki procesów neurobiologicznych będzie niezwykle krótki u człowieka, natomiast dla doświadczonego zwierzęcia wystarczająco długi. Być może jest to jedna z przyczyn częstego braku potwierdzenia efektów obserwowanych u zwierząt doświadczalnych w badaniach przeprowadzanych u ludzi. Innym jeszcze, nie zawsze należycie uwzględnianym problemem, jest to, że w miarę postępujących zmian neurozwyrodnieniowych

znaczenie poszczególnych związków może się zmieniać. Przykładowo w miarę narastania patologii mózgowej w chorobie Alzheimera dochodzi do dysregulacji metabolizmu UFA, a tym samym ich potencjalne działanie prozdrowotne może zanikać (Snowden *et al.*, 2017).

Wnioski

Znaczenie diety dla stanu zdrowia w ostatnim czasie uzyskało potwierdzenie w licznych badaniach naukowych. Początkowo badano związek z szeregiem schorzeń tzw. somatycznych, przede wszystkim sercowo-naczyniowych. W ciągu ostatnich lat ukazuje się coraz więcej publikacji poświęconych ocenie znaczenia diety w zaburzeniach psychicznych, w tym związanych z upośledzeniem funkcji poznawczych. Nie ulega w tej chwili wątpliwości, że dieta może zarówno spowalniać, jak i przyspieszać proces starzenia się organizmu, w tym ośrodkowego układu nerwowego. Jednak określenie znaczenia poszczególnych elementów diety napotyka na duże trudności. Istnieje znaczna rozbieżność pomiędzy badaniami interwencyjnymi u ludzi a oceną wynikającą z analizy epidemiologicznej. Podobny problem dotyczy i pozostałych tzw. czynników modyfikowalnych w patogenezie zaburzeń poznawczych, z których obecnie najczęściej uwagi przypisuje się aktywności (głównie fizycznej) oraz współistnieniu innych chorób (Livingston

et al., 2017). W zasadzie nie powinno dziwić, że modyfikacja diety lub wprowadzenie konkretnego suplementu w okresie kilkunastu tygodni lub nawet kilku miesięcy, bo tyle zwykle trwają interwencje terapeutyczne, nie przynosi widocznego efektu (Smith i Blumenthal, 2016). Należy mieć na uwadze, że na stan mózgowia w okresie starości ma wpływ historia całego życia, począwszy od okresu prenatalnego (Nutaitis *et al.*, 2019). Próba zmiany lub powstrzymania pewnego trendu będącego wynikiem oddziaływania szeregu czynników na przestrzeni całego życia może być działaniem zdecydowanie spóźnionym, jeżeli następuje dopiero po ujawnieniu się zaburzeń poznawczych (Sindi *et al.*, 2018). Nie jest przypadkiem, że interwencje terapeutyczne oparte na zaleceniach dietetycznych, jeżeli odnosiły pewne pozytywne skutki, to dotyczyły one osób o nieznacznych zaburzeniach poznawczych (Chiu *et al.*, 2008; Lilamand, 2020; Hersant i Grossberg, 2022; Devranis *et al.*, 2023). Nie znaczy to, że po ujawnieniu zaburzeń poznawczych interwencja dietetyczna jest bezcelowa. Wręcz przeciwnie, w każdym okresie jest ona uzasadniona, bowiem może ona opóźniać toczące się procesy (Hardman *et al.*, 2015).

Jako ilustrację wpływu czynników modyfikowalnych, w tym oczywiście diety, na funkcje poznawcze może posłużyć przykład Japonii, gdzie zmiana stylu życia z tradycyjnego na tzw. zachodni spowodowała wzrost przypadków choroby Alzheimera z 1% w 1985 roku na 7% w 2008 (Grant, 2014). ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019. Attitudes to dementia. <https://www.alz.co.uk/research/world-report>
2. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, *et al.* Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women. Cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74: 27–32.
3. Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology* 2005; 19: 520–31.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease incidence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819–28.
5. Bensalem J, Dal-Pan A, Gillard E, Calon F, Pallet V. Protective effects of berry polyphenols against age-related cognitive impairment. *Nutrition and Aging* 2016; 3: 89–106.
6. Bertelli AA, Migliori M, Panichi V, Longoni B, Origlia N, Ferretti A *et al.* Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine. *Ann NY Acad Sci* 2002; 957: 295–301.
7. Bidzan M, Bidzan L: Masa ciała a zaburzenia czynności poznawczych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2020; 15, 1-2: 51–9.
8. Blair SN, Jacobs Jr DR, Powell KE. Relationships between exercise or physical activity and other health behaviors. *Public Health Rep* 1985; 100: 172–80.
9. Blum S, Aviram M, Ben-Amotz A, Levy Y. Effect of a Mediterranean meal on postprandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Ann Nutr Metab* 2006; 50: 20–4.
10. Blumenthal JA, Smith PJ, Welsh-Bohmer K, Craighead L, Welsh-Bohmer KA, Browndyke JN, *et al.* Can lifestyle modification improve neurocognition? Rationale and design of the ENLIGHTEN clinical trial. *Contemporary clinical trials* 2013; 34: 60–9.
11. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30: 187–92.
12. Bond V, Curry BH, Adams RG, Asadi MS, Millis RM, Haddad

- GE. Effects of dietary nitrates on systemic and cerebrovascular hemodynamics. *Cardiol Res Pract* 2013; 2013: 435629.
13. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 2541–51.
14. Chen JC, Ho FM, Pei-Dawn LC. Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of I κ B kinase, nuclear factor- κ B and STAT1, and depends on heme oxygenase-1 induction in mouse BV-2 microglia. *Eur J Pharmacol* 2005; 521: 9–20.
15. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, *et al.* The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomised double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1538–44.
16. Cremonini AL, Caffa I, Cea M. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 9874159.
17. Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 152–8.
18. Colditz GA, Philpott SE, Hankinson SE. The Impact of the Nurses' Health Study on Population Health: Prevention, Translation, and Control. *Am J Public Health*. 2016; 106: 1540–5.
19. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, St-Pierre V, Fortier M, Hennebelle M, *et al.* Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 53.
20. Currenti W, Godos J, Castellano S, Caruso G, Ferri R, Caraci F, *et al.* Association between Time Restricted Feeding and Cognitive Status in Older Italian Adults. *Nutrients* 2021; 13 (1): 191.
21. Grant WB. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimer's Dis* 2014; 38: 611–20.
22. Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, Sotiriadis PM, Chourdakis M, Aivaliotis M *et al.* Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023; 13 (1): 173.
23. Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P, *et al.* Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of Aging* 1992; 13: 179–89.
24. Diether NE, Willing BP. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet–Microbe–Host Interaction. *Microorganisms* 2019; 7: 19.
25. Drachman DA. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology* 1994; 44: 1563–5.
26. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, *et al.* Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440–46.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–90.
28. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1349–56.
29. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF *et al.* Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302: 638–48.
30. Fito M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcántara M, Pujadas-Bastardes M, *et al.* Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005; 181: 149–58.
31. Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 2015; 161: 106–18.
32. Fung TT, McCullough ML, Newby P, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, *et al.* Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 163–73.
33. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262–70.
34. Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 686–92.
35. Gluhm S, Goldstein J, Loc K, Colt A, Van Liew C, Corey-Bloom J. Cognitive Performance on the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment Across the Healthy Adult Lifespan. *Cogn Behav Neurol*. 2013 Mar; 26(1): 1–5.
36. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, *et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 2672–713.
37. Greenwood CE, Tam C, Chan M. Behavioral disturbances, not cognitive deterioration, are associated with altered food selection in seniors with Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 499–505.
38. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H. A randomised controlled trial investigating the effects of Mediterranean diet and aerobic exercise on cognition in cognitively healthy older people living independently within aged care facilities: the Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Care (LILAC) study protocol [ACTRN12614001133628]. *Nutr J* 2015; 14: 53.
39. Halyburton AK, Brinkworth GD, Wilson CJ, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, *et al.* Low- and high-carbohydrate weight-loss diets have similar effects on mood but not cognitive performance. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 580–87.
40. Hersant H, Grossberg G. The Ketogenic Diet and Alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging* 2022; 26(6): 606–14.
41. Hill E, Clifton P, Goodwill AM, Dennerstein L, Campbell S, Szoek C. Dietary patterns and β -amyloid deposition in aging Australian women. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2018; 4: 535–41.
42. Horrne BD, Muhlestein JB, Anderson J. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *Am J Clin. Nutr* 2015; 102: 464–70.
43. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 844–52.
44. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 1–15.
45. Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *Int J Obes* 2015; 39: 727–33.
46. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S *et al.* Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 369–76.
47. Li J, Li R, Lian X, Han P, Liu Y, Liu C *et al.* Time restricted feeding is associated with poor performance in specific cognitive domains of suburb-dwelling older Chinese. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 387.

48. Lillamand M, Porte B, Cognat E, Hugon J, Mouton-Liger F, Paquet C. Are ketogenic diets promising for Alzheimer's disease? A translational review 2020; 12 (1): 42.
49. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–734.
50. Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic Intermittent Fasting Improves Cognitive Functions and Brain Structures in Mice. *PLoS One* 2013; 8: e66069.
51. Loeff M, von Stillfried N, Walach H. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2012; 15: 2–12.
52. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203–8.
53. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1258–63.
54. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 1187–92.
55. Magaki S, Mueller C, Dickson C, Kirsch W. Increased production of inflammatory cytokines in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol* 2007; 42(3), 233–40 (2007).
56. Martin CK, Anton SD, Han H, York-Crowe E, Redman LM, Ravussin E, *et al.* Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res* 2007; 10: 179–90.
57. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, Tilmont EM, Handy AM, Herbert RL, *et al.* Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012; 489: 318–21.
58. Mattson MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res Rev* 2015; 20: 37–45.
59. Mayeux R, Sano M, Chen J, Tatemichi T, Stern Y. Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders. *Arch Neurol* 1991; 48: 269–73.
60. McCay CM, Mary F, Crowell MF, Maynard LA. The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size: One Figure. *The Journal of Nutrition* 1935; 10: 63–79.
61. Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, de Cabo R. Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. *Ageing Res Rev* 2012; 11: 390–98.
62. Mentzelou M, Dakanalis A, Vasios GK, Gialeli M, Papadopoulou SK, Giaginis C. The Relationship of Ketogenic Diet with Neurodegenerative and Psychiatric Diseases: A Scoping Review from Basic Research to Clinical Practice. *Nutrients* 2023 May 11; 15 (10): 2270.
63. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, Roberts CK, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002; 112: 803–14.
64. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, *et al.* MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1007–14.
65. Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, Williams S *et al.* Mediterranean Diet and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Brain Atrophy in Cognitively Normal Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2014; 1: 23–32.
66. Nutaitis AC, Tharwani SD, Serra MC. Diet as a risk factor for cognitive decline in African Americans and Caucasians with a parental history of Alzheimer's disease: a cross-sectional pilot study dietary patterns. *J Prev Alz Dis* 2019; 6: 50–5.
67. Nasaruddin ML, Halim SA, Kamaruzzaman MA. Studying the Relationship of Intermittent Fasting and β -Amyloid in Animal Model of Alzheimer's Disease: A Scoping Review. *Nutrients* 2020; 12: 3215.
68. Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain-connections with aging-associated disorders and lifespan. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 64.
69. Ooi TC, Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Ismail IS, Azam AA, *et al.* Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients* 2020; 12: 2644.
70. Petersson SD. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition* 2016; 7: 889–904.
71. Phillips MC. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients* 2019; 11: 2501.
72. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Dis Int* 2015; 84.
73. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountrakakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1012–18.
74. Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology* 2015; 85: 898–904.
75. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, O'Neil JP, Janabi M, Ossenkoppele R, *et al.* PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron* 2016; 89: 971–82.
76. Schafer D. Aging, longevity, and diet: historical remarks on calorie intake reduction. *Gerontology* 2005; 51: 126–30.
77. Shankar GM, Shaomin S, Mehta TH. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine* 2008; 14: 837–42.
78. Shin BK, Kang S, Kim DS, Park S. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243: 334–43.
79. Shivappa N, Wirth MD, Hurley TG, Hébert JR. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey – 1999–2002. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61: 10.
80. Siervo M, Arnold R, Wells JC, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E, *et al.* Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12: 968–83.
81. Sindi S, Kåreholt I, Eskelinen M, Hooshmand B, Lehtisalo J, Soininen H, *et al.* Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients* 2018; 10: 1649.
82. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, *et al.* Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 271–82.
83. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, *et al.* Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients

- (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455–61.
84. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Craighead L, Welsh-Bohmer KA, Browndyke JN, *et al.* Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension* 2010; 55: 1331–38.
 85. Smith PJ, Blumenthal JA. Dietary Factors and Cognitive Decline. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3: 53–64.
 86. Snowden SG, Ebshiana AA, Hye A, An Y, Pletnikova O, O'Brien R, *et al.* Association between fatty acid metabolism in the brain and Alzheimer disease neuropathology and cognitive performance: A nontargeted metabolomic study. *PLoS Med* 2017; 14: e1002266.
 87. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 442–46.
 88. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 795–801.
 89. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, *et al.* Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 677–708.
 90. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 133–58.
 91. Soliman GA. Intermittent fasting and time-restricted eating role in dietary interventions and precision nutrition. *Front Public Health* 2022; 10: 1017254.
 92. Swerdlow RH. Mitochondria and cell bioenergetics: increasingly recognized components and a possible etiologic cause of Alzheimer's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16: 1434–55.
 93. Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev* 2012; 11: 254–70.
 94. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab* 2018; 27: 1212–21.
 95. To J, Shao ZY, Gandawidjaja M, Tabibi T, Gryzman N, Grossberg GT. Comparison of the Impact of the Mediterranean Diet, Anti-Inflammatory Diet, Seventh-Day Adventist Diet, and Ketogenic Diet Relative to Cognition and Cognitive Decline. *Curr Nutr Rep* 2022; 11 (2): 161–71.
 96. de la Torre JC. Alzheimer's disease is incurable but preventable. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 861–70.
 97. Wahla D, Coggera VC, Solon-Bieta SM, Waern RV, Gokarn R, Pulpitel T, *et al.* Nutritional strategies to optimise cognitive function in the aging brain. *Ageing Research Reviews* 2016; 31: 80–92.
 98. Walsh S, Aisen PS. Inflammatory processes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 793–98.
 99. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, Basciani S, Mariani S, Genco A, *et al.* Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev* 2020; 21 (10): e13053.
 100. Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, *et al.* Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1114: 434–55.
 101. Willette AA, Coe CL, Birdsill AC, Bendlin BB, Colman RJ, Alexander AL, *et al.* Interleukin-8 and interleukin-10, brain volume and microstructure, and the influence of calorie restriction in old rhesus macaques. *Age (Dordr)* 2013; 35: 2215–27.
 102. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1255–60.
 103. Vafeiadou K, Vauzour D, Lee HY, Rodriguez-Mateos A, Williams RJ, Spencer JP. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Arch Biochem Biophys* 2009; 484: 100–9.
 104. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AA. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease – A Review. *Adv Nutr* 2019; 10: 1040–65.
 105. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537.
 106. Yoon G, Song J. Intermittent Fasting: a Promising Approach for Preventing Vascular Dementia. *J Lipid Atheroscler* 2019; 8: 1–7.
 107. Yusufov M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *International Journal of Neuroscience* 2017; 127: 161–75.
 108. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L *et al.* Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 1299–306.
 109. Zaptan A, Akgün-Dar, Kapucu A, Dedeakayoğullari H, Batu S, Üzümlü G, *et al.* Long term consequences on spatial learning-memory of low-calorie diet during adolescence in female rats; hippocampal and prefrontal cortex BDNF level, expression of NeuN and cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res* 2015; 1618: 194–204.
 110. Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci* 2019; 20: 145–154.

