

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Διατροφή και άνοια Επιδημιολογική προσέγγιση

Τα περιστατικά άνοιας, καθώς και της νόσου Alzheimer (NA), που είναι η συχνότερη αιτία της, παρουσιάζουν αύξηση, η οποία συνδέεται με τη γήρανση του πληθυσμού, με αποτέλεσμα τα ανοϊκά νοσήματα να συνιστούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Αυξανόμενο είναι και το επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από τον πιθανό ρόλο της διατροφής ως τροποποιήσιμου παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση, άνοια και NA, δεδομένου ότι τα σημερινά θεραπευτικά και προληπτικά μέτρα είναι ανεπαρκή. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των σημαντικότερων επιδημιολογικών μελετών αναφορικά με τις συσχετίσεις μεταξύ διατροφικών παραγόντων και άνοιας και η παράθεση των επικρατέστερων βιολογικών υποθέσεων που έχουν αναπτυχθεί για να εξηγήσουν θεωρητικά τις ευρεθείσες σχέσεις. Τα αποτελέσματα των διαφόρων αναλύσεων είναι κάποιες φορές αντικρουόμενα, αλλά ορισμένες επιδημιολογικές σχέσεις εμφανίζονται συχνά. Όσον αφορά σε διατροφικά είδη και σχήματα, μεγαλύτερη κατανάλωση ψαριών, φρούτων και λαχανικών και μέτρια κατανάλωση κρασιού αλλά και μεγαλύτερη προσήλωση σε διατροφικά σχήματα, όπως η μεσογειακή διαίτα, ενδεχομένως σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο για άνοια και NA. Αντίστοιχα, όσον αφορά σε διατροφικά συστατικά, μεγαλύτερη κατανάλωση αντιοξειδωτικών, όπως βιταμίνης E, βιταμινών του συμπλέγματος B, όπως φυλλικού οξέος, μονοακόρεστων και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, μέτρια κατανάλωση αλκοόλης και μικρή κατανάλωση ολικών, κορεσμένων και trans λιπιδίων, πιθανόν σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο για άνοια και NA. Παρά τις συσχετίσεις που έχουν επισημανθεί σε επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, οι υπάρχουσες δοκιμές παρέμβασης σε επίπεδο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, όπως στην περίπτωση της βιταμίνης E και των βιταμινών του συμπλέγματος B, δεν έχουν επιβεβαιώσει το ρόλο κάποιων διατροφικών παραγόντων. Συμπερασματικά, δεν μπορούν να δοθούν διατροφικές συστάσεις με βάση τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Νέες προοπτικές μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης και επαρκή έλεγχο πιθανών συγχυτικών παραγόντων, δοκιμές παρέμβασης και μετα-αναλύσεις απαιτούνται για την τεκμηρίωση των παραπάνω ή και νέων επιδημιολογικών σχέσεων. Μια τέτοια τεκμηρίωση μπορεί να οδηγήσει στη μερική πρόληψη της άνοιας και της NA.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους και η διατροφή, ενδεχομένως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, σε συνδυασμό με τη γενετική προδιάθεση, στην εμφάνιση ανοϊκών νοσημάτων στην τρίτη ηλικία. Ο αριθμός περιστατικών άνοιας παρουσιάζει αυξητικές τάσεις λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, με αποτέλεσμα η άνοια να αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της δημόσιας υγείας. Η συχνότερη μορφή άνοιας είναι η νόσος Alzheimer (NA), με δεύτερη σε συχνότητα την αγγειακή

άνοια (AA), ενώ τα υπόλοιπα αίτια άνοιας είναι σπανιότερα και συνεπώς δυσκολότερο να μελετηθούν επιδημιολογικά. Η διάκριση ανάμεσα στα δύο συχνότερα είδη άνοιας είναι συχνά δύσκολη, καθώς η οριστική διάγνωση της NA γίνεται παθολογοανατομικά. Η ελαφρά γνωσιακή διαταραχή (mild cognitive impairment, MCI) θεωρείται πρόδρομο στάδιο της άνοιας. Επιπλέον, συχνή είναι και η «ψευδοάνοια», η οποία ενίοτε συνοδεύει καταθλιπτικές συνδρομές.<sup>1</sup>

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων περιλαμβάνουν την παρακώλυση παροχής ενέργειας, την

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(2):160-178  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(2):160-178

Π. Σταθόπουλος,<sup>1</sup>  
Α. Κυρώζης,<sup>2</sup>  
Θ. Ψαλτοπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα Διατροφής, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
<sup>2</sup>Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, Αθήνα

Diet and dementia: The  
epidemiological approach

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Άνοια  
Γνωσιακές λειτουργίες  
Διατροφή  
Νόσος Alzheimer

Υποβλήθηκε 13.3.2008  
Εγκρίθηκε 1.4.2008

επίδραση στο μεταβολισμό και τη λειτουργία νευροδιαβιβαστών και κυτταροκινών και τη ρύθμιση οξειδωτικών μηχανισμών.<sup>2</sup> Πιο συγκεκριμένα, δύο είναι οι κυρίαρχες υποθέσεις σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η διατροφή θα μπορούσε να εμπλέκεται στην παθογένεια των ανοιών. Η πρώτη υπόθεση αφορά στο αυξημένο οξειδωτικό φορτίο που παρατηρείται στη ΝΑ και την ενδεχόμενη σχέση του με τα αντιοξειδωτικά της διατροφής.<sup>3</sup> Η δεύτερη υπόθεση αφορά στην πρόσληψη διατροφικών συστατικών, τα οποία ενδέχεται να σχετίζονται με τη λειτουργικότητα των αγγείων και την αθηρωματική νόσο. Το γεγονός ότι η στεφανιαία νόσος και η ΝΑ έχουν πιθανότατα πολλούς κοινούς παράγοντες κινδύνου στηρίζει την υπόθεση ότι η εγκεφαλική αθηρωμάτωση σχετίζεται όχι μόνο με την παθογένεια της ΑΑ, αλλά και με την παθογένεια και την εκδήλωση της ΝΑ.<sup>3,4</sup> Καθώς πολλά περιστατικά άνοιας είναι μεικτής αιτιολογίας (ΑΑ και ΝΑ), η διάγνωση και, συνεπώς, η ανάδειξη σαφών επιδημιολογικών σχέσεων περιπλέκονται. Η συσχέτιση ενός μελετώμενου παράγοντα με τη ΝΑ μπορεί να υποκρύπτει συσχέτισή του με την εγκεφαλική αθηρωμάτωση, η οποία πιθανόν συμβάλλει στην πρωιμότερη εκδήλωση μιας εκφυλιστικής διαδικασίας.

Για τη μελέτη της σχέσης διατροφής και άνοιας σημαντικές ενδείξεις δίνουν οι προοπτικές μελέτες, όπου η έκθεση στο μελετώμενο παράγοντα προηγείται χρονικά του πιθανού αποτελέσματος. Αντίθετα, στις συγχρονικές μελέτες, όπου πιθανό αίτιο και αποτέλεσμα μετρώνται την ίδια χρονική στιγμή, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση, αφού το υποτιθέμενο αποτέλεσμα μπορεί να επηρεάζει το αίτιο. Επιπλέον, οι μελέτες όπου τίθεται διάγνωση της ΝΑ και της ΑΑ υπερτερούν αυτών που θέτουν τη γενικότερη διάγνωση της άνοιας και εκείνων που εξετάζουν τις γνωσιακές λειτουργίες, δεδομένου ότι οι τελευταίες, αν και εργαλείο διαλογής για τη διάγνωση άνοιας, επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες. Επειδή όμως και η ακριβής διάγνωση της ΝΑ είναι δύσκολη, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι μελέτες όπου ως έκβαση χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα απεικονιστικών μεθόδων.

Οι παρουσιαζόμενες προοπτικές μελέτες ταξινομούνται ανάλογα με τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες που εξετάζονται στις παρακάτω ενότητες: διατροφικά σχήματα (dietary patterns) και ομάδες τροφίμων (food groups), μακροδιατροφικά συστατικά (macronutrients) και μικροδιατροφικά συστατικά (micronutrients). Εστιάζουμε στα διατροφικά στοιχεία για τα οποία έχουν συσσωρευτεί πολλά δεδομένα. Λόγω του μεγάλου πλήθους των προοπτικών μελετών, παρουσιάζονται οι κατά τεκμήριο αξιολογότερες. Η επιλογή τους έγινε με βάση το μέγεθος και την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, το χρόνο παρακολούθησης, την ποιότητα της διάγνωσης και της

καταγραφής των μελετώμενων παραγόντων, τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών παραγόντων και την προσπάθεια για αναφορά όλων των τάσεων των αποτελεσμάτων.

## 2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

### 2.1. Διατροφικά σχήματα

Η επίδραση διατροφικών σχημάτων, όπως η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ), στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, σε αντίθεση με την επίδραση μεμονωμένων ομάδων τροφίμων ή διατροφικών συστατικών, αναδεικνύεται τα τελευταία έτη.<sup>5</sup> Τα διατροφικά σχήματα, παρά την εγγενή τους πολυπλοκότητα, έχουν τη δυνατότητα να αποτυπώνουν τις διατροφικές συνήθειες, αφού τα διατροφικά συστατικά δεν καταναλώνονται μεμονωμένα. Τα πλεονεκτήματα της χρήσης διατροφικών σχημάτων στην επιδημιολογική διερεύνηση της σχέσης της διατροφής με τη νοσηρότητα περιλαμβάνουν τον περιορισμό της ανάγκης διενέργειας πολλαπλών αναλύσεων (multiple testing) και την ενσωμάτωση διαφόρων αλληλεπιδράσεων (interactions) και συσχετίσεων (correlations) μεταξύ διατροφικών συστατικών.<sup>6</sup>

Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και δημητριακών, υψηλή πρόσληψη ελαιόλαδου συγκριτικά με την πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, επαρκή πρόσληψη ψαριών, χαμηλή προς μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυρί και γιαούρτι), χαμηλή πρόσληψη κρέατος και μέτρια πρόσληψη αιθανόλης, κυρίως με τη μορφή κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων.<sup>5</sup> Για τη διατροφή δυτικού τύπου, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων δημητριακών, γλυκισμάτων και επιδορπίων, υπάρχουν ενδείξεις ότι, σε αντιδιαστολή προς συνετό διατροφικό σχήμα με υψηλή πρόσληψη ψαριών, φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής άλεσης, αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ).<sup>7</sup> Πρόσφατη μελέτη με 4ετή παρακολούθηση 2.258 μη ανοϊκών ηλικιωμένων στις ΗΠΑ (Washington Heights Inwood Columbia Aging Project, WHICAP) χρησιμοποίησε ως κύριο προγνωστικό παράγοντα την προσήλωση στη ΜΔ (κλίμακα 0–9, όπου μεγαλύτερες τιμές δηλώνουν καλύτερη προσήλωση). Η κλίμακα προσήλωσης στη ΜΔ κατασκευάστηκε βασιζόμενη σε δεδομένα από ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (HEΣΚΤ) 61 στοιχείων, ενώ κατά την ανάλυση έγινε έλεγχος και ως προς το γονότυπο απολιποπρωτεΐνης Ε (APOE) και συνοδά νοσήματα.<sup>8</sup> Μεγαλύτερη προσήλωση στη ΜΔ βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για ΝΑ σε πολυεθνικό, μη μεσογειακό πληθυσμό με χαμηλή κατα-

νάλωση ελαιόλαδου και αντίστοιχων λιπιδίων. Το ποσοστό περιπτώσεων NA επί του συνόλου ανοϊκών περιστατικών ήταν 89%. Η συσχέτιση παρέμεινε αμετάβλητη κατά την εισαγωγή αγγειακών παραγόντων κινδύνου στο στατιστικό μοντέλο, κάτι το οποίο ίσως υποδηλώνει συμμετοχή μη αγγειακού μηχανισμού στην αύξηση του κινδύνου NA.<sup>9</sup> Το γεγονός ότι κανένα από τα μεμονωμένα συστατικά της ΜΔ δεν σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για NA οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός ευεργετικών στοιχείων μπορεί να είναι σημαντικότερος της κάθε ξεχωριστής ευεργετικής δράσης.

## 2.2. Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων

Η μελέτη της σχέσης τροφίμων ή ομάδων τροφίμων και άνοιας προσφέρει το πλεονέκτημα ότι ενσωματώνει αλληλεπιδράσεις και συσχετίσεις διατροφικών συστατικών του ίδιου τροφίμου. Μειονέκτημα αποτελούν οι αλληλεπιδράσεις και οι συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων τροφίμων, οι οποίες αντιμετωπίζονται εν μέρει με τη χρήση πολυπαραγοντικών στατιστικών μοντέλων.<sup>6</sup> Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στις ομάδες τροφίμων που έχουν μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον.

**2.2.1. Λαχανικά, φρούτα, δημητριακά.** Η προστατευτική δράση της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στον κίνδυνο ΑΕΕ είναι καλύτερα τεκμηριωμένη από εκείνη της αυξημένης κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης.<sup>10,11</sup> Πρόσφατες προοπτικές μελέτες εξετάζουν τη σχέση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών με τις γνωστικές λειτουργίες, την άνοια και τη ΝΑ. Η ανάλυση 1.836 ηλικιωμένων Αμερικανών ιαπωνικής καταγωγής έδειξε ότι η κατανάλωση χυμών φρούτων και λαχανικών 3 ή περισσότερες φορές ανά εβδομάδα συνδέεται με μειωμένη επίπτωση ΝΑ. Η αντίστροφη αυτή συσχέτιση ήταν περισσότερο σεσημασμένη σε φορείς του ΑΡΟΕ αλληλίου ε4<sup>12</sup> (πίν. 1). Επίσης, η μελέτη δείγματος 8.085 Γάλλων >65 ετών με χρόνο παρακολούθησης 4 έτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, μετά από έλεγχο για το γονότυπο ΑΡΟΕ και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση άνοιας.<sup>13</sup> Η ανάλυση δείγματος 13.388 Αμερικανίδων γυναικών, μέσης ηλικίας 74 ετών, της προοπτικής μελέτης Nurses' Health Study, η οποία περιελάμβανε επανειλημμένες εκτιμήσεις της διατροφικής πρόσληψης με ΗΕΣΚΤ και τηλεφωνικές εκτιμήσεις των γνωστικών λειτουργιών, χρόνο παρακολούθησης 20 έτη και έλεγχο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, έδειξε ότι η κατανάλωση περισσότερων λαχανικών, αλλά όχι φρούτων, συνδέεται με μικρότερο βαθμό γνωστικής έκπτωσης. Ισχυρότερες συσχετίσεις βρέθηκαν για τα πρά-

σινα λαχανικά.<sup>14</sup> Την ανεύρεση προστατευτικής σχέσης των λαχανικών, αλλά όχι των φρούτων, μετά από έλεγχο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου επιβεβαίωσε και προοπτική ανάλυση των Morris et al, με επιτόπια εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών<sup>15</sup> (πίν. 1). Η πρόσληψη δηλαδή φρούτων και λαχανικών φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, με ισχυρότερη την ευεργετική επίδραση των λαχανικών, πιθανόν λόγω των αντιοξειδωτικών, όπως τα καρροτενοειδή, τα φλαβονοειδή, οι βιταμίνες C και E, αλλά και των φυτικών ινών (dietary fiber) ή των βιταμινών του συμπλέγματος Β.

**2.2.2. Ψάρια.** Η κατανάλωση ψαριών συνδέεται με την πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω-3 polyunsaturated fatty acids, PUFA). Η κατανάλωση ψαριών ίσως σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΑΕΕ, ιδιαίτερα ισχαιμικού ΑΕΕ, χωρίς όλες οι προοπτικές μελέτες να επιβεβαιώνουν προστατευτική σχέση.<sup>16</sup> Οι προοπτικές μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της κατανάλωσης ψαριών στην επίπτωση της άνοιας ή της γνωστικής έκπτωσης είναι πολυάριθμες και στη συνέχεια αναφέρονται οι ενδεικτικότερες. Η ανάλυση δείγματος 5.386 Ολλανδών, ηλικίας >55 ετών, έδειξε ότι η πρόσληψη ψαριών συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο άνοιας, ΝΑ, όχι όμως ΑΑ<sup>17</sup> (πίν. 1). Στη στατιστική ανάλυση έγινε έλεγχος για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, αλλά όχι για το γονότυπο ΑΡΟΕ. Η μελέτη των Barberger-Gateau επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα, δείχνοντας ότι η κατανάλωση ψαριών πάνω από μία φορά εβδομαδιαίως μειώνει τον κίνδυνο ΝΑ, χωρίς αυτό να αλλάζει μετά από έλεγχο για το γονότυπο ΑΡΟΕ και για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.<sup>13</sup> Ως προς τον κίνδυνο για άνοια, αντίστοιχο προστατευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μόνο στα άτομα χωρίς το αλληλίο ε4 του γονιδίου ΑΡΟΕ. Η ανάλυση των Huang et al σε δείγμα 2.232 Αμερικανών ηλικίας >65 ετών χωρίς άνοια ή ελαφρά γνωστική διαταραχή έδειξε, ωστόσο, ότι η κατανάλωση λιπαρών, όπως ο τόνος, ή τηγανητών ψαριών δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο ΝΑ ή άνοιας<sup>18</sup> (πίν. 1). Στην ανάλυση των Larrieu et al, σε δείγμα 1.416 Γάλλων ηλικίας >65 ετών της προοπτικής μελέτης Personnes Agées QUID (PAQUID) με 7 έτη παρακολούθησης, η προστατευτική σχέση εβδομαδιαίας τουλάχιστον κατανάλωσης ψαριών και θαλασσινών με την επίπτωση άνοιας και ΝΑ ήταν οριακά μη σημαντική.<sup>3</sup>

Από τις μελέτες που εξέτασαν τη σχέση πρόσληψης ψαριών, γνωστικών λειτουργιών και γνωστικής έκπτωσης, οι περισσότερες διαπίστωσαν προστατευτική σχέση. Μεγάλη μελέτη των Morris et al έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού επιβραδύνει τη συσχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική έκπτωση (age-related cognitive decline) με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και μετά από έλεγχο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου<sup>19</sup> (πίν. 1). Αντίθετα, από μια μικρή

**Πίνακας 1.** Επιλεγμένες προοπτικές μελέτες τροφίμων-άνοιας/γνωσιακών λειτουργιών.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συμμετέχοντες και έτη παρακολούθησης	Μεταβλητές και μέθοδοι	Αποτελέσματα
Dai et al, 2006 <sup>12</sup>	1.836 Αμερικανοί ιαπωνικής καταγωγής, ηλικίας >65 ετών. 9 έτη παρακολούθησης, Kame Project	HEΣΚΤ 47 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η κατανάλωση χυμών φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μειωμένη επίπτωση NA (OR 0,24, 95% CI 0,09–0,61)
Morris et al, 2006 <sup>15</sup>	3.718 Αμερικανοί ηλικίας >65 ετών. 5,5 έτη διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ΓΛ Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ 139 στοιχείων 1,2 έτη (MT) μετά την αρχική εκτίμηση των ΓΛ Δοκιμασίες ΓΛ σε τουλάχιστον 2 από 3 χρονικά σημεία: 0, 3, 6 έτη	Τα άτομα που κατατάσσονται στο 4ο και 5ο πεμπτημόριο κατανάλωσης λαχανικών παρουσιάζουν μικρότερο ρυθμό γνωσιακής έκπτωσης σε σχέση με το 1ο πεμπτημόριο (κατά 40%, P=0,01 και 38%, P=0,02, αντίστοιχα)
Kalmijn et al, 1997	5.386 Ολλανδοί >55 ετών. 2,1 έτη παρακολούθησης Rotterdam Study	HEΣΚΤ 170 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η πρόσληψη ψαριών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και NA (OR για τη σύγκριση του 3ου με το 1ο τριτημόριο πρόσληψης 0,4, 95% CI 0,2–0,9 και 0,3, 95% CI 0,2–0,9, αντίστοιχα)
Huang et al, 2005 <sup>18</sup>	2.233 Αμερικανοί >65 ετών. 5,4 (MT) έτη παρακολούθησης Cardiovascular Health Study	HEΣΚΤ 99 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η κατανάλωση τηγανητών ή λιπαρών ψαριών δεν μειώνει τον κίνδυνο για NA (OR για τη σύγκριση του 3ου με το 1ο τριτημόριο πρόσληψης 0,95, 95% CI 0,60–1,52 και OR για τη σύγκριση 4ου με 1ο τεταρτημόριο πρόσληψης 0,69, 95% CI 0,91–1,22, αντίστοιχα)
Morris et al, 2005 <sup>19</sup>	3.718 Αμερικανοί >65 ετών. 6 έτη παρακολούθησης Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ 139 στοιχείων 4 δοκιμασίες ΓΛ τρις	10% επιβράδυνση της ARCD στα άτομα με εβδομαδιαία πρόσληψη συγκριτικά με τα άτομα με μηδενική πρόσληψη ψαριών (P=0,03)
Kalmijn et al, 1997 <sup>20</sup>	342–476 Ολλανδοί άνδρες 64–90 ετών. 5–8 έτη παρακολούθησης Zutphen Elderly Study	Διατροφικό ιστορικό διασταύρωσης δις Ερωτηματολόγιο MMSE δις	Η πρόσληψη ψαριών δεν σχετίζεται αντίστροφα με τη γνωσιακή έκπτωση (OR 0,45, 95% CI 0,17–1,16)
Lindsay et al, 2002 <sup>23</sup>	4.615 Καναδοί >65 ετών. 5 έτη παρακολούθησης Canadian Study of Health and Aging	Ερωτηματολόγιο παραγόντων κινδύνου Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Τουλάχιστον εβδομαδιαία κατανάλωση κρασιού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο NA (OR 0,49, 95% CI 0,28–0,88) Η καθημερινή κατανάλωση καφέ μειώνει τον κίνδυνο NA (OR 0,69, 95% CI 0,50–0,96)
Luchsinger et al, 2004 <sup>22</sup>	980 Αμερικανοί >65 ετών. 4 έτη παρακολούθησης Washington Heights Inwood-Columbia Aging Project	HEΣΚΤ 61 στοιχείων Διάγνωση άνοιας, NA και άνοιας σχετιζόμενης με AEE	Η μέτρια πρόσληψη κρασιού μειώνει τον κίνδυνο NA (OR 0,55, 95% CI 0,35–0,89)
Leibovici et al, 1999 <sup>24</sup>	225 Γάλλοι >60 ετών. 3 έτη παρακολούθησης Eugeria Study of Cognitive Aging	Καταγραφή καθημερινής κατανάλωσης είδους και ποσότητας οινόπνευματος Διάγνωση άνοιας και NA, δοκιμασίες ΓΛ	Η μέτρια κατανάλωση κρασιού δεν σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο NA (OR 0,13, 95% CI 0,04–1,2) Η μέτρια κατανάλωση κρασιού δεν σχετίζεται με αλλαγή της προσοχής ή της δευτερεύουσας μνήμης (OR 2,2, 95% CI 1–5 και OR 3,3, 95% CI 0,8–13, αντίστοιχα)
van Gelder et al, 2007 <sup>28</sup>	676 ηλικιωμένοι άνδρες από την Ιταλία, τη Φινλανδία και την Ολλανδία. 10 έτη παρακολούθησης FINE Study	Καταγραφή κατανάλωσης καφέ σε κύπελα/ημέρα MMSE	Η κατανάλωση καφέ συνδέεται με μειωμένη γνωσιακή έκπτωση (P<0,001). Παρατηρήθηκε αντίστροφη και J-μορφής συσχέτιση μεταξύ αριθμού κούπων και γνωσιακής έκπτωσης (ελάχιστη έκπτωση: 3 κούπες/ημέρα)

NA: Νόσος Alzheimer, ARCD: Age-related cognitive decline, HEΣΚΤ: Ημιοσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, APOE: Απολιποπρωτεΐνη E, OR: Odds ratio (διαγώνιο πηλίκο), CI: Confidence interval (όρια αξιοπιστίας), MT: Μέση τιμή, MMSE: Mini-Mental State Examination, ΓΛ: Γνωσιακές λειτουργίες

μελέτη των Kalmijn et al προέκυψε ότι η υψηλή πρόσληψη ψαριών δεν σχετίζεται με μειωμένη γνωσιακή δυσλειτουργία ή έκπτωση<sup>20</sup> (πίν. 1). Συμπερασματικά, οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν οριακά σημαντική ή μη σημαντική

τάση για προστατευτική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και της NA ή της γνωσιακής έκπτωσης, η οποία μάλιστα πιθανόν να είναι εντονότερη στους μη φορείς του APOE αλληλίου ε4.

2.2.3. *Κρασί*. Το κρασί, εκτός του οινοπνεύματος, περιέχει βιολογικά ενεργές ουσίες, όπως τα αντιοξειδωτικά φλαβονοειδή ή άλλες πολυφαινόλες. Όσον αφορά στο ΑΕΕ και ιδιαίτερα στο ισχαιμικό ΑΕΕ, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, με τις περισσότερες προοπτικές μελέτες να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει επιπλέον όφελος από τη μέτρια κατανάλωση κρασιού σε σχέση με τη μέτρια κατανάλωση άλλων οινοπνευματωδών ποτών.<sup>21</sup> Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση κατανάλωσης κρασιού και επίπτωσης άνοιας. Η ανάλυση των Larrieu et al σε δείγμα 2.950 Γάλλων με 8 έτη παρακολούθησης έδειξε μειωμένο κίνδυνο για άνοια και ΝΑ στην ομάδα μέτριας (250–500 mL/ημέρα) κατανάλωσης κρασιού σε σχέση με την ομάδα της μηδενικής κατανάλωσης.<sup>3</sup> Μάλιστα, από τα αποτελέσματα άλλων μελετών φάνηκε ότι μόνο το κρασί, συγκριτικά με τα υπόλοιπα αλκοολούχα ποτά ή το οινόπνευμα συνολικά, έχει ευνοϊκή δράση. Η προοπτική μελέτη των Luchsinger et al σε δείγμα 980 Αμερικανών ηλικίας >65 ετών επίσης έδειξε συσχέτιση της πρόσληψης μέχρι 3 ποτηριών κρασιού ημερησίως, και όχι της κατανάλωσης μπίρας, ποτών ή οινοπνεύματος συνολικά, με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και ΝΑ, αλλά όχι συσχετιζόμενη με το ΑΕΕ άνοια. Η σχέση παρέμεινε σημαντική μόνο στους φέροντες το ε4 αλληλίο του γονιδίου APOE<sup>22</sup> (πίν. 1). Η ανάλυση δείγματος 4.615 Καναδών ηλικίας >65 ετών έδειξε ότι η εβδομαδιαία κατανάλωση κρασιού συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ<sup>23</sup> (πίν. 1). Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε συσχέτιση κατανάλωσης μπίρας ή συνολικού οινοπνεύματος και ΝΑ, ενώ τα αποτελέσματα δεν τροποποιήθηκαν από το γονότυπο APOE.

Αντίθετα, η ανάλυση των Barberger-Gateau et al δεν έδειξε συσχέτιση της κατανάλωσης κρασιού με την άνοια και τη ΝΑ.<sup>13</sup> Η μελέτη των Leibovici et al σε μικρό δείγμα 225 Γάλλων με πρόσφατη επιδείνωση των γνωσιακών λειτουργιών και ηλικία >60 ετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρια ημερήσια κατανάλωση κρασιού (250–500 mL) δεν μειώνει τον κίνδυνο για ΝΑ. Επιπλέον, η κατανάλωση κρασιού δεν συσχετίστηκε με αλλαγή της προσοχής και της δευτερεύουσας μνήμης με την πάροδο του χρόνου<sup>24</sup> (πίν. 1). Άλλες μεγάλες προοπτικές μελέτες έδειξαν προστατευτική δράση του οινοπνεύματος, η οποία δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος του ποτού που καταναλώνεται.<sup>25–27</sup> Συνοψίζοντας, τα δεδομένα μπορούν να θεωρηθούν αντικρουόμενα, επειδή αρκετές μελέτες αναδεικνύουν προστατευτική δράση του κρασιού έναντι του κινδύνου άνοιας και ΝΑ, άλλες όμως δεν το επιβεβαιώνουν δείχνοντας απουσία συσχέτισης. Ακόμα, ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν κάποιο πλεονέκτημα του κρασιού έναντι των υπόλοιπων οινοπνευματωδών, ενώ άλλες δεν επιβεβαιώνουν τέτοιο πλεονέκτημα.

2.2.4. *Ροφήματα (καφέ και τσάι)*. Η μακροπρόθεσμη επίδραση του καφέ, ροφήματος με γνωστή βραχυπρόθεσμη ψυχοτρόπο δράση, στον κίνδυνο άνοιας, ΝΑ και γνωσιακής έκπτωσης έχει επίσης μελετηθεί. Η προοπτική ανάλυση των Lindsay et al συσχέτισε την καθημερινή κατανάλωση καφέ, αλλά όχι τσαγιού, με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ<sup>23</sup> (πίν. 1). Η προοπτική μελέτη των van Gelder et al έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ μειώνει τη γνωσιακή έκπτωση και ότι πιθανόν υπάρχει αντίστροφη και J-μορφής συσχέτιση μεταξύ αριθμού κυπέλων και γνωσιακής έκπτωσης (ελάχιστη έκπτωση με κατανάλωση 3 κούπες/ημέρα, πίν. 1).<sup>28</sup>

### 3. ΜΙΚΡΟΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

#### 3.1. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Εκτενής είναι η βιβλιογραφία που εστιάζει στη σχέση της συνολικής πρόσληψης συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών ουσιών με την άνοια και τη γνωσιακή έκπτωση. Η συμμετοχή ελευθέρων ριζών οξυγόνου στη νευρωνική βλάβη της ΝΑ, η συσχέτιση της παραγωγής και της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς με αυξημένες οξειδωτικές διαδικασίες, αλλά και η συμμετοχή φλεγμονωδών διαδικασιών στην παθοφυσιολογία της νόσου, έχουν καταστεί αντικείμενο ευρείας συζήτησης σήμερα, χωρίς η επιστημονική κοινότητα να έχει καταλήξει αν αυτά παίζουν αιτιοπαθογενετικό ρόλο ή αποτελούν δευτερογενή γεγονότα.<sup>4,29–31</sup> Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αυξημένη οξειδωτική εμπλέκονται και στην παθοφυσιολογία της ελαφράς γνωσιακής διαταραχής.<sup>32,33</sup> Η πιθανή σχέση αντιοξειδωτικών με τον κίνδυνο ΑΕΕ αποτελεί άλλον έναν ενδεχόμενο μηχανισμό με τον οποίο αυτά ενέχονται και στην παθογένεια της άνοιας.<sup>29</sup> Επιπλέον, διατροφική έλλειψη μορίων με αντιοξειδωτικές ιδιότητες προκαλεί βλάβες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).<sup>32</sup> Οι σημαντικότερες ενώσεις που έχουν μελετηθεί για την αντιοξειδωτική τους δράση στο ΚΝΣ και τη σχέση τους με την άνοια και τις γνωσιακές λειτουργίες είναι οι τοκοφερόλες (βιταμίνη Ε), το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), τα καροτενοειδή (κυριότερος εκπρόσωπος το β-καροτένιο), τα φλαβονοειδή και δευτερευόντως η βιταμίνη Α. Μερικά από τα αντιοξειδωτικά έχουν να επιδείξουν και αντιφλεγμονώδη δράση, όπως η γ-τοκοφερόλη και η βιταμίνη C.<sup>4,29,32,33</sup>

Πολυάριθμες είναι οι προοπτικές αναλύσεις οι οποίες ασχολήθηκαν με τη μελέτη της σχέσης της πρόσληψης αντιοξειδωτικών από τις τροφές ή από συμπληρώματα με τον κίνδυνο για άνοια, ΝΑ και ΑΑ, αλλά και με τις γνωσιακές λειτουργίες και τη γνωσιακή έκπτωση. Στη μελέτη των Comenges et al, σε δείγμα 1.367 Γάλλων ηλικιωμένων, η μεγαλύτερη –όχι όμως η υπερβολική– πρόσληψη φλαβονοειδών φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο για άνοια<sup>34</sup> (πίν. 2). Η μελέτη των Engelhart et al, σε δείγμα 5.395 μη ανοϊκών Ολλανδών,

**Πίνακας 2.** Επιλεγμένες προοπτικές μελέτες αντιοξειδωτικών-άνοιας/γνωσιακών λειτουργιών.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συμμετέχοντες και έτη παρακολούθησης	Μεταβλητές και μέθοδοι	Αποτελέσματα
Commenges et al, 2000 <sup>34</sup>	1.367 Γάλλοι ηλικίας >65, 5 έτη παρακολούθησης PAQUID Study	2 διατροφικά ερωτηματολόγια Διάγνωση άνοιας	Μεγαλύτερη διαιτητική πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια (OR για τη σύγκριση του 2ου με το 1ο τρίτημόριο 0,45, 95% CI 0,22–0,92)
Engelhart et al, 2002 <sup>35</sup>	5.395 Ολλανδοί ηλικίας >55 Μέσος χρόνος παρακολούθησης 6 έτη Rotterdam Study	HEΣΚΤ Διάγνωση άνοιας και ΝΑ	Υψηλή διαιτητική πρόσληψη β. C και E σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ΝΑ (OR ανά SD 0,82, 95% CI 0,68–0,99 και OR για τη σύγκριση 3ου με 1ο τρίτημόριο 0,57, 95% CI 0,35–0,91, αντίστοιχα)
Laurin et al, 2004 <sup>37</sup>	2.459 Αμερικανοί ιαπωνικής καταγωγής ηλικίας 45–68 κατά την έναρξη της παρακολούθησης, 30,2 (ΜΤ) έτη παρακολούθησης, Honolulu-Asia Aging Study	Διατροφικό ερωτηματολόγιο ανάκλησης 24ώρου Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η διαιτητική πρόσληψη β-καροτένιου, φλαβονοειδών, β. C και β. E δεν σχετίστηκε με τον κίνδυνο για άνοια ή για υποτύπους άνοιας
Morris et al, 2002 <sup>36</sup>	815 Αμερικανοί ηλικίας >65 Περίπου 2 έτη παρακολούθησης Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ Διάγνωση ΝΑ	Υψηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ στους μη φέροντες το ε4 (OR για τη σύγκριση του 5ου–1ου πεμπτημρίου 0,17, 95% CI 0,06–0,47)
Zandi et al, 2004 <sup>39</sup>	3.227 Αμερικανοί ηλικίας >65 3 έτη παρακολούθησης Cache County Study	Ερωτηματολόγιο χρήσης βιταμινούχων σκευασμάτων τις προηγούμενες 2 εβδομάδες Διάγνωση ΝΑ	Η συνδυασμένη χρήση συμπληρωμάτων β. C και E σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ (OR 0,36, 95% CI 0,09–0,99)
Laurin et al, 2002 <sup>38</sup>	3.508 Αμερικανοί άνδρες ιαπωνικής καταγωγής 5,2 έτη παρακολούθησης (ΜΤ) Honolulu-Asia Aging Study	Ταχυδρομημένο ερωτηματολόγιο λήψης συμπληρωμάτων Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η μακροχρόνια ή η βραχυχρόνια λήψη συμπληρωμάτων β. E και C και η μεμονωμένη λήψη β. C ή E δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο για άνοια, ΝΑ ή ΑΑ
Morris et al, 2002 <sup>40</sup>	2.889 Αμερικανοί ηλικίας 65–102 Περίπου 1,5 έτη παρακολούθησης Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ και ΜΤ επανειλημμένων ανακλήσεων 24ώρου 4 δοκιμασίες ΓΛ δις, σε χρονική απόσταση 3,2 ετών (ΜΤ)	Η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη β. E σχετίστηκε με μείωση της ΓΕ (Ρ για τη γραμμική τάση 0,02)
Grodstein et al, 2003 <sup>41</sup>	14.968 Αμερικανίδες ηλικίας 70–79 κατά την επανεξέταση 15–20 έτη παρακολούθησης Nurses' Health Study	Ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων β. C και E κάθε 2 έτη Τηλεφωνική εκτίμηση ΓΛ	Η μακροχρόνια χρήση συνδυασμού συμπληρωμάτων β. C και E σχετίζεται με αυξημένες συνολικές επιδόσεις στις δοκιμασίες ΓΛ (P=0,03)

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, OR: Odds ratio (διαγώνιο πηλίκο), ΑΑ: Αγγειακή άνοια, CI: Confidence interval (όρια αξιοπιστίας), HEΣΚΤ: Ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ΜΤ: Μέση τιμή, β.: Βιταμίνη, ΓΛ: Γνωσιακές λειτουργίες, ΓΕ: Γνωσιακή έκπτωση

έδειξε –μετά από έλεγχο για το γονότυπο APOE και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου– ότι υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και E σχετίζεται οριακά με χαμηλότερο κίνδυνο ΝΑ<sup>35</sup> (πίν. 2). Ακόμη, στην ανάλυση των Morris et al, σε δείγμα 815 μη ανοϊκών ηλικιωμένων Αμερικανών με μικρό χρόνο παρακολούθησης, δείχθηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E προστατεύει από τη ΝΑ μόνο σε μη φορείς του APOE αλληλίου ε4, γεγονός πιθανόν παράδοξο, καθώς το ε4 συνδέεται με μικρότερη αντιοξειδωτική δραστηριότητα<sup>33,36</sup> (πίν. 2). Επιπρόσθετα, η ανάλυση των Laurin et al, σε δείγμα 2.459 μη ανοϊκών Αμερικανών ιαπωνικής καταγωγής και με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης, έδειξε ότι η διαιτητική πρόσληψη β-καροτένιου, φλαβονοειδών, βιταμίνης C και E (μόνων ή σε συνδυασμό όλων) δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο για άνοια,

ΝΑ ή ΑΑ<sup>37</sup> (πίν. 2). Οι Laurin et al, εξετάζοντας δείγμα 3.508 μη ανοϊκών Αμερικανών ιαπωνικής καταγωγής, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βραχυχρόνια ή η μακροχρόνια χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C και E, σε συνδυασμό ή μεμονωμένα, δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο άνοιας, ΝΑ και ΑΑ<sup>38</sup> (πίν. 2). Στην ανάλυση των Zandi et al, σε δείγμα 3.227 ηλικιωμένων και αρχικά μη ανοϊκών Αμερικανών, διαπιστώθηκε, μετά από έλεγχο για την ύπαρξη του ε4 αλληλίου στο γονίδιο APOE, ότι μόνο η συνδυασμένη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E με συμπληρώματα βιταμίνης C μειώνει τον κίνδυνο για άνοια<sup>39</sup> (πίν. 2).

Σε ό,τι αφορά στις γνωσιακές λειτουργίες ως εξεταζόμενο αποτέλεσμα, στη μελέτη των Morris et al, σε δείγμα 2.889 ηλικιωμένων Αμερικανών με σχετικά βραχύ χρόνο παρακολούθησης, η υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης

**Πίνακας 3.** Επιλεγμένες προοπτικές μελέτες ομοκυστεΐνης/βιταμινών συμπλέγματος Β-άνοιας/γνωσιακών λειτουργιών.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συμμετέχοντες και έτη παρακολούθησης	Μεταβλητές και μέθοδοι	Αποτελέσματα
Ravaglia et al, 2005 <sup>51</sup>	816 Ιταλοί ηλικίας 74 ετών (MT) 4 έτη παρακολούθησης (MT) Conselice Study of Brain Aging	Ομοκυστεΐνη, ΦΟ και Β <sub>12</sub> πλάσματος Διάγνωση άνοιας και NA	Αυξημένη ομοκυστεΐνη και χαμηλό ΦΟ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας και NA (OR NA για ομοκυστεΐνη 15 μmol/L 2,11, 95% CI 1,19–3,76 και OR NA για ΦΟ ≤11,8 nmol/L 1,98, 95% CI 1,15–3,40) Τα επίπεδα Β <sub>12</sub> δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο για άνοια και NA (OR NA για Β <sub>12</sub> <250 pg/mL 0,66, 95% CI 0,40–1,09)
Luchsinger et al, 2004 <sup>52</sup>	679 Αμερικανοί ηλικίας 77 ετών (MT) Περίπου 5 έτη παρακολούθησης Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)	Ομοκυστεΐνη πλάσματος νηστείας Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Αυξημένη ομοκυστεΐνη δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για NA (OR για τη σύγκριση 4ου με 1ο τεταρτημόριο 1,3, 95% CI 0,8–2,3) ή έκπτωση μνήμης
Dufouil et al, 2003 <sup>53</sup>	1.107-782 Γάλλοι 59–69 ετών 2–4 έτη παρακολούθησης, αντίστοιχα Epidemiology of Vascular Ageing	Ομοκυστεΐνη πλάσματος νηστείας 4 δοκιμασίες ΓΛ σε 4 χρονικά σημεία (συμπεριλαμβανομένου του MMSE)	Αυξημένη ομοκυστεΐνη σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΓΕ (OR για ΓΕ στα 2 έτη και για ομοκυστεΐνη ≥15 σε σχέση με <10 μmol/L 2,8, 95% CI 1,2–6,2)
Kado et al, 2005 <sup>56</sup>	370 Αμερικανοί ηλικίας 70–79 ετών 4 έτη παρακολούθησης McArthur Studies of Successful Aging	Ομοκυστεΐνη, ΦΟ και Β <sub>6</sub> και Β <sub>12</sub> πλάσματος 5 δοκιμασίες ΓΛ σε 2 χρονικά σημεία	Αυξημένη ομοκυστεΐνη, μειωμένη Β <sub>12</sub> και Β <sub>6</sub> δεν σχετίζονται με ΓΕ (OR για τη σύγκριση ακραίων τεταρτημόριων, αντίστοιχα 1,11 (0,65–1,76), 1,27 (0,82–1,92) και 1,02 (0,59–1,62)). Μειωμένο ΦΟ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΓΕ (OR για τη σύγκριση ακραίων τεταρτημόριων 1,60, 1,01–2,31)
Wang et al, 2001 <sup>62</sup>	370 Σουηδοί >75 ετών 3 έτη παρακολούθησης Kungsholmen Project	ΦΟ και Β <sub>12</sub> πλάσματος Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Χαμηλά επίπεδα Β <sub>12</sub> και ΦΟ δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο άνοιας και NA: OR NA για Β <sub>12</sub> <150 pmol/L 1,6 (0,9–2,8) και OR NA για ΦΟ <10 nmol/L 1,7 (0,9–3,2) Χαμηλά επίπεδα Β <sub>12</sub> ή ΦΟ αυξάνουν τον κίνδυνο NA: OR 2,1 (1,2–3,5)
Moojart et al, 2005 <sup>57</sup>	599 Ολλανδοί >85 ετών 4 έτη παρακολούθησης Leiden 85–Plus Study	Ομοκυστεΐνη, ΦΟ και Β <sub>12</sub> πλάσματος. 4 δοκιμασίες ΓΛ σε 2 χρονικά σημεία (συμπεριλαμβανομένου του MMSE)	Υψηλότερη ομοκυστεΐνη και χαμηλότερη Β <sub>12</sub> δεν σχετίζονται με ΓΕ (R>0,05) Υψηλότερο ΦΟ σχετίζεται με επιτάχυνση της ΓΕ (P=0,007)
Luchsinger et al, 2007 <sup>65</sup>	965 Αμερικανοί >65 ετών 6,1 (MT) έτη παρακολούθησης Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)	Διαιτητική, από συμπληρώματα και ολική πρόσληψη ΦΟ, Β <sub>6</sub> και Β <sub>12</sub> με βάση ΗΕΣΚΤ 61 στοιχείων Διάγνωση NA	Υψηλότερη ολική πρόσληψη ΦΟ, αλλά όχι Β <sub>6</sub> ή Β <sub>12</sub> , σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο NA (OR για το υψηλότερο τεταρτημόριο 0,5, 95% CI 0,3–0,9)
Morris et al, 2006 <sup>66</sup>	1.041 Αμερικανοί >65 ετών Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 3,9 έτη Chicago Health and Aging Project (CHAP)	Ολική πρόσληψη ΦΟ, Β <sub>6</sub> και Β <sub>12</sub> με βάση ΗΕΣΚΤ 139 στοιχείων Διάγνωση NA	Υψηλότερη ολική πρόσληψη ΦΟ, Β <sub>12</sub> και Β <sub>6</sub> δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο NA (OR για τη σύγκριση 5ου με 1ο πεμπτημόριο 1,6, 95% CI 0,5–5,2 για το ΦΟ και 0,6, 95% CI 0,2–1,6 για τη Β <sub>12</sub> )

NA: Νόσος Alzheimer, MT: Μέση τιμή, ΓΕ: Γνωσιακή έκπτωση, Β<sub>6</sub>, Β<sub>12</sub>: Βιταμίνη Β<sub>6</sub>, Β<sub>12</sub>, ΗΕΣΚΤ: Ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, MMSE: Mini-Mental State Examination, ΓΛ: Γνωσιακές λειτουργίες, OR: Odds ratio (διαγώνιο πηλίκο), ΦΟ: Φυλλικό οξύ, CI: Confidence interval (όρια αξιοπιστίας)

Ε, αλλά όχι βιταμίνης C ή καροτένιου, σχετίστηκε με μειωμένη γνωσιακή έκπτωση. Ασθενέστερες, αλλά στατιστικά σημαντικές προστατευτικές σχέσεις παρατηρήθηκαν όταν μελετήθηκε η συνολική (από τροφή και συμπληρώματα) πρόσληψη βιταμίνης Ε. Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης Ε φάνηκε να προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα μόνο σε όσους δεν έπαιρναν υψηλές δόσεις από τη διατροφή τους.

Τέλος, η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C φάνηκε να προστατεύει από τη γνωσιακή έκπτωση<sup>40</sup> (πίν. 2). Στην ανάλυση των Grodstein et al, σε μεγάλο δείγμα ηλικιωμένων γυναικών, φάνηκε ότι ο συνδυασμός της μακροχρόνιας χρήσης συμπληρωμάτων βιταμίνης C και Ε συνδέεται με καλύτερες συνολικές επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας, με μακρότερους χρόνους λήψης να συνδέονται

**Πίνακας 4.** Επιλεγμένες προοπτικές μελέτες λιπιδίων-άνοιας/γνωσιακών λειτουργιών.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συμμετέχοντες και έτη παρακολούθησης	Μεταβλητές και μέθοδοι	Αποτελέσματα
Kalmijn et al, 1997 <sup>17</sup>	5.386 Ολλανδοί >55 ετών 2,1 έτη παρακολούθησης Rotterdam Study	HEΣΚΤ 170 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και υποτύπων της	Η πρόσληψη ολικών λιπιδίων σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για άνοια (OR για τη σύγκριση του τρίτου με το πρώτο τρίτημόριο 2,4, 95% CI 1,1–5,2)
Morris et al, 2003 <sup>78</sup>	815 Αμερικανοί 65–94 ετών 2,3 έτη παρακολούθησης Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ 139 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και NA	Μεγαλύτερη πρόσληψη ω-3 PUFA συνδέθηκε με μικρότερο κίνδυνο NA (OR για τη σύγκριση του τελευταίου με το πρώτο πεμπτημόριο 0,4, 95% CI 0,1–0,9)
Engelhart et al, 2002 <sup>77</sup>	5.395 Ολλανδοί ηλικίας >55 Χρόνος παρακολούθησης 6 έτη (MT) Rotterdam Study	HEΣΚΤ 100 στοιχείων Διάγνωση άνοιας, NA, AA	Η πρόσληψη χοληστερόλης και των διαφόρων τύπων λιπιδίων και λιπαρών οξέων δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο για άνοια, NA και AA
Solfrizzi et al, 2006 <sup>82</sup>	278, 186 και 95 Ιταλοί (1ο, 2ο, 3ο “κύμα” επανεξέτασης, αντίστοιχα) ηλικίας 65–84 8,5 έτη παρακολούθησης Italian Longitudal Study of Aging	HEΣΚΤ 77 στοιχείων MMSE τρις	Υψηλή πρόσληψη MUFA και PUFA συνδέεται με καλύτερες επιδόσεις στο MMSE
Solfrizzi et al, 2006 <sup>83</sup>	278, 186 Ιταλοί (1ο και 2ο “κύμα” επανεξέτασης, αντίστοιχα) ηλικίας 65–84 2,5 έτη παρακολούθησης Italian Longitudal Study of Aging	HEΣΚΤ 77 στοιχείων Διάγνωση MCI	Η πρόσληψη MUFA, PUFA, SFA αλλά και οι λόγοι των προσλαμβανόμενων PUFA/MUFA, MUFA/SFA και UFA/SFA δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο MCI
Morris et al, 2004 <sup>81</sup>	2.560 Αμερικανοί ηλικίας >65 6 έτη παρακολούθησης Chicago Health and Aging Project	HEΣΚΤ 139 στοιχείων 3 δοκιμασίες ΓΛ	Υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων σχετίστηκε με έκπτωση των ΓΛ (P=0,04)
Kalmijn et al, 1997 <sup>20</sup>	342–476 Ολλανδοί άνδρες 64–90 ετών 5–8 έτη παρακολούθησης Zutphen Elderly Study	Διατροφικό ιστορικό διασταύρωσης δις Ερωτηματολόγιο MMSE δις	Υψηλή πρόσληψη λινολεϊκού οξέος σχετίζεται με γνωσιακή δυσλειτουργία (OR για τη σύγκριση του υψηλότερου με το χαμηλότερο τρίτημόριο 1,76, 95% CI 1,04–3,01)
Van Gelder et al, 2007 <sup>80</sup>	210 Ολλανδοί ηλικίας 70–89 ετών 5 έτη παρακολούθησης Zutphen Elderly Study	Διατροφικό ιστορικό Ερωτηματολόγιο MMSE δις	Μεγαλύτερη πρόσληψη EPA και DHA σχετίζεται με μειωμένη γνωσιακή έκπτωση (P για τη γραμμική τάση 0,01)

NA: Νόσος Alzheimer, OR: Odds ratio (διαγώνιο πηλίκιο), AA: Αγγειακή άνοια, CI: Confidence interval (όρια αξιοπιστίας), HEΣΚΤ: Ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, MT: Μέση τιμή, MCI: Mild cognitive impairment (ελαφρά γνωσιακή διαταραχή), MMSE: Mini-Mental State Examination, PUFA: Polyunsaturated fatty acids (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα), MUFA: Monounsaturated fatty acids (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα), SFA: Saturated fatty acids (κορεσμένα), λιπαρά οξέα), EPA: Eicosapentaenoic acid (εικοσαπενταενοϊκό οξύ), UFA: Unsaturated fatty acids (ακόρεστα λιπαρά οξέα), DHA: Docosahexaenoic acid (δοκοσαεξαενοϊκό οξύ)

με καλύτερους μέσους όρους επιδόσεων. Οι συσχετίσεις βρέθηκαν ισχυρότερες στις γυναίκες με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη α-τοκοφερόλης<sup>41</sup> (πίν. 2).

Συνοψίζοντας, από τα εξετασθέντα αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνονται μέσω των τροφών, περισσότερες ενδείξεις για προστατευτική δράση στην άνοια και τη NA προκύπτουν για τη βιταμίνη E,<sup>34–36</sup> χωρίς όμως τα συμπεράσματα αυτά να επιβεβαιώνονται από όλες τις αναλύσεις.<sup>37</sup> Οι ενδείξεις προστατευτικής δράσης για τη βιταμίνη C ήταν λιγότερες, για τα φλαβονοειδή πολύ λίγες και για τα καροτενοειδή και το β-καροτένιο ελάχιστες. Τα συμπεράσματα αυτά επιβεβαιώνουν και προοπτικές μελέτες συσχέτισης της στάθμης βιταμινών στο πλάσμα (στάθμες οι οποίες παρουσιάζουν υψηλό δείκτη συσχέτισης με τη διαιτητική πρόσληψη<sup>40</sup>) με τον κίνδυνο για άνοια και NA, όπου χαμηλότερη στάθμη βιταμίνης E και όχι A συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για άνοια και NA.<sup>3,32</sup> Για τη σχέση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων και άνοιας, NA ή AA τα δεδομένα είναι διαφορετικά:

στις έρευνες που μελετήθηκαν, δεν δείχθηκε συσχέτιση μεμονωμένης λήψης συμπληρώματος βιταμίνης C ή E με μειωμένο κίνδυνο για άνοια, NA και AA.<sup>36,38,39</sup> Αντίθετα, ο συνδυασμός βιταμίνης C και E φάνηκε να πλεονεκτεί ελαφρά, καθώς σε κάποιες μελέτες δείχθηκε ότι μειώνει τον κίνδυνο για άνοια,<sup>39</sup> ενώ σε άλλες δεν διαπιστώθηκε παρόμοια συσχέτιση.<sup>38</sup>

Σε ό,τι αφορά στις μελέτες που εξέτασαν τη σχέση πρόσληψης αντιοξειδωτικών με τις γνωσιακές λειτουργίες και τη γνωσιακή έκπτωση, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια. Η βιταμίνη E φάνηκε να πλεονεκτεί σε προστατευτική δράση έναντι των άλλων αντιοξειδωτικών που βρίσκονται στις τροφές.<sup>40</sup> Σε προοπτικές μελέτες ελέγχου της σχέσης ανάμεσα σε αντιοξειδωτικά πλάσματος και τις γνωσιακές λειτουργίες, η βιταμίνη E δεν εμφανίζεται τόσο πλεονεκτική έναντι της C και του β-καροτένιου, τα οποία επίσης φαίνεται να διαθέτουν προστατευτική δράση.<sup>42</sup> Όσον αφορά στα συμπληρώματα, σε κάποιες μελέτες δείχθηκε



**Πίνακας 5.** Επιλεγμένες προοπτικές μελέτες οιοπνεύματος-άνοιας/γνωσιακών λειτουργιών.

Βιβλιογραφική αναφορά	Συμμετέχοντες και έτη παρακολούθησης	Μεταβλητές και μέθοδοι	Αποτελέσματα
Mukamal et al, 2003 <sup>27</sup>	746 Αμερικανοί ηλικίας >65 (373 ασθενείς με άνοια και 373 εξομοιωμένο δείγμα ελέγχου) Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 6 έτη Δείγμα εμφυτευμένο στην Cardiovascular Health Study Cognition Study	Σε δύο χρονικά σημεία ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης και τύπου οιοπνεύματος Διάγνωση άνοιας και υποτύπου της	Η κατανάλωση 1–6 ποτών/εβδομάδα μειώνει τον κίνδυνο για άνοια και ΝΑ σε σχέση με τη μη κατανάλωση (OR 0,46, 95% CI 0,27–0,77 και OR 0,43, 95% CI 0,25–0,72, αντίστοιχα)
Ruitenberget al, 2002 <sup>25</sup>	5.395 Ολλανδοί >55 Παρακολούθηση 6 έτη (MT) Rotterdam Study	HEΣΚΤ 170 στοιχείων Διάγνωση άνοιας και υποτύπου της	Η μικρή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλης (1–3 ποτά/ημέρα) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και ΑΑ, αλλά όχι ΝΑ, σε σχέση με τη μη κατανάλωση (OR 0,58, 95% CI 0,38–0,90, OR 0,29, 95% CI 0,09–0,93, αντίστοιχα)
Anttila et al, 2004 <sup>88</sup>	1.018 Φινλανδοί ηλικίας 65–79 Παρακολούθηση 23 έτη (MT) Cardiovascular risk factors, Aging and Dementia Study	Ερωτηματολόγιο συνηθειών κατανάλωσης οιοπνεύματος Διάγνωση άνοιας, ΝΑ και ελαφράς γνωσιακής διαταραχής	Η συχνή κατανάλωση οιοπνεύματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΜCI συγκριτικά με τη σπάνια κατανάλωση (OR 2,6, 95% CI 1,19–5,69). Η κατανάλωση οιοπνεύματος δεν συνδέεται με τον κίνδυνο για άνοια στους μη φορείς του ε4, ενώ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στους φορείς
Elias et al, 1999 <sup>89</sup>	1.786 Αμερικανοί ηλικίας 55–88 κατά την επανεξέταση 24 έτη παρακολούθησης Framingham Heart Study	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης οιοπνεύματος σε 5 χρονικά σημεία, 5 δοκιμασίες ΓΛ με σύνθεση συνολικής επίδοσης	Μεγαλύτερη κατανάλωση οιοπνεύματος συνδέεται με καλύτερες συνολικές επιδόσεις στις δοκιμασίες ΓΛ μόνο στις γυναίκες ( $\beta=0,0165$ , $SE=0,0055$ , $P<0,01$ )
Stampfer et al, 2005 <sup>26</sup>	9.661–12.480 (αναλόγως του “τελικού σημείου”) Αμερικανίδες γυναίκες ηλικίας 70–81 ετών κατά την επανεξέταση 17–23 έτη παρακολούθησης Nurses’ Health Study	HEΣΚΤ σε 6 χρονικά σημεία μεταξύ των ετών 15–21, τηλεφωνική δοκιμασία ΓΛ. 2 έτη αργότερα πρόσθετες δοκιμασίες ΓΛ (όλες οι δοκιμασίες στο 87% των 12.480 συμμετεχόντων)	Κατανάλωση 1–14,9 g οιοπνεύματος/ημέρα συνδέεται, σε σχέση με τη μη κατανάλωση, με μικρότερο κίνδυνο για επιδόσεις στο κατώτερο 10% των δοκιμασιών ΓΛ και με μικρότερο κίνδυνο για γνωσιακή έκπτωση (OR 0,77, 95% CI 0,67–0,88 και OR 0,85, 95% CI 0,74–0,98, αντίστοιχα)
Ganguli et al, 2005 <sup>90</sup>	1.098 Αμερικανοί ηλικίας >65 7 έτη παρακολούθησης με επανεξετάσεις ανά 2 περίπου έτη Monongahela Valley Independent Elders Survey	Ερωτηματολόγιο και ιστορικό συχνότητας κατανάλωσης οιοπνεύματος Κατά το 2ο κύμα επανεξέτασης εκτενείς δοκιμασίες ΓΛ ανά 2 έτη	Η κατά μία σταθερή απόκλιση μεγαλύτερη γνωσιακή έκπτωση (MMSE) μειώνει την πιθανότητα να βρεθεί κάποιος στην ομάδα της μικρής και της μέτριας κατανάλωσης οιοπνεύματος σε σχέση με τη μη κατανάλωση (OR 0,3, 95% CI 0,14–0,65 και OR 0,08, 95% CI 0,02–0,28, αντίστοιχα)
Launer et al, 1996 <sup>91</sup>	333 Ολλανδοί άνδρες με MT ηλικίας 75,1 έτη 3 έτη παρακολούθησης ΓΛ (1990–1993) Zutphen Elderly Study	Διατροφικό ιστορικό διαταύρωσης σε 2 χρονικά σημεία (1985, 1990) MMSE δις	Η πρόσληψη οιοπνεύματος δεν συσχετίστηκε με τη γνωσιακή έκπτωση

ΝΑ: Νόσος Alzheimer, OR: Odds ratio (διαγώνιο πηλίκιο), ΑΑ: Αγγειακή άνοια, CI: Confidence interval (όρια αξιοπιστίας), HEΣΚΤ: Ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, MT: Μέση τιμή, MCI: Mild cognitive impairment (ελαφρά γνωσιακή διαταραχή), MMSE: Mini-Mental State Examination, ΓΛ: Γνωσιακές λειτουργίες

προστατευτική δράση της βιταμίνης C,<sup>40</sup> ενώ σε άλλες όχι.<sup>41</sup> Ο συνδυασμός, αντίθετα, συμπληρωμάτων C και E φάνηκε να έχει εντονότερη προστατευτική δράση.<sup>41</sup>

Σχολιάζοντας, συνολικά, τις μελέτες με εξαρτημένη μεταβλητή την άνοια και τις γνωσιακές λειτουργίες, φαίνεται –ιδιαίτερα στις μελέτες με κλινική διάγνωση– ότι ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης E είναι εμφανέστερος όταν εξετάζεται η πρόσληψη από τις τροφές και όχι από συμπληρώματα. Πιθανές εξηγήσεις γι’ αυτό είναι ότι

η αντιφλεγμονώδους δράσης γ-τοκοφερόλη και άλλες τοκοφερόλες δεν συναντώνται σε πολλά συμπληρώματα (περιέχουν κυρίως α-τοκοφερόλη) και, μάλιστα, τα επίπεδα της γ-τοκοφερόλης μειώνονται από την α-τοκοφερόλη,<sup>32</sup> ότι η διαιτητική πρόσληψη είναι καλύτερος δείκτης μακροχρόνιας έκθεσης, ότι επαρκής πρόσληψη ενός διατροφικού συστατικού, όπως η βιταμίνη E, αντανακλά ισορροπημένη πρόσληψη και άλλων σημαντικών (π.χ. για την απορρόφηση της E) διατροφικών συστατικών και ότι η λήψη συμπλη-

ρωμάτων πιθανόν χαρακτηρίζει έναν πληθυσμό με προβλήματα υγείας και ως εκ τούτου οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα.<sup>29,31,33</sup> Ειδικά για τις διάφορες τοκοφερόλες, πρόσφατη μελέτη των Morris et al έδειξε ότι προστατευτική δράση στη ΝΑ και τις γνωσιακές λειτουργίες δεν έχει μόνο η α-τοκοφερόλη.<sup>43</sup> Ο πιθανός προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης Ε, όπως προέκυψε από τις μελέτες παρακολούθησης, διερευνήθηκε και περαιτέρω με κλινικές δοκιμές. Η πολυκεντρική δοκιμή των Sano et al έδειξε καθυστέρηση της ιδρυματοποίησης, του θανάτου, της σοβαρής ΝΑ και της σοβαρής καθημερινής δυσλειτουργίας με θεραπεία σελεγγιλίνης (αναστολέας μονοαμινοξειδάσης, που δεν καθιερώθηκε τελικά στη θεραπεία της ΝΑ), α-τοκοφερόλης και του συνδυασμού των δύο έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με μετρίως σοβαρή ΝΑ, αλλά έλλειψη διαφοράς στις επιδόσεις στις περισσότερες δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας.<sup>44</sup> Μεγάλη δοκιμή των Petersen et al σε ασθενείς με ελαφρά γνωσιακή έκπτωση έδειξε ότι η βιταμίνη Ε δεν καθυστερεί τη ΝΑ, τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στους φορείς του ΑΡΟΕ αλληλίου ε4.<sup>45</sup> Υπό το πρίσμα των παραπάνω μελετών, αλλά και της μετα-ανάλυσης των Miller et al, η οποία έδειξε ότι η υψηλής δοσολογίας χορήγηση βιταμίνης Ε ίσως αυξάνει τη θνησιμότητα, είναι δύσκολο να δοθούν συστάσεις για χορήγηση βιταμίνης Ε.<sup>46</sup>

### 3.2. Ομοκυστεΐνη και βιταμίνες του συμπλέγματος Β

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες έχει εξεταστεί και η σχέση των βιταμινών του συμπλέγματος Β, κυρίως των βιταμινών Β<sub>6</sub> και Β<sub>12</sub>, αλλά και του φυλλικού οξέος (Β<sub>9</sub>, ΦΟ), με την άνοια (ΝΑ και ΑΑ) και τις γνωσιακές λειτουργίες. Είναι γνωστό ότι η έλλειψη βιταμίνης Β<sub>1</sub> προκαλεί το νευρολογικό σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, η έλλειψη Β<sub>3</sub> το σύνδρομο της πελλάγρας, το οποίο περιλαμβάνει και ανοϊκά συμπτώματα, ενώ η έλλειψη Β<sub>12</sub> αποτελεί, εκτός από αίτιο μεγαλοβλαστικής αναιμίας, αντιστρεπτό σε αρχικά στάδια αίτιο άνοιας, το οποίο πρέπει να αποκλειστεί πριν από τη διάγνωση της ΝΑ. Τα τελευταία χρόνια έχει τεθεί το ερώτημα κατά πόσο οι υποκλινικές διακυμάνσεις της πρόσληψης και της συγκέντρωσης των βιταμινών αυτών επηρεάζουν τον κίνδυνο για άνοια (ΝΑ και ΑΑ) ή για το βασικό της χαρακτηριστικό, τη γνωσιακή έκπτωση. Δείκτης της υποκλινικής ανεπάρκειας της Β<sub>12</sub> είναι η αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος.<sup>47,48</sup> Αύξηση της ομοκυστεΐνης οφείλεται συχνότερα σε σχετικά χαμηλά επίπεδα των βιταμινών Β<sub>6</sub>, Β<sub>12</sub> και ΦΟ (με τη σημαντικότερη αντίστροφη συσχέτιση να είναι εκείνη του ΦΟ),<sup>49</sup> αλλά και σε άλλους παράγοντες, όπως π.χ. την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οινόπνευμα, την παχυσαρκία, τις νεφρικές παθήσεις, την πρόσληψη πρωτεΐνης και μεθειονίνης, το επίπεδο των οιστρογόνων στις γυναίκες και τους γενετικούς παράγοντες.<sup>48,49</sup>

Από τις τρεις προοπτικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση της ομοκυστεΐνης με τον κίνδυνο άνοιας και ΝΑ, οι δύο έδειξαν συσχέτιση υψηλότερων τιμών ομοκυστεΐνης με τον κίνδυνο για άνοια και ΝΑ<sup>50-52</sup> (πίν. 3). Περισσότερες προοπτικές μελέτες ασχολήθηκαν με τη σχέση ομοκυστεΐνης-γνωσιακών λειτουργιών και γνωσιακής έκπτωσης, με τα αποτελέσματα να είναι μοιρασμένα, καθώς άλλες μελέτες ανέδειξαν αντίστροφη σχέση<sup>53-55</sup> (πίν. 3) και άλλες όχι<sup>52,53,56,57</sup> (πίν. 3). Προοπτικές αναλύσεις έδειξαν επίσης συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης με ακτινολογικά ευρήματα συνδεδόμενα με αυξημένο κίνδυνο για μετέπειτα εμφάνιση άνοιας, όπως ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού, ατροφία ιπποκάμπου, βλάβες λευκής ουσίας και σιωπηλά έμφρακτα.<sup>58-60</sup> Εξάλλου, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η αυξημένη ομοκυστεΐνη αποτελεί αναγνωρισμένο ανεξάρτητο παράγοντα ή δείκτη κινδύνου για αθηροσκλήρυνση και συνεπακόλουθα αγγειακά νοσήματα, όπως στεφανιαία νόσο, περιφερικά αγγειακά νοσήματα και, βέβαια, ισχαιμικά ΑΕΕ και ΑΑ.<sup>47,49,61</sup>

Τα αποτελέσματα των προοπτικών αναλύσεων που εξέτασαν τη σχέση των επιπέδων των βιταμινών Β στο αίμα με τη ΝΑ και την άνοια, συνολικά, δεν αποτυπώνουν σαφείς επιδημιολογικές σχέσεις. Σε ό,τι αφορά στη βιταμίνη Β<sub>12</sub>, η ανάλυση των Ravaglia et al έδειξε απουσία συσχέτισης μεταξύ χαμηλής συγκέντρωσης Β<sub>12</sub> και επίπτωσης άνοιας και ΝΑ<sup>51</sup> (πίν. 3). Επίσης, άλλες αναλύσεις, όπως η ανάλυση των Wang et al σε δείγμα 370 μη ανοϊκών Σουηδών ηλικιωμένων οι οποίοι δεν ελάμβαναν Β<sub>12</sub> ή ΦΟ, έδειξαν απουσία σημαντικής συσχέτισης μεταξύ επιπέδων Β<sub>12</sub> και ΝΑ ή άνοιας<sup>62</sup> (πίν. 3). Σε ό,τι αφορά στο ΦΟ, η μελέτη των Ravaglia et al έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα ΦΟ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για άνοια και ΝΑ, ανεξάρτητα από το γονότυπο ΑΡΟΕ, το ιστορικό ΑΕΕ και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και Β<sub>12</sub><sup>51</sup> (πίν. 3), ενώ στη μελέτη των Wang et al δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση για το ΦΟ.<sup>62</sup> Απουσία συσχέτισης μεταξύ ΦΟ ερυθρών και αθροιστικής επίπτωσης άνοιας και γνωσιακής δυσλειτουργίας φάνηκε και σε δείγμα 1.779 Αμερικανών μεξικανικής καταγωγής, ηλικίας 60-101 ετών, της προοπτικής μελέτης Sacramento Area Latino Study on Aging με χρόνο παρακολούθησης 4,5 έτη.<sup>63</sup>

Οι προοπτικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση των επιπέδων βιταμινών Β στο αίμα με τις γνωσιακές λειτουργίες έδωσαν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η μελέτη των Kado et al, σε δείγμα 499 μη ανοϊκών Αμερικανών ηλικιωμένων, έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα ΦΟ, αλλά όχι Β<sub>6</sub> ή Β<sub>12</sub>, σχετίζονται, ακόμα και μετά από στατιστικό έλεγχο για τις λοιπές βιταμίνες Β και την ομοκυστεΐνη, με αυξημένο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης<sup>56</sup> (πίν. 3). Η ανάλυση των Tucker et al σε δείγμα 312 Αμερικανών ανδρών, ηλικίας 50-80 ετών, της προοπτικής μελέτης Veterans Affairs Normative Aging Study και χρόνο παρακολούθησης 3

έτη, διαπίστωσε ότι το υψηλό ΦΟ, εν μέρει η υψηλή Β<sub>6</sub> πλάσματος αλλά όχι η Β<sub>12</sub>, παρέμειναν προστατευτικά μετά από έλεγχο για τις αντίστοιχες υπόλοιπες βιταμίνες έναντι έκπτωσης στην κατασκευαστική ικανότητα αλλά όχι έναντι έκπτωσης στην επίδοση στο Mini-Mental State Examination (MMSE).<sup>53</sup> Ωστόσο, άλλες προοπτικές μελέτες, όπως αυτή των Mooijjaart et al σε δείγμα 599 πολύ ηλικιωμένων Ολλανδών και εκείνη των Teunissen et al σε δείγμα 144 Ολλανδών ηλικίας 30–80 ετών με χρόνο παρακολούθησης 2,3 έτη, οι οποίες αξιολόγησαν ενδελεχώς τις γνωσιακές λειτουργίες, δεν κατάφεραν να αναδείξουν τις υποτιθέμενες συσχετίσεις μεταξύ βιταμινών Β πλάσματος και γνωσιακής έκπτωσης<sup>54,57</sup> (πίν. 3). Στη μελέτη, μάλιστα, των Mooijjaart et al φάνηκε επιβλαβής δράση των αυξημένων επιπέδων ΦΟ.

Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ πρόσληψης βιταμινών Β και άνοιας, ΝΑ και γνωσιακών λειτουργιών. Τόσο η μελέτη των Corrada et al σε δείγμα 579 μη ανοϊκών Αμερικανών ηλικιωμένων της Baltimore Longitudinal Study of Aging (μέση παρακολούθηση 9,3 έτη), όσο και η μελέτη των Luchsinger et al σε δείγμα 965 μη ανοϊκών Αμερικανών ηλικίας >65 ετών, κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα: χαμηλότερη συνολική πρόσληψη ΦΟ, αλλά όχι Β<sub>6</sub> και Β<sub>12</sub>, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΝΑ<sup>64,65</sup> (πίν. 3). Και στις δύο μελέτες πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος για τις βιταμίνες του συμπλέγματος Β, ενώ στη μελέτη των Luchsinger et al ο έλεγχος συμπεριλάμβανε το γονότυπο ΑΡΟΕ και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Αντίθετα, η μελέτη των Morris et al, σε δείγμα 1.041 ηλικιωμένων μη ανοϊκών Αμερικανών, έδειξε έλλειψη συσχέτισης μεταξύ συνολικής πρόσληψης Β<sub>6</sub>, Β<sub>12</sub>, ΦΟ και ΝΑ<sup>66</sup> (πίν. 3). Εξετάζοντας τις γνωσιακές λειτουργίες και τη γνωσιακή έκπτωση, η μελέτη των Tucker et al ανέδειξε θετική συσχέτιση της συνολικής διατροφικής πρόσληψης ΦΟ και της κατασκευαστικής ικανότητας, αλλά όχι του αποτελέσματος του MMSE, ανεξάρτητα από τις άλλες βιταμίνες Β.<sup>53</sup> Αναπάντεχα, η ανάλυση των Morris et al, σε μεγάλο δείγμα 3.718 Αμερικανών ηλικίας >65 ετών της προοπτικής μελέτης Chicago Health and Aging Project και με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 5,5 έτη, έδειξε συσχέτιση της υψηλής πρόσληψης ΦΟ από την τροφή ή από συμπληρώματα με επιτάχυνση της γνωσιακής έκπτωσης.<sup>67</sup>

Συνοψίζοντας, οι περισσότερες προοπτικές μελέτες φαίνεται να στηρίζουν συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης με την άνοια. Πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς αποτελούν ο αυξημένος αγγειακός κίνδυνος της υπερομοκυστεΐναιμίας, αλλά και το γεγονός ότι η ομοκυστεΐνη έχει δυναμική νευροτοξική δράση με διάφορους τρόπους.<sup>68</sup> Οι διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί μπορεί βέβαια να μην είναι αμοιβαία εξαιρετέοι. Σχετικά με τον αγγειακό κίνδυνο, ορισμένοι

υποστηρίζουν ότι η υπερομοκυστεΐναιμία δεν συνδέεται αιτιολογικά με την αθηρωμάτωση αλλά αντανακλά υποκλινική νόσο.<sup>47</sup> Αυτό μπορεί να επεκταθεί, παρά το προοπτικό των συσχετίσεων, και στη ΝΑ, καθώς και αυτή αντανακλά πιθανότατα μακροχρόνιες παθογενετικές διαδικασίες. Σημειώνεται πως αν και η ομοκυστεΐνη είναι ευαίσθητος δείκτης ανεπάρκειας Β<sub>12</sub> ή ΦΟ, δεν είναι τόσο ειδικός. Οι προοπτικές μελέτες συσχέτισης της Β<sub>12</sub> πλάσματος με την άνοια ήταν αρνητικές, ενώ τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το ΦΟ ήταν μοιρασμένα μεταξύ επιβλαβούς δράσης των χαμηλών επιπέδων<sup>51</sup> και μη σημαντικότητας.<sup>62,63</sup> Στις προοπτικές μελέτες που εξέτασαν τα επίπεδα των βιταμινών Β σε σχέση με τις γνωσιακές λειτουργίες ή την ατροφία, συσχετίσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα για το ΦΟ, αν και στη μελέτη των Mooijjaart et al η συσχέτιση ήταν προς την κατεύθυνση της επιβλαβούς δράσης των υψηλότερων επιπέδων ΦΟ.<sup>53,56,57,69</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συσχέτιση για το ΦΟ παρέμεινε σημαντική και μετά από έλεγχο για την ομοκυστεΐνη.

Τα παραπάνω δεδομένα, περισσότερο καταληκτικά για την ομοκυστεΐνη, αλλά και τα δεδομένα για τη συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με αγγειακά νοσήματα,<sup>47,49,61</sup> σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η υπερομοκυστεΐναιμία αποτελεί τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου, αποτέλεσαν κίνητρο για τη διεξαγωγή αντίστοιχων κλινικών δοκιμών δευτερογενούς και πρωτογενούς πρόληψης. Σ' ό,τι αφορά στο ΑΕΕ, κάποιες μελέτες δευτερογενούς πρόληψης αποδεικνύουν όφελος χορήγησης συμπληρωμάτων.<sup>70</sup> Από τις μελέτες που εξέτασαν τη βιταμινοθεραπεία σε σχέση με τις γνωσιακές λειτουργίες προκύπτουν και πάλι αντικρουόμενα συμπεράσματα. Μελέτη δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με αγγειακή νόσο, η οποία αριθμούσε 185 συμμετέχοντες και περιελάμβανε ένα έτος παρακολούθησης,<sup>71</sup> δεν κατάφερε να τεκμηριώσει όφελος της βιταμινοθεραπείας στις γνωσιακές λειτουργίες. Το ίδιο συνέβη και με μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, δηλαδή μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς ηλικιωμένους. Πιο συγκεκριμένα, αρνητικά αποτελέσματα είχαν οι μελέτες των Lewerin et al σε δείγμα 209 Σουηδών με χρόνο παρακολούθησης 4 μήνες, των Eussen et al σε δείγμα 195 Ολλανδών με χρόνο παρακολούθησης 6 μήνες και του McMahon σε δείγμα 276 Νεοζηλανδών με χρόνο παρακολούθησης 2 έτη.<sup>72–74</sup> Ενθαρρυντικά ήταν, ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης των Durga et al σε 818 Ολλανδούς με χρόνο παρακολούθησης 3 έτη, όπου φάνηκε ότι η μονοθεραπεία με ΦΟ σχετίζεται με καλύτερες επιδόσεις σε δοκιμασίες γνωσιακών λειτουργιών.<sup>75</sup> Ωστόσο, αυτό δεν επαρκεί για σχετικές διατροφικές και ιατρικές συστάσεις και έτσι αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματα και άλλων κλινικών δοκιμών που ήδη διεξάγονται (VITATOPS, VITACOG, COBALZ, VITAL, FAVORIT).<sup>47,68</sup>

## 4. ΜΑΚΡΟΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

### 4.1. Λιπίδια

Τα ψάρια είναι μια από τις κυριότερες πηγές ω-3 PUFA, ωστόσο περιέχουν και άλλα συστατικά με πιθανή βιολογική δράση, ενώ ταυτόχρονα βιολογική δράση είναι δυνατόν να παρουσιάζουν και άλλα λιπίδια που δεν ανευρίσκονται στα ψάρια. Τεκμηριωμένες βιολογικές σχέσεις μεταξύ λιπιδίων και λειτουργίας του ΚΝΣ προσέδωσαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη διερεύνηση της επίδρασης διατροφικών λιπιδίων στον κίνδυνο για άνοια και στην έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών. Είναι γνωστή η σχέση διατροφικών λιπιδίων και χοληστερόλης πλάσματος με τα αγγειακά νοσήματα. Ταυτόχρονα, έχει δειχθεί ότι υψηλή πρόσληψη λιπιδίων μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό οξειδωτικό δυναμικό, το οποίο έχει συσχετιστεί με τη ΝΑ, ενώ υψηλή στάθμη χοληστερόλης πιθανόν αυξάνει την εναπόθεση β-αμυλοειδούς στο ΚΝΣ.<sup>4,29,30</sup> Πέραν αυτών, τα λιπίδια ενέχονται στη ρευστότητα των μεμβρανών, τη σύνθεση και τη λειτουργία νευροδιαβιβαστών, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, αλλά και τη διαδικασία της γήρανσης.<sup>76</sup> Τη σημαντικότερη ίσως ένδειξη πιθανής σχέσης διατροφικών λιπιδίων και άνοιας αποτελεί το γεγονός ότι ο ε4 πολυμορφισμός μιας πρωτεΐνης-μεταφορέα χοληστερόλης στο ΚΝΣ, της ΑΡΟΕ, συνδέεται τόσο με τη σποραδική ΝΑ όσο και με υψηλά επίπεδα LDL και ολικής χοληστερόλης, αλλά και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.<sup>29</sup>

Σε ανάλυση δείγματος 5.386 Ολλανδών ηλικιωμένων (Rotterdam Study) με σχετικά βραχύ χρόνο παρακολούθησης, η πρόσληψη ολικών λιπιδίων σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για άνοια και ΑΑ.<sup>17</sup> Στατιστικά σημαντική ήταν και η γραμμική τάση για τη συσχέτιση μεγαλύτερης πρόσληψης κορεσμένων λιπιδίων με τον κίνδυνο για ΑΑ. Μεταγενέστερη ανάλυση, ωστόσο, σε δείγμα 5.395 Ολλανδών ηλικιωμένων της ίδιας προοπτικής μελέτης έδειξε ότι η πρόσληψη χοληστερόλης και των διαφόρων τύπων λιπιδίων και λιπαρών οξέων δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο για άνοια, ΝΑ και ΑΑ<sup>77</sup> (πίν. 4). Σε ανάλυση των Morris et al, η μεγαλύτερη πρόσληψη ω-3 PUFA συνολικά και του δοκοσαεξαενοϊκού οξέος (docosahexaenoic acid, DHA) συγκεκριμένα, αλλά όχι του εικοσαπενταενοϊκού οξέος (eicosapentaenoic acid, EPA), συνδέθηκε με μικρότερο κίνδυνο ΝΑ, ενώ πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το γονότυπο ΑΡΟΕ και την ύπαρξη ιστορικού καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>78</sup> (πίν. 4). Η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ, ενώ η πρόσληψη φυτικών λιπιδίων να προστατεύει από τη ΝΑ. Ο υψηλός λόγος προσλαμβανόμενων πολυακόρεστων προς κορεσμένα λιπίδια φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο ΝΑ σε σημαντικό βαθμό. Στατιστικός έλεγχος για πιθανούς

συγχυτικούς παράγοντες έγινε τόσο ως προς το γονότυπο ΑΡΟΕ όσο και ως προς τα υπόλοιπα προσλαμβανόμενα λιπίδια. Η προσθήκη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στα μοντέλα δεν άλλαξε τα αποτελέσματα.<sup>79</sup> Η μελέτη των Barberger-Gateau et al σε μεγάλο δείγμα Γάλλων ηλικιωμένων ανέδειξε σημαντική επιζήμια δράση των πλούσιων σε ω-6 PUFA ελαίων στον κίνδυνο για άνοια, στην περίπτωση που η πρόσληψή τους δεν εξισορροπείται από πρόσληψη ελαίων πλούσιων σε ω-3 PUFA, και μόνο στους φορείς του ΑΡΟΕ αλληλίου ε4, μετά από έλεγχο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.<sup>13</sup> Συμπερασματικά, οι περισσότερες αναλύσεις<sup>17,79</sup> έδειξαν αύξηση του κινδύνου για άνοια, ΝΑ ή έστω ΑΑ με την αυξημένη πρόσληψη φερόμενων ως αγγειακά επιβλαβών λιπιδίων (ολικών, κορεσμένων και trans λιπιδίων). Ωστόσο, η θέση αυτή αμφισβητείται από τη μελέτη των Engelhart et al. Καμιά μελέτη δεν κατάφερε να αναδείξει σημαντική επιβλαβή δράση της προσλαμβανόμενης χοληστερόλης. Μόνο σε μια μελέτη<sup>78,79</sup> διαπιστώθηκε προστατευτική δράση των φυτικών λιπιδίων, των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (monounsaturated fatty acids, MUFA), των ω-3 PUFA και του DHA, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες, οι οποίες δεν τεκμηρίωσαν προστατευτική δράση. Από τις μελέτες που εστίασαν στην πρόσληψη ω-6 PUFA, τα αποτελέσματα ήταν ως επί το πλείστον μη σημαντικά, ενώ σε μία μελέτη βρέθηκε, συνοπλογοίζοντας την πρόσληψη ω-3 και το γονότυπο ΑΡΟΕ, επιζήμια δράση.<sup>13,77,79</sup> Στις περισσότερες μελέτες που ανέλυσαν και το ρόλο του ΑΡΟΕ αλληλίου ε4, φάνηκε ότι η παρουσία του ενισχύει τον επιβλαβή ρόλο των κορεσμένων λιπιδίων και τον προστατευτικό ρόλο των ω-3 PUFA.<sup>13,78,79</sup> Μια μελέτη, τέλος, έδειξε ισχυρότερη προστατευτική δράση των ω-3 PUFA και ω-6 PUFA, αντίστοιχα, στις γυναίκες.<sup>78</sup>

Όσον αφορά στις μελέτες με εξαρτημένη μεταβλητή τις γνωσιακές λειτουργίες και την ελαφρά γνωσιακή έκπτωση, μελέτη σε δείγμα ηλικιωμένων Ολλανδών ανδρών<sup>20</sup> έδειξε συσχέτιση της γνωσιακής δυσλειτουργίας, αλλά όχι της γνωσιακής έκπτωσης, με την υψηλή πρόσληψη των ω-6 PUFA λινολεϊκού οξέος, μετά από έλεγχο για το κάπνισμα. Μεταγενέστερη ανάλυση σε επίσης μικρό δείγμα ηλικιωμένων ανδρών της Zutphen Elderly Study<sup>80</sup> (πίν. 4) οδήγησε στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτερη, αλλά όχι υπερβολική, πρόσληψη EPA και DHA σχετίζεται με μειωμένη γνωσιακή έκπτωση. Στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριελήφθησαν το κάπνισμα και τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Η ανάλυση των Morris et al, σε δείγμα 2.560 Αμερικανών ηλικιωμένων ελεύθερων από διαβήτη, ΑΕΕ και έμφραγμα κατά την έναρξη της παρακολούθησης, έδειξε, μετά από έλεγχο για καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και άλλα λιπίδια, ότι η πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων σχετίζεται με αυξημένη γνωσιακή έκπτωση<sup>81</sup> (πίν. 4). Η μελέτη των

Solfrizzi et al σε μικρό δείγμα ηλικιωμένων Ιταλών χωρίς άνοια ή άλλο νευρολογικό νόσημα έδειξε ότι υψηλή πρόσληψη MUFA και PUFA συνδέεται με καλύτερες επιδόσεις στο MMSE. Στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες δεν συμπεριελήφθησαν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, εκτός από το δείκτη μάζας σώματος (body mass index)<sup>82</sup> (πίν. 4). Στον ίδιο πληθυσμό, άλλη ανάλυση έδειξε ότι η πρόσληψη MUFA, PUFA, κορεσμένων λιπαρών οξέων (saturated fatty acids, SFA), αλλά και οι λόγοι των προσλαμβανόμενων PUFA/MUFA, MUFA/SFA και ακόρεστων λιπαρών οξέων (unsaturated fatty acids, UFA/SFA), δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο ελαφράς γνωσιακής έκπτωσης. Στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριελήφθησαν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και λήψη φαρμακευτικής αγωγής, όπως η αντιυπερλιπιδαιμική<sup>83</sup> (πίν. 4). Συνοψίζοντας τις μελέτες διατροφικής πρόσληψης, με εξαρτημένη μεταβλητή τις γνωσιακές λειτουργίες, συμπεραίνεται ότι τα αποτελέσματα είναι μέχρι σήμερα αντικρουόμενα ή ανεπαρκή. Η πρόσληψη των SFA θα μπορούσε να είναι επιζήμια.<sup>81</sup> Η πρόσληψη MUFA φάνηκε να συνδέεται με καλύτερες επιδόσεις στο MMSE,<sup>82</sup> χωρίς όμως να προστατεύει από την ελαφρά γνωσιακή έκπτωση,<sup>83</sup> ενώ τα ω-3 PUFA είχαν ευεργετική επίδραση σε μία από τις δύο μελέτες.<sup>17,80</sup> Η συνολική πρόσληψη PUFA, τέλος, φάνηκε να προστατεύει από τη γνωσιακή δυσλειτουργία αλλά όχι από την ελαφρά γνωσιακή έκπτωση<sup>82,83</sup> και η πρόσληψη του ω-6 PUFA λινολεϊκού οξέος ήταν επιζήμια στη μοναδική ανάλυση η οποία την εξέτασε.<sup>20</sup>

Σε πολλές μελέτες διερευνήθηκε η σχέση χοληστερόλης και ω-3 και ω-6 PUFA πλάσματος με την άνοια και τις γνωσιακές λειτουργίες. Υψηλή στάθμη συγκεκριμένων ω-3 PUFA (DHA και EPA) σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο για άνοια ή γνωσιακή έκπτωση.<sup>84</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το εύρημα ότι κάποια ω-6 PUFA (παλμιτικό και αραχιδονικό οξύ) σχετίστηκαν με αυξημένο και κάποια (λινολεϊκό) με μειωμένο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης.<sup>84</sup> Σε ό,τι αφορά στη χοληστερόλη, αρκετές προοπτικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στη μέση ηλικία συνιστούν παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση, NA και άνοια, ωστόσο άλλες δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ επιπέδων χοληστερόλης στην τρίτη, αλλά και στη μέση ηλικία, και κινδύνου για άνοια και NA. Αντίθετα, υπήρξε μελέτη που ανέδειξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ υψηλών τιμών χοληστερόλης στην τρίτη ηλικία και μειωμένου κινδύνου για άνοια.<sup>4,85,86</sup>

Η σχέση λιπιδίων-άνοιας έχει διερευνηθεί και μέσω της εξέτασης της σχέσης στατινών-άνοιας. Και πάλι, ενώ σημαντικές μελέτες τεκμηρίωσαν συσχέτιση της λήψης στατινών με τη μείωση του κινδύνου NA και άνοιας, άλλες δεν ανέδειξαν τέτοια σχέση. Πιθανή προστατευτική δράση

των στατινών ίσως δεν οφείλεται στη μείωση της ολικής χοληστερόλης αλλά στην αύξηση της HDL χοληστερόλης ή σε άλλες «πλειοτροπικές» ενέργειες.<sup>29,85,86</sup>

## 4.2. Οινόπνευμα

Παραπάνω αναφέρθηκαν οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του κρασιού και άλλων οινοπνευματωδών ποτών στον κίνδυνο άνοιας, ωστόσο πιο εκτενής είναι η βιβλιογραφία που ασχολείται με τη σχέση των αλκοολούχων ποτών, συνολικά, με τα ανοϊκά σύνδρομα. Στην περίπτωση αυτή, η βιολογική υπόθεση αφορά στην αιθυλική αλκοόλη ή –κατά την κοινή ονομασία– οινόπνευμα, τον κοινό δηλαδή παρονομαστή των αλκοολούχων ποτών. Είναι ευρύτερα γνωστό ότι η κατάχρηση οινοπνεύματος έχει τοξική επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό και στο νευρικό του σύστημα. Αντίθετα, η μικρή έως μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος φαίνεται να προστατεύει από το ισχαιμικό ΑΕΕ.<sup>87</sup>

Παρακάτω παρουσιάζονται οι σημαντικότερες και περισσότερο ενδεικτικές προοπτικές μελέτες, οι οποίες εξετάζουν τις σχέσεις μεταξύ πρόσληψης οινοπνεύματος και ανοϊκών καταστάσεων. Σε ανάλυση των Mukamal et al φάνηκε ότι η κατανάλωση 1–6 ποτών εβδομαδιαίως μειώνει τον κίνδυνο για άνοια, NA, αλλά όχι AA, σε σχέση με τη μηδενική κατανάλωση. Στο χρησιμοποιούμενο στατιστικό μοντέλο συμπεριλήφθηκε ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας και ο γονότυπος APOE καθώς επίσης και αρκετοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου<sup>27</sup> (πίν. 5). Οι Ruitenberg et al, εξετάζοντας δείγμα 5.395 μη ανοϊκών Ολλανδών ηλικίας >55 ετών με μέσο χρόνο παρακολούθησης επίσης 6 έτη, διαπίστωσαν ότι η μικρή έως μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος (1–3 ποτά/ημέρα) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και AA, αλλά όχι NA, σε σχέση με τη μη κατανάλωση<sup>25</sup> (πίν. 5). Στο στατιστικό μοντέλο συμπεριλήφθησαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και αρκετοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου.

Αρκετές άλλες προοπτικές μελέτες όμως δεν κατάφεραν να αναδείξουν προστατευτική σχέση του οινοπνεύματος με τον κίνδυνο για άνοια. Η μελέτη των Anttila et al, σε δείγμα 1.018 ηλικιωμένων Φινλανδών, με χρόνο παρακολούθησης 23 έτη κατά μέσο όρο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο η συχνή κατανάλωση αλκοόλης όσο και η αποχή από αυτή σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για MCI συγκριτικά με τη σπάνια κατανάλωση, αλλά η δεύτερη αυτή σχέση καθίσταται μη σημαντική με την προσθήκη του γονότυπου APOE στο στατιστικό μοντέλο. Η σχέση της κατανάλωσης οινοπνεύματος με τον κίνδυνο για άνοια χαρακτηρίζεται από αλληλεπίδραση του οινοπνεύματος με το γονότυπο APOE. Στους μη φορείς του APOE αλληλίου ε4 η κατανάλωση οινοπνεύματος δεν επηρέασε τον κίνδυνο για άνοια, ενώ

στους φορείς παρατηρήθηκε γραμμική σχέση και αύξηση του κινδύνου με αυξανόμενη κατανάλωση οιοπνεύματος<sup>88</sup> (πίν. 5). Η μελέτη των Lindsay et al έδειξε απουσία στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και NA.<sup>23</sup> Η ανάλυση δείγματος 980 Αμερικανών κατέδειξε επίσης έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση οιοπνεύματος και στον κίνδυνο για άνοια, NA ή άνοια συσχετιζόμενη με AEE.<sup>22</sup>

Από αρκετές προοπτικές μελέτες έχει εξεταστεί και η σχέση της συνολικής κατανάλωσης οιοπνεύματος με τις γνωσιακές λειτουργίες. Η ανάλυση των Elias et al σε δείγμα 1.786 Αμερικανών ηλικιωμένων κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτερη κατανάλωση οιοπνεύματος συνδέεται με καλύτερες συνολικές επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας μόνο στις γυναίκες<sup>89</sup> (πίν. 5). Σε δείγμα περίπου 10.000 ηλικιωμένων Αμερικανίδων γυναικών, η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος συνδεόταν, σε σχέση με τη μη κατανάλωση, με καλύτερες επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας και με μικρότερο κίνδυνο γνωσιακής έκπτωσης. Πολλοί πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και ο γονότυπος APOE, συμπεριελήφθησαν στο στατιστικό μοντέλο<sup>26</sup> (πίν. 5). Επίσης, η μελέτη δείγματος 1.098 μη ανοϊκών Αμερικανών ηλικιωμένων έδειξε ότι η μικρή και η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος σχετίζεται, σε σχέση με τη μη κατανάλωση, με μικρότερου βαθμού γνωσιακή έκπτωση. Οι προστατευτικές αυτές σχέσεις ήταν εντονότερες στις γυναίκες, αλλά υπαρκτές και στους άνδρες<sup>90</sup> (πίν. 5). Στη βιβλιογραφία, ωστόσο, συναντώνται μελέτες, με μικρότερα δείγματα και χρόνους παρακολούθησης, οι οποίες δεν πέτυχαν να αναδείξουν τη σχέση μέτριας κατανάλωσης οιοπνεύματος και καλύτερων επιδόσεων στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας. Στη μελέτη των Launer et al, σε δείγμα 333 ηλικιωμένων Ολλανδών ανδρών, η πρόσληψη οιοπνεύματος δεν συσχετίστηκε με τη γνωσιακή έκπτωση<sup>91</sup> (πίν. 5).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοπτική ανάλυση των Mukamal et al σε δείγμα 3.660 Αμερικανών ηλικίας >65 ετών και χωρίς αγγειακή νόσο του ΚΝΣ, με 2–5 έτη παρακολούθησης (Cardiovascular Health Study), όπου διαπιστώθηκε ότι η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος προστατεύει από την εμφάνιση αγγειακής παθολογίας, όπως ανωμαλιών λευκής ουσίας και εμφράκτων, αλλά ταυτόχρονα ότι υφίσταται δοσοεξαρτώμενη γραμμική σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και εγκεφαλικής ατροφίας.<sup>92</sup> Στον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριελήφθησαν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, ενώ τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα σε ξεχωριστές αναλύσεις για άνδρες και γυναίκες και για φέροντες και μη φέροντες το APOE αλληλίο ε4.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα, η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος –συγκριτικά με την αποχή– φαίνεται σε πολλές αναλύσεις να έχει προστατευτική δράση στον κίνδυνο για άνοια, NA, AA και ελαφρά γνωσιακή έκπτωση.<sup>25,27,88</sup> Ωστόσο, πολλές αναλύσεις με συγκρίσιμη μεθοδολογική αρτιότητα δεν κατάφεραν να τεκμηριώσουν την προστατευτική δράση και έτσι αυτή δεν μπορεί να εκλαμβάνεται ως δεδομένη.<sup>22,23,88</sup> Στις ξεχωριστές, κατά φύλο, αναλύσεις φάνηκε να υπάρχει σύγκλιση στο γεγονός ότι η προστατευτική σχέση είναι συνολικά εντονότερη στις γυναίκες.<sup>25,27,88</sup> Τέλος, σε ό,τι αφορά στις διαστρωματωμένες αναλύσεις με βάση το γονότυπο APOE, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, επειδή η προστατευτική σχέση μέτριας κατανάλωσης οιοπνεύματος-άνοιας είτε εμφανίζεται μη σημαντική τόσο στους φορείς του APOE αλληλίου ε4 όσο και στους μη φορείς,<sup>22,23</sup> είτε εμφανίζεται σημαντικά προστατευτική μόνο στους φορείς,<sup>25</sup> μόνο στους μη φορείς<sup>27</sup> ή ακόμη μη σημαντική στους μη φορείς και επιβλαβής στους φορείς.<sup>88</sup> Μεγαλύτερη συμφωνία παρατηρείται μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών που ασχολήθηκαν με τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και γνωσιακών λειτουργιών. Οι περισσότερες και οι μεθοδολογικά αρτιότερες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος σχετίζεται με καλύτερες επιδόσεις στις δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργίας ή με μικρότερου βαθμού γνωσιακή έκπτωση. Επίσης, βρέθηκε εντονότερα προστατευτική σχέση στις γυναίκες. Σ' ό,τι αφορά στο γονότυπο APOE, η μελέτη των Stampfer et al έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά ως προς την εξαρτημένη μεταβλητή μεταξύ φορέων του APOE αλληλίου ε4 που καταναλώνουν μέτρια ποσότητα οιοπνεύματος και μη φορέων, ενώ τα αποτελέσματα και άλλων μελετών ήταν αντικρουόμενα.<sup>26</sup>

Η πιθανή προστατευτική δράση της μέτριας κατανάλωσης οιοπνεύματος μπορεί να αντανakλά ένα γενικότερα ισορροπημένο τρόπο ζωής<sup>88</sup> και να εμφανίζεται στατιστικά σημαντική λόγω συγχυτικών παραγόντων που δεν έχουν ελεγχθεί ή να οφείλεται σε έναν ή περισσότερους βιολογικούς μηχανισμούς. Υποψήφιους μηχανισμούς συνιστούν (α) η μείωση από το οινόπνευμα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου μέσω των γνωστών δράσεων του οιοπνεύματος στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην πηκτικότητα, στο βιοχημικό μονοπάτι της φλεγμονής, στην αθηρωμάτωση, και στο μεταβολισμό της γλυκόζης.<sup>21</sup> Υπέρ της υπόθεσης αυτής συνηγορεί το εύρημα ότι η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος περιορίζει τα αγγειακά ευρήματα αλλά όχι την ατροφία,<sup>92</sup> ωστόσο σε πολλές αναλύσεις που κατέδειξαν την προστατευτική σχέση είχε πραγματοποιηθεί έλεγχος για τους βασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, ολική χοληστερόλη, HDL, δείκτης μάζας σώματος κ.λπ.), (β) η μεσολαβούμενη από το αλκοόλ

αύξηση της ακετυλοχολίνης στον ιππόκαμπο,<sup>25</sup> αν και αυτή μπορεί να είναι δευτεροπαθής, (γ) η βελτίωση της ψυχολογικής και της συναισθηματικής κατάστασης του ατόμου λόγω της μέτριας, «κοινωνικής» κατανάλωσης οινόπνευματος, βελτίωση που μπορεί να επιφέρει ευεργετικές βιολογικές και νευροχημικές αλλαγές (αύξηση ακετυλοχολίνης, μείωση γλυκοκορτικοειδών).<sup>27</sup> Ανεξάρτητα από το μηχανισμό, ο κίνδυνος πτώσεων και κατάχρησης δεν επιτρέπει συστάσεις έναρξης της κατανάλωσης οινόπνευματος, αλλά σε όσους ήδη πίνουν μπορεί να συστηθεί η μικρή έως μέτρια κατανάλωση.<sup>29</sup>

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα των πολυάριθμων επιδημιολογικών αναλύσεων που εξέτασαν τη σχέση της διατροφής με την άνοια, είναι απαραίτητο να λαμβάνουμε υπόψη μας κάποιους περιορισμούς. Οι περιορισμοί αυτοί αφορούν στην πλειοψηφία των αναλύσεων και συνίστανται στα σφάλματα που γίνονται κατά τη μέτρηση των προσλαμβανόμενων διατροφικών συστατικών με όλες τις διαθέσιμες τεχνικές, αλλά και στο γεγονός ότι πολλές μελέτες, αν και προοπτικές, μετρούν την έκθεση σε μεγάλη ηλικία. Στην τρίτη ηλικία, παρουσιάζονται πολλές αλλαγές στη δίαιτα, τη λειτουργικότητα του εντέρου, το μεταβολισμό και τον τρόπο ζωής, οι οποίες πιθανόν να συγχέουν τις ευρεθείσες σχέσεις. Ακόμη, καθώς η ΝΑ ενδεχόμενα είναι το αποτέλεσμα μιας μακροχρόνιας παθοφυσιολογικής εξεργασίας, οι ηλικιωμένοι είναι πιθανό να έχουν ήδη εκτεθεί ανεπανόρθωτα σε επιβαρυντικούς παράγοντες, οπότε μια υπάρχουσα συσχέτιση μπορεί να μην αναδειχθεί ή μια παρέμβαση να μην τελεσφορήσει.

Επιπρόσθετα, υποκλινική άνοια μπορεί να επηρεάσει τη διατροφή αλλοιώνοντας τον αιτιολογικό χαρακτήρα μιας συσχέτισης. Οι μελέτες συσχέτισης μεμονωμένων διατροφικών συστατικών, άνοιας και γνωσιακών λειτουργιών προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με τον πιθανό μηχανισμό δράσης της διατροφής, αλλά πιθανότατα αγνοούν κρίσιμες αλληλεπιδράσεις. Αντίθετα, οι μελέτες συσχέτισης διατροφικών σχημάτων με την άνοια και τις γνωσιακές λειτουργίες προσπερνούν το σκόπελο των αλληλεπιδράσεων αλλά δεν δίνουν πληροφορίες για ενδεχόμενους μηχανισμούς. Είναι πιθανό σε ένα επωφελές διατροφικό σχήμα να περιλαμβάνονται και επιβλαβή συστατικά. Ένα ακόμη πρόβλημα των μελετών είναι η δυσκολία στη διάγνωση της άνοιας και, ακόμα περισσότερο, η δύσκολη διαφορική διάγνωση ανάμεσα στη ΝΑ και την ΑΑ, δεδομένου ότι αρκετά περιστατικά είναι μεικτής αιτιολογίας. Τέλος, τόσο οι προοπτικές μελέτες παρατήρησης (observational studies) όσο και οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomized

controlled trials) έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Οι προοπτικές μελέτες παρατήρησης έχουν μεγάλη ισχύ, καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας και μπορούν να ελέγξουν μεγάλο φάσμα παραγόντων, σχηματισμών έκθεσης και δόσεων, αλλά είναι δυνατόν να υπόκεινται στην επίδραση μη ελεγχόμενων συγχυτικών παραγόντων. Οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, αντίθετα, περιορίζονται από συγκεκριμένες δοσολογίες, δεν μπορούν να είναι διπλές-τυφλές στην περίπτωση της διατροφής και δύσκολα μπορούν να έχουν τη χρονική διάρκεια που απαιτείται, για πρακτικούς λόγους, αλλά και λόγω μεγάλου συστηματικού σφάλματος επιλογής (selection bias).

Συνοψίζοντας τις παρουσιαζόμενες εργασίες, μπορεί να λεχθεί ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, η μεγαλύτερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, ψαριών, ω-3 PUFA, MUFA, διατροφικών αντιοξειδωτικών, διατροφικών βιταμινών Β, ιδιαίτερα φυλλικού οξέος, η μέτρια πρόσληψη οινόπνευματος και κρασιού και η μικρότερη πρόσληψη ολικών, κορεσμένων και trans λιπιδίων φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα (πίν. 4). Παρόλο που οι σχέσεις αυτές εμφανίζονται συχνά σημαντικές στις προοπτικές μελέτες παρατήρησης, αρκετές φορές παρατηρείται έλλειψη συσχέτισης, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί και αντίστροφη συσχέτιση. Αν και διαφορετικά αποτελέσματα εμφανίζονται και σε εργασίες με παρόμοια μεθοδολογία, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η διαφορά στα αποτελέσματα πιθανόν να οφείλεται σε συνδυασμό διαφορών στη μεθοδολογία. Τέτοιες διαφορές αφορούν στο είδος και στη συχνότητα της διατροφικής εκτίμησης, το χρόνο έκθεσης, το χρόνο παρακολούθησης, τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες που ελέγχθηκαν, τη συχνότητα της εκτίμησης των γνωσιακών λειτουργιών, το είδος του πληθυσμού και την εκτίμηση ή όχι μη γραμμικών σχέσεων. Θα μπορεί κάποιος να υποθέσει ότι οι διατροφικές επιδράσεις είναι ασθενείς και ίσως γι' αυτόν το λόγο δεν μπορούν να αναδειχθούν εύκολα. Επιπρόσθετα, οι ανωτέρω σχέσεις δεν έχουν επιβεβαιωθεί με σαφήνεια από τις συγκριτικά λίγες δοκιμές, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να γίνουν συστάσεις για πρόσληψη συμπληρωμάτων ή τροφίμων, ειδικά για την πρόληψη της άνοιας.<sup>30</sup> Παρόλα αυτά, οι υπάρχουσες διατροφικές συστάσεις για τη μείωση του αγγειακού κινδύνου ενδέχεται να συντελούν και στη μείωση του κινδύνου άνοιας και ΝΑ, ενώ είναι αρκετά απίθανο να είναι επιζήμιες σε σχέση με την άνοια.

Καθότι δεν υπάρχει αποτελεσματική ή αιτιολογική θεραπεία της ΝΑ μέχρι σήμερα, η αναγνώριση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι τα διατροφικά συστατικά, αποτελεί έναν τρόπο αντιμετώπισης του ολοένα αυξανόμενου αριθμού περιστατικών άνοιας και των υποτύπων της. Νέες προοπτικές μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθη-

σης και επαρκή έλεγχο πιθανών συγγυτικών παραγόντων, κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις απαιτούνται για την αναπαραγωγή και τεκμηρίωση των παραπάνω ή και των νέων επιδημιολογικών σχέσεων. Ιδιαίτερη έμφαση είναι απαραίτητο να δοθεί στα διατροφικά σχήματα, καθώς τα

δεδομένα –μέχρι στιγμής– είναι λιγοστά και οι υποθέσεις ελκυστικές. Η αιτιολογία της ΝΑ είναι πιθανότατα πολυ-παραγοντική και φαίνεται ότι ο ρόλος της διατροφής δεν είναι αμελητέος.

## ABSTRACT

### Diet and dementia: The epidemiological approach

P. STATHOPOULOS,<sup>1</sup> A. KYROZIS,<sup>2</sup> T. PSALTOPOULOU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutrition Unit, Department of Hygiene and Epidemiology, <sup>2</sup>Neurology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(2):160–178*

As the population is aging, the cases of dementia and its most common cause, Alzheimer's disease (AD), are increasing, along with the associated public health burden. Preventive and therapeutic measures for dementia and AD are limited, justifying the increased scientific interest in the role of nutrition as a risk factor for dementia and AD. The goal of this review is to summarize the most important epidemiological evidence concerning the associations between dietary factors and dementia and to present the dominant biological theories that have been developed to explain the reported associations. Although the results of different studies are often contradictory, certain associations are frequently encountered. As far as food groups and dietary patterns are concerned, a higher intake of fruits, vegetables and fish, and moderate consumption of wine may be related to a lower incidence of dementia and AD, and adherence to the Mediterranean diet has been suggested to be protective against AD. As far as nutrients are concerned, a higher intake of antioxidants such as vitamin E, a higher intake of B-complex vitamins, especially folate, a higher intake of monounsaturated fatty acids and n-3 polyunsaturated fatty acids and moderate intake of alcohol may lower the risk of dementia and AD. In addition, a higher intake of total, trans-unsaturated and saturated fat has been associated with increased risk of dementia and AD. Despite the associations that emerged in observational studies, interventional primary and secondary prevention trials conducted to date (most notably with vitamin E and homocysteine-lowering B-complex vitamin therapy) have not confirmed the role of any nutritional factors. Conflicting data preclude the issue of dietary recommendations for the prevention of dementia and AD at this point. Additional prospective studies with sufficient follow-up time and control for confounding factors, as well as prevention trials and meta-analyses are needed to document the associations already observed or yet unobserved between dietary factors and dementia with the aim of contributing to the prevention of dementia and AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, Cognitive function, Dementia, Nutrition

## Βιβλιογραφία

1. SOLFRIZZI V, PANZA F, CAPURSO A. The role of diet in cognitive decline. *J Neural Transm* 2003, 110:95–110
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION AND TUFTS UNIVERSITY SCHOOL OF NUTRITION AND POLICY. Keep fit for life. Meeting the nutritional needs of older persons. Geneva, 2002
3. LARRIEU S, LETENNEUR L, HELMER C, DARTIGUES JF, BARBERGER-GATEAU P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004, 8:150–154
4. MORRIS MC. Diet and Alzheimer's disease: What the evidence shows. *Med Gen Med* 2004, 6:48
5. TRICHOPOULOU A, COSTACOU T, BAMIA C, TRICHOPOULOS D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348:2599–2608
6. JACQUES PF, TUCKER KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001, 73:1–2
7. FUNG TT, STAMPFER MJ, MANSON JE, REXRODE KM, WILLETT WC, HU FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004, 35:2014–2019
8. SCARMEAS N, STERN Y, TANG MX, MAYEUX R, LUCHSINGER JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006, 59:912–921
9. SCARMEAS N, STERN Y, MAYEUX R, LUCHSINGER JA. Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348:2599–2608



- an diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006, 63:1709–1717
10. HE FJ, NOWSON CA, MCGREGOR GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006, 367:320–326
  11. LIU S, MANSON JE, STAMPFER MJ, REXRODE KM, HU FB, RIMM EB ET AL. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. *JAMA* 2000, 284:1534–1540
  12. DAI Q, BORENSTEIN AR, WU Y, JACKSON JC, LARSON EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: The Kame Project. *Am J Med* 2006, 119:751–759
  13. BARBERGER-GATEAU P, RAFFAITIN C, LETENNEUR L, BERR C, TZOURIO C, DARTIGUES JF ET AL. Dietary patterns and risk of dementia: The three-city cohort study. *Neurology* 2007, 69:1921–1930
  14. KANG JH, ASCHERIO A, GRODSTEIN F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol* 2005, 57:713–720
  15. MORRIS MC, EVANS DA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, WILSON RS. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006, 67:1370–1376
  16. SKERRETT PJ, HENNEKENS CH. Consumption of fish and fish oils and decreased risk of stroke. *Prev Cardiol* 2003, 6:38–41
  17. KALMIJN S, LAUNER LJ, OTT A, WITTEMAN JC, HOFMAN A, BRETLEMER MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997, 42:776–782
  18. HUANG TL, ZANDI PP, TUCKER KL, FITZPATRICK AL, KULLER LH, FRIED LP ET AL. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon 4. *Neurology* 2005, 65:1409–1414
  19. MORRIS MC, EVANS DA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, WILSON RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005, 62:1849–1853
  20. KALMIJN S, FESKENS EJ, LAUNER LJ, KROMHOUT D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997, 145:33–41
  21. PINDER RM, SANDLER M. Alcohol, wine and mental health: Focus on dementia and stroke. *J Psychopharmacol* 2004, 18:449–456
  22. LUCHSINGER JA, TANG MX, SIDDIQUI M, SHEA S, MAYEUX R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004, 52:540–546
  23. LINDSAY J, LAURIN D, VERREAULT R, HEBERT R, HELLIWELL B, HILL GB ET AL. Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002, 156:445–453
  24. LEIBOVICI D, RITCHIE K, LEDESERT B, TOUCHON J. The effects of wine and tobacco consumption on cognitive performance in the elderly: A longitudinal study of relative risk. *Int J Epidemiol* 1999, 28:77–81
  25. RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, WITTEMAN JC, MEHTA KM, VAN DUIJN CM, HOFMAN A ET AL. Alcohol consumption and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Lancet* 2002, 359:281–286
  26. STAMPFER MJ, KANG JH, CHEN J, CHERRY R, GRODSTEIN F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005, 352:245–253
  27. MUKAMAL KJ, KULLER LH, FITZPATRICK AL, LONGSTRETH WT Jr, MITTLEMAN MA, SISCOVICK DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003, 289:1405–1413
  28. VAN GELDER BM, BUIJSSE B, TIJHUIS M, KALMIJN S, GIAMPAOLI S, NISSINEN A. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: The FINE study. *Eur J Clin Nutr* 2007, 61:226–232
  29. LUCHSINGER JA, MAYEUX R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, 3:579–587
  30. LUCHSINGER JA, NOBLE JM, SCARMEAS N. Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007, 7:366–372
  31. ESPOSITO E, ROTILIO D, DI MATTEO V, DI GIULIO C, CACCHIO M, ALGERI S. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 2002, 23:719–735
  32. FRANK B, GUPTA S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005, 17:269–286
  33. NUNOMURA A, CASTELLANI RJ, ZHU X, MOREIRA PI, PERRY G, SMITH MA. Involvement of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006, 65:631–641
  34. COMMENGES D, SCOTET V, RENAUD S, JACQMIN-GADDA H, BARBERGER-GATEAU P, DARTIGUES JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol* 2000, 16:357–363
  35. ENGELHART MJ, GEERLINGS MI, RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, WITTEMAN JC ET AL. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002, 287:3223–3229
  36. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, BENNETT DA, AGGARWAL N ET AL. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA* 2002, 287:3230–3237
  37. LAURIN D, MASAKI KH, FOLEY DJ, WHITE LR, LAUNER LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004, 159:959–967
  38. LAURIN D, FOLEY DJ, MASAKI KH, WHITE LR, LAUNER LJ. Vitamin E and C supplements and risk of dementia. *JAMA* 2002, 288:2266–2268
  39. ZANDI PP, ANTHONY JC, KHACHATURIAN AS, STONE SV, GUSTAFSON D, TSCHANZ JT. Reduced risk of Alzheimer's disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004, 61:82–88
  40. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, WILSON RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002, 59:1125–1132
  41. GRODSTEIN F, CHEN J, WILLETT WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003, 77:975–984
  42. PERRIG WJ, PERRIG P, STÄHELIN HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45:718–724
  43. MORRIS MC, EVANS DA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, WILSON RS, AGGARWAL NT ET AL. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005, 81:508–514
  44. SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, KLAUBER MR, SCHAFFER K, GRUNDMAN M ET AL. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997,

- 336:1216–1222
45. PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, FERRIS S ET AL. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005, 352:2379–2388
  46. MILLER ER 3rd, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D, RIEMERSMA RA, APPEL LJ, GUALLAR E. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005, 142:37–46
  47. McCADDON A. Homocysteine and cognition – a historical perspective. *J Alzheimers Dis* 2006, 9:361–380
  48. MORRIS MC, SCHNEIDER JA, TANGNEY CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis* 2006, 9:429–433
  49. DIAZ-ARRASTIA R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000, 57:1422–1427
  50. SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, JACQUES PF, ROSENBERG IH, D'AGOSTINO RB ET AL. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002, 346:476–483
  51. RAVAGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, MARTELLI M, SERVADEI L, BRUNETTI N ET AL. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:636–643
  52. LUCHSINGER JA, TANG MX, SHEA S, MILLER J, GREEN R, MAYEUX R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004, 62:1972–1976
  53. TUCKER KL, QIAO N, SCOTT T, ROSENBERG I, SPIRO A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: The Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:627–635
  54. TEUNISSEN CE, BLOM AH, VAN BOXTEL MP, BOSMA H, DE BRUIJN C, JOLLES J ET AL. Homocysteine: A marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J Nutr Health Aging* 2003, 7:153–159
  55. DUFOUIL C, ALPEROVITCH A, DUCROS V, TZOURIO C. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. *Ann Neurol* 2003, 53:214–221
  56. KADO DM, KARLAMANGLA AS, HUANG MH, TROEN A, ROWE JW, SELHUB J ET AL. Homocysteine versus the vitamins folate, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub> as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: McArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005, 118:161–167
  57. MOOIJAAART SP, GUSSEKLOO J, FRÖLICH M, JOLLES J, STOTT DJ, WESTENDORP RG ET AL. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: The Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:866–871
  58. DEN HEIJER T, VERMEER SE, VAN DIJK EJ, PRINS ND, KOUDSTAAL PJ, VAN DUIJN CM ET AL. Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:992–997
  59. VERMEER SE, VAN DIJK EJ, KOUDSTAAL PJ, OUDKERK M, HOFMAN A, CLARKE R ET AL. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002, 51:285–289
  60. LONGSTRETH WT JR, KATZ R, OLSON J, BERNICK C, CARR JJ, MALINOW MR ET AL. Plasma total homocysteine levels and cranial magnetic resonance imaging findings in elderly persons: The Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2004, 61:67–72
  61. BOTTIGLIERI T, DIAZ-ARRASTIA R. Hyperhomocysteinemia and cognitive function: More than just a casual link? *Am J Clin Nutr* 2005, 82:493–494
  62. WANG HX, WAHLIN A, BASUN H, FASTBOM J, WINBLAD B, FRATIGLIO-NI L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 56:1188–1194
  63. HAAN MN, MILLER JW, AIELLO AE, WHITMER RA, JAGUST WJ, MUNGAS DM ET AL. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: Results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:511–517
  64. CORRADA MM, KAWA CH, HALLFRISCH J, MULLER D, BROOKMEYER R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimers Dement* 2005, 1:11–18
  65. LUCHSINGER JA, TANG MX, MILLER J, GREEN R, MAYEUX R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007, 64:86–92
  66. MORRIS MC, EVANS DA, SCHNEIDER JA, TANGNEY CC, BIENIAS JL, AGGARWAL NT. Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006, 9:435–443
  67. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, HEBERT LE, SCHERR PA ET AL. Dietary folate and vitamin B<sub>12</sub> intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005, 62:641–664
  68. SESHADRI S. Elevated plasma homocysteine levels: Risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2006, 9:393–398
  69. SNOWDON DA, TULLY CL, SMITH CD, RILEY KP, MARKESBERY WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: Findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:993–998
  70. SPENCE JD. Homocysteine-lowering therapy: A role in stroke prevention? *Lancet Neurol* 2007, 6:830–838
  71. STOTT DJ, McINTOSH G, LOWE GD, RUMLEY A, McMAHON AD, LANGHORNE P ET AL. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005, 82:1320–1326
  72. LEWERIN C, MATOUSEK M, STEEN G, JOHANSSON B, STEEN B, NILSSON-EHLE H. Significant correlations of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid with movement and cognitive performance in elderly subjects but no improvement from short-term vitamin therapy: A placebo-controlled randomized study. *Am J Clin Nutr* 2005, 81:1155–1162
  73. EUSSEN SJ, DE GROOT LC, JOOSTEN LW, BLOO RJ, CLARKE R, UELAND PM ET AL. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:361–370
  74. McMAHON JA, GREEN TJ, SKEAFF CM, KNIGHT RG, MANN JI, WILLIAMS SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006, 354:2764–2772
  75. DURGA J, VAN BOXTEL MP, SCHOUTEN EG, KOK FJ, JOLLES J, KATAN MB ET AL. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2007, 369:208–216
  76. YEHUDA S, RABINOVITZ S, MOSTOFKY DI. Essential fatty acids

- and the brain: From infancy to aging. *Neurobiol Aging* 2005, 26(Suppl 1):98–102
77. ENGELHART MJ, GEERLINGS MI, RUITENBERG A, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, WITTEMAN JC ET AL. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002, 59:1915–1921
78. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, BENNETT DA, WILSON RS ET AL. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003, 60:940–946
79. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, BENNETT DA, AGGARWAL N ET AL. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003, 60:194–200
80. VAN GELDER BM, TIJHUIS M, KALMIJN S, KROMHOUT D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: The Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:1142–1147
81. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL, TANGNEY CC, WILSON RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004, 62:1573–1579
82. SOLFRIZZI V, COLACICCO AM, D'INTRONO A, CAPURSO C, TORRES F, RIZZO C. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: A 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006, 27:1694–1704
83. SOLFRIZZI V, COLACICCO AM, D'INTRONO A, CAPURSO C, DEL PARIGI A, CAPURSO SA ET AL. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol* 2006, 41:619–627
84. CONNOR WE, CONNOR SL. The importance of fish and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:929–930
85. CANEVARI L, CLARK JB. Alzheimer's disease and cholesterol: The fat connection. *Neurochem Res* 2007, 32:739–750
86. TAN ZS, SESHADRI S, BEISER A, WILSON PW, KIEL DP, TOCCO M ET AL. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003, 163:1053–1057
87. REYNOLDS K, LEWIS LB, NOLEN JDL, KINNEY GL, SATHYA B, HE J. Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003, 289:579–588
88. ANTTILA T, HELKALA EL, VIITANEN M, KAREHOLT I, FRATIGLIONI L, WINBLAD B ET AL. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: A prospective population based study. *Br Med J* 2004, 329:539
89. ELIAS PK, ELIAS MF, D'AGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, WOLF PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999, 150:580–589
90. GANGULI M, VANDER BILT J, SAXTON JA, SHEN C, DODGE HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: A longitudinal community study. *Neurology* 2005, 65:1210–1217
91. LAUNER LJ, FESKENS EJ, KALMIJN S, KROMHOUT D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996, 143:219–227
92. MUKAMAL KJ, LONGSTRETH WT Jr, MITTLEMAN MA, CRUM RM, SISCOVICK DS. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2001, 32:1939–1946

*Corresponding author:*

P. Stathopoulos, Nutrition Unit, Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 75 M. Asias street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: pstath@nut.uoa.gr

.....