

Pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteys kognitioon iäkkäillä henkilöillä

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Tommi Savolainen (toma@student.uef.fi)

Ohjaajat: Jenni Lehtisalo (FT tutkijatohtori), Alina Solomon (Apulaisprofessori)

Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen yksikkö, neurologian laitos

Päiväys: 19.04.2022

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

SAVOLAINEN, TOMMI.: Pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteys kognitioon iäkkäillä henkilöillä

Opinnäytetutkielma, 56 sivua, 0 liitettä

Tutkielman ohjaajat: FT tutkijatohtori Jenni Lehtisalo, Apulaisprofessori Alina Solomon

Huhtikuu 2022

Asiasanat: Ruokavalio, muistisairaus, kognitiiviset toiminnot, riskitekijät, suojaavat tekijät

Tiivistelmä

Useat tutkijaryhmät ovat arvioineet, että muistisairauksien esiintyvyys kasvaa voimakkaasti tulevana vuosikymmeninä. Muistisairauksien hoidon kustannukset ovat suuria ja muistisairaiden esiintyvyyden kasvaessa kustannukset tulevat kasvamaan voimakkaasti. Muistisairauksiin on olemassa oireita lieventäviä lääkkeitä, mutta muistisairautta merkittävästi hidastavaa tai ehkäisevää lääkehoitoa ei kuitenkaan ole vielä löydetty. Elämäntapoihin liittyvien tekijöiden on arvioitu aiheuttavan suuren osan muistisairauksien ilmaantuvuudesta ja viime vuosina onkin alkanut kertyä tietoa elintapojen merkitystä muistisairauksien ehkäisyssä. Tutkimustietoa välimeren ruokavaliomallin noudattamisen yhteydestä kognitiivisten toimintojen huonontumisen hidastumiseen on runsaasti, kun taas pohjoismaista ruokavaliomallia on alettu tutkimaan vasta lähivuosina.

Tämän tutkimustyön päätavoitteena oli arvioida, kuinka pohjoismainen ruokavaliomalli on yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn. Lisäksi arvioitiin, muuttaako elintapainterventioon osallistuminen pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamista ja onko muuttuvalla ruokavaliomallin noudattamisella yhteyttä kognitiiviseen toimintakykyyn. Tutkimuksessa keskityttiin muistisairauden suhteen kohonneen sairastumisriskin omaaviin iäkkäisiin henkilöihin.

Aineistona käytettiin FINGER (Finnish geriatric intervention to prevent cognitive impairment and disability)-tutkimuksessa kerättyä dataa (n = 1259). Tutkimushenkilöitä oli kuudelta alueelta: Helsingistä, Vantaalta, Kuopiosta, Oulusta, Seinäjoelta ja Turusta. Tutkimushenkilöt kutsuttiin aikaisempiin kansallisiin väestötutkimuksiin osallistuneista. Tutkimukseen valikoitumisen kriteereinä olivat 60-77-vuoden ikä ja CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia)-riskipisteytyksen pisteet 6 pistettä tai enemmän. Henkilöt satunnaistettiin 1:1 suhteella joko monitekijäiseen-interventioon kuuluvaan ryhmään tai kontrolliryhmään. Monitekijäiseen interventioon kuului ammattilaisten ohjaamaa ruokavalioneuvontaa, kognitiivisten toimintojen harjoittamista ja ohjattua säännöllistä liikuntaa, johon kuului voimaharjoittelua ja kestävyysliikuntaa.

Tutkimuksessa havaittiin alkutilanteen pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen olevan yhteydessä alkutilanteen parempiin kognitiivisiin toimintoihin ja kognitiivisten toimintojen parantumiseen kahden vuoden seuranta-aikana. Ruokavaliomallin muuttamisella ei kuitenkaan ollut selvää yhteyttä kognitiivisten toimintojen muutokseen. Havaitsimme myös, että FINGER-tutkimuksen interventio-ryhmään kuulumisen lisäsi pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamista, vaikka neuvonnan perusteena olivat yleiset ravitsemussuosittelut.

Pohjoismainen ruokavaliomallin noudattamisella vaikuttaisi olevan samankaltaisia yhteyksiä kognitiivisiin toimintoihin, kuin välimeren ruokavaliomallilla. Lisää tutkimuksia tarvitaan.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND

Faculty of Health Sciences

School of Medicine Medicine

SAVOLAINEN, TOMMI.: Pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteys kognitioon iäkkäillä henkilöillä

Thesis, 56 pages, 0 appendices

Tutors: PhD researcher Jenni Lehtisalo, Assistant Professor Alina Solomon

April 2022

Key words: Diet, memory disorder, cognitive functions, risk factors, protective factors

Abstract

Several groups of researchers have estimated that the incidence of memory disorders will rapidly increase in the coming decades. Treating memory disorders is costly and with the rapid increase of diagnosed patients in the future the costs will be massive. The symptoms of the memory disorders can be somewhat relieved with medication but no treatment for preventing its occurrence or significantly slowing its progress has been found. The incidence of memory disorders have been estimated to largely be affected by lifestyle factors and in recent years there has been a growing body of evidence about the importance of lifestyles in the prevention of memory disorders. There is plenty of research on the association between adherence to the Mediterranean diet and slower cognitive decline, but research into the Nordic diet has just begun in the last few years.

The main goal of this research was to assess how the Nordic diet index is associated with cognitive function. Additionally, we assessed whether participation in a multidomain intervention will change the adherence to the Nordic diet index. The study focused on older people with an increased risk of developing a memory disorder.

We used data collected in the FINGER (Finnish geriatric intervention to prevent cognitive impairment and disability)-study (n = 1259). There were subjects from six regions: Helsinki, Vantaa, Kuopio, Oulu, Seinäjoki and Turku. Subjects invited were participants from previous national population surveys. Eligibility criteria for the study were: age 60-77 years and CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) risk score of 6 points or greater. Subjects were randomized 1:1 to either to multi-intervention group or to control group. The multi-intervention included professionally guided dietary counseling, cognitive exercises and regular exercise that included strength training and also endurance training.

The study found that better baseline adherence to Nordic diet was associated with better baseline cognitive function and improvement in cognitive function after the two-year follow-up. However, the change in diet was not significantly associated with the change in cognitive function. We also found that belonging to the intervention group in the FINGER-study increased the adherence to the Nordic diet, even though the nutritional advice was based on Finnish nutritional recommendations. Adherence to the Nordic diet appears to have similar associations to cognitive functions just as what has been observed on the Mediterranean diet. More studies are needed.

Sisältö:

JOHDANTO.....	8
TAUSTA	9
Muistisairaudet ja dementia.....	9
Toteaminen/diagnostiikka	10
Riskitekijät/suojaavat tekijät	11
Kognition arviointi tutkimuksissa	12
Ruokavalio.....	13
Ruokavaliaindeksit	13
Ruokavalion mittaaminen tutkimuksissa.....	15
Ruokavalio ja kognitio	16
Ruokavaliomallien yhteys kognitioon.....	16
Ruokavalion ja kognition välisen yhteyden alkuperä.....	17
Ruokavaliointervention vaikutus kognitioon.....	19
TAVOITTEET	21
TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT	22
Asetelma	22
Interventioiden kuvaus	23
Ruokavaliaindeksi	24
Kognitiivinen testaus	25
Tilastolliset menetelmät.....	25
Mitä olen itse tehnyt ja mitä olen saanut valmiina?	25
TULOKSET	27
POHDINTA.....	34
Tulosten tarkastelu.....	34
Vahvuudet ja heikkoudet	39
Lopuksi	40

LUETTELO KÄYTETYISTÄ LYHENTEISTÄ

WHO	World Health Organisation
FINGER	Finnish geriatric intervention to prevent cognitive impairment and disability
Alzheimerin tauti	AT
NTB	Neuropsychological test battery
Kognitiiviset toiminnot	Muisti- ja ajattelutoiminnot, kognitio
BMI	Body mass index, painoindeksi
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
14-MEDAS	14-item Mediterranean Diet Adherence Screener
FFQ	Food Frequency Questionnaire
CERAD-TS	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Total Score
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea (Prevention with Mediterranean Diet)
preDIVA	The Prevention of Dementia by Intensive Vascular care
MAPT	The Multidomain Alzheimer Preventive Trial
MIND	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
DHA	Dokosaheksaenihappo

JOHDANTO

Etenevien muistisairauksien esiintyvyys kasvaa voimakkaasti, eikä niihin ole vielä löydetty parantavaa hoitoa. Muistisairauden etenemistä hidastavia lääkkeitä markkinoilla kuitenkin on. Muistisairauden puhkeamiseen voi mahdollisesti vaikuttaa elämäntapamuutoksilla.

Ruokavaliomalleista on enimmäkseen tutkittu välimeren ruokavaliota. Välimeren ruokavaliion on havaittu olevan yhteydessä kognitiivisten toimintojen hitaampaan huonontumiseen. Pohjoismaista ruokavaliota on alettu tutkimaan vasta viime vuosina. Pohjoismaisessa ruokavaliossa on monia piirteitä, joiden vuoksi sen terveydelliset hyödyt voivat mahdollisesti rinnastua välimeren ruokavaliioon. FINGER (Finnish geriatric intervention to prevent cognitive impairment and disability)-tutkimus oli ensimmäinen suurehkoilla tutkimusryhmillä toteutettu monitekijäiseen interventioon pohjautuva tutkimus ja jonka ruokavaliointerventio toteutettiin pohjoismaisten ravitsemussuosituksien pohjalta. FINGER-tutkimuksessa havaittiin, että monitekijäinen interventio hidastaa kognitiivisten toimintojen heikkenemistä iäkkäillä muistisairauden riskiryhmään kuuluvilla ihmisillä. Tutkimuksessa huomattiin myös, että Suomen virallisten ravitsemussuositusten mukainen ruokavalio oli yhteydessä parempiin kognitiivisiin toimintoihin.

Tämän syventävien opintojen opinnäytetyön aineistona on FINGER-tutkimuksen aineisto. Opinnäytetyön tavoitteena on tuoda lisäinformaatiota FINGER-tutkimuksesta ja että onko pohjoismaisella ruokavaliolla myös yhteyttä kognitiivisten toimintojen paranemiseen. On tärkeää selvittää, miten pohjoismainen ruokavaliomalli on yhteydessä kognitiivisiin toimintoihin, koska tämä olisi maantieteellisesti ja ruokakulttuurillisesti ajateltuna kansallisia ravitsemussuosituksia sopivampi vaihtoehto välimeren ruokavaliolle pohjoismaissa. Muistisairauksien määrä kasvaa nopeasti seuraavina vuosikymmeninä ja lisätieto keinoista ehkäistä kognitiivisten toimintojen heikentymistä maantieteellisesti eri alueilla parhaiten sopivilla tavoilla on tarpeen.

TAUSTA

Muistisairaudet ja dementia

Dementia on tällä hetkellä seitsemänneksi yleisin kuolinsyy. Maailmanlaajuisesti yli 55 miljoonaa ihmistä sairastaa dementiaa, ja uusia tapauksia diagnosoidaan vuosittain lähes 10 miljoonaa (1). Suomessa arvioidaan olevan yli 200 000 muistisairasta henkilöä ja määrä lisääntyy vuosittain noin 14 500 henkilöllä. Valtaosa sairastuneista on yli 80-vuotiaita, mutta myös työikäisillä on todettu eteneviä muistisairauksia (2). Alzheimerin tauti (AT) on yleisin muistisairauden aiheuttaja, ja se aiheuttaakin jopa 60–70 % tapauksista (1). Sen lisäksi, että muistisairauksilla on merkittäviä vaikutuksia sekä sairastuneiden, että heidän läheistensä elämään, ne ovat myös kansantaloudellinen ongelma. Alzheimer's Disease International arvioi vuonna 2015, että muistisairauksien kustannukset ovat maailmanlaajuisesti noin 820 miljardia dollaria (3).

Eteneviä muistisairauksia on löydetty useita. Alzheimerin taudin ohella yleisimpiä ovat aivoverenkiertohäiriön aiheuttama muistisairaus, otsa-ohimolohkorappeuma, Lewyn kappale-taudin muistisairaus, Parkinsonin taudin muistisairaus (4). Oirekuvaltaan nämä sairaudet eroavat toisistaan merkittävästi. Muistisairaudet alkavat lievillä kognitiivisten toimintojen (muisti- ja ajattelutoiminnot ja toiminnanohjaukseen liittyvät toiminnot) muutoksilla ja heikentymisellä, jotka eivät aluksi haittaa potilaan arkea (5). Muistisairauden oirekuva pahenee hiljalleen vuosien kuluessa dementiaksi (6). Dementialla tarkoitetaan laaja-alaista tiedonkäsittelyn heikentymää, jolloin henkilön itsenäinen selviytyminen on heikentynyt aivojen toimintahäiriön aiheuttaman tekijän vuoksi (7). Dementialla on usein moninainen oirekuva. Siihen voi liittyä muistihäiriöitä, sanojen muistamisen tai ymmärtämisen vaikeutta, opittujen taitojen, kuten napittamisen unohtamista, kasvojen tunnistamisen vaikeutta, muutoksia käytöksessä tai tunteiden ilmaisussa tai näiden kaikkien yhdistelmiä (8). Syynä dementialle voi olla muistisairauden lisäksi alkoholismi, tiamiinin tai niasiinin puutos, aivoinfarkti tai pään kohdistuneet iskut. Muistisairauksien oireet aiheutuvat aivojen eri alueiden hermoverkkojen solujen tai niiden välisten yhteyksien vauriosta (9).

Muistisairauksia omaavilla henkilöillä on huomattu olevan muutoksia tiettyjen elimistössä esiintyvien molekyylien pitoisuuksissa, joita kutsutaan merkkiaineiksi. Tutkijat ovat arvioineetkin, että elimistössä esiintyvien merkkiaineiden perusteella voitaisiin todeta alkava Alzheimerin tauti vuosia tai vuosikymmeniä ennen oireiden ilmenemistä (10). Merkkiaineiden

tutkimustulokset varhaisen Alzheimerin taudin diagnosoimiseksi ovat olleet lupaavia. Tärkeimpiä tutkimuskohteita ovat selkäydinnesteen beeta-amyloidit (amyloidi beeta-42 ja amyloidi-beeta-42/40-suhdeluku), tau-proteiinit ja veren tau-proteiinit (11). Suomessa merkkiaineita käytetään nykyään Alzheimerin taudin diagnoosia tukevana välineenä, joista käytössä ovat selkäydinnesteen beeta-amyloidi-42 ja tau-proteiinit (12, 13). Kaikki eivät kuitenkaan sairastu elämänsä aikana muistisairauteen, vaikka siihen liittyvät merkkiaineet olisivatkin koholla. Myös aivojen amyloidikertymien kuvantamisessa PET (Protoniemissiotomografia)-tekniikkaa käyttäen on huomattu yhteys amyloidikertymien ja Alzheimerin taudin välillä, kun tutkimusryhmänä oli kognitiivisesti normaalit henkilöt, mutta samaa yhteyttä ei ollut lievään tiedonkäsittelyn heikentymiseen (Mild Cognitive Impairment, MCI) sairastuneilla (14).

Toteaminen/diagnostiikka

Ikääntymiseen saattaa terveilläkin ihmisillä liittyä kognitiivisten toimintojen ongelmia, kuten muistin heikentymistä tai tiedonkäsittelyn hidastumista, vaikka sairautta tai vitamiinipuutosta ei olisikaan ongelmien taustalta todettavissa (15). Joillakin ihmisillä kognitiivisten toimintojen häiriö pahentuu objektiivisesti todettavaksi lieväksi tiedonkäsittelyn heikentymäksi (MCI). Osalla MCI:n omaavista henkilöistä voidaan todeta alkava muistisairaus. MCI:n määritelmään kuuluu, ettei se haittaa potilaan arjen toimintaa merkittävästi (16).

Hoidettavissa olevia syitä kognitiivisten toimintojen häiriöille ovat esimerkiksi masennus (17), kilpirauhasen vajaatoiminta (18), B1- (19) tai B-12 (20) vitamiinin puutokset. Nämä ja useat muut muistioireita aiheuttavat syyt poissuljetaan ennen muistisairausdiagnoosin asettamista.

Suomessa muistisairauden epäilyssä ensiarviona tehdään CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)-tehtäväsarja (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (21), jonka suomalainen versio tehtiin v. 1999 (22). CERAD-tehtäväsarja on todettu havaitsevan varhaisen Alzheimerin taudin (23). Muistisairauden erottaminen normaalista ikääntymisen aiheuttamasta kognitiivisten toimintojen heikkenemisestä vaatii usein lisäksi laajemman neuropsykologista tutkimuksen (24). Muistisairauden diagnoosi asetetaan Suomessa Käypä hoito-suosituksessa mainittujen kriteerien mukaisesti (25). Diagnoosin asettaa useimmiten muistisairauksiin perehtynyt erikoislääkäri, kuten neurologi

tai geriatri. Muistisairauden selvittelyn apuna voidaan käyttää aivojen kuvantamista. Kuvantaminen tapahtuu yleisimmiten magneettikuvauslaitteella, jolloin kuvista voidaan todeta muistisairaudesta ominaisten aivoalueiden atrofiaa, eli aivokudoksen katoa (26).

Diagnoosin asettamisen jälkeen muistisairautta voidaan hoitaa lääkkeellisesti. Lääkehoito hidastaa oireiden pahenemista alkavassa taudissa ja säilyttää tai parantaa potilaan omatoimisuutta edenneessä taudissa (27). Lievän Alzheimerin taudin hoitoon on kehitetty kliininen ravintovalmiste Souvenaid. Tämän käytöllä on todettu olevan yhteys parempaan muistiin, kun muistisairauden lääkehoitoa ei ole vielä aloitettu (28) Tutkijoiden mukaan sairauden aikaisessa vaiheessa aloitetun taudinkulkuun vaikuttavan (”disease-modifying”) hoidon arvioidaan olevan tehokkaampi, kun taas dementiaivaiheessa hoidosta ei näytä olevan enää vaikutusta (10). Jos kognitiivisten toimintojen häiriön taustalta löytyy muu syy, niin nämä hoidetaan taustalla olevan syyn mukaisesti. Muistisairaudesta suojaavien tekijöiden hoidolla voidaan vaikuttaa sairastumisen riskiin. Suojaavia tekijöitä ovat mm. kouluttautuminen, säännöllinen liikunta, suurempi sosiaalinen aktiivisuus, terveellinen ruokavalio sekä verenpaineen ja veren kolesterolisatasojen hyvä hoitotasapaino (29).

Riskitekijät/suojaavat tekijät

Muistisairaudet voivat johtua useista eri tekijöistä tai vammoista, jotka vaikuttavat aivoihin. Vuonna 2014 arvioitiin, että kolmannes maailman Alzheimerin taudin esiintyvyydestä olisi seurausta vaikutettavissa olevista riskitekijöistä, joihin pystyttäisiin puuttumaan (30). Vuonna 2017 Lancetin komissio arvioi osuuden hieman suuremmaksi. Heidän arvionsa mukaan 40 prosenttia Alzheimerin tautiin sairastumisista voitaisiin estää puuttamalla vaikutettavissa oleviin riskitekijöihin (29). Arviot on tehty hieman eri tavalla ja vuonna 2017 tehdyssä arviossa on mukana enemmän riskitekijöitä.

Muistisairauden saamisen riskiin voi vaikuttaa omilla valinnoilla ja elämäntapamuutoksilla. Pitempiaikaisen kouluttautumisen on yleisesti tiedetty ja sen ajatellaan olevan tärkein yksittäinen tekijä, joka vähentää muistisairauteen sairastumisen riskiä. Säännöllisen liikunnan on havaittu vähentävän riskiä kognitiivisten toimintojen heikentymiseen ja muistisairauteen sairastumiseen (31, 32). Useat tutkijaryhmät ovat havainneet myös korkeintaan lievän lihavuuden (<30 BMI) (Body Mass Index, painoindeksi) nuoruudessa ja keski-ikässä, mutta toisaalta merkittävän lihavuuden (BMI 30-35) iäkkäämpänä yhdistyvän alhaisempaan

muistisairauden riskiin. (33) Tästä iäkkäiden yhteydestä on kuitenkin jossain määrin ristiriitaisia tuloksia. (34). Myös suurempi kognitiivinen (35) ja sosiaalinen aktiivisuus (36) suojaavat muistisairaudelta. Lisäksi terveellisemmän ruokavalion omaavilla on pienempi muistisairauden sairastumisriski (37). Ruokavaliota käsitellään tarkemmin seuraavissa kappaleissa.

Muistisairauteen sairastumisen riskiä lisäävät ikääntyminen, aivoverenkierron sairaudet, ylipaino, diabetes, valtimotaudit, verenpainetauti, masennus, päähän kohdistuneet vammat (38) ja apolipoproteiini E:n epsilon4-geenin omaaminen (39). Lancetin komission vuonna 2017 tekemän meta-analyysin perusteella myös kuulonalenema luettiin muistisairauden riskitekijäksi (29). Vuonna 2017 julkaistussa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa todettiin vanhuusiän masennuksen ja tyypin 2 diabeteksen lisäävän voimakkaimmin riskiä sairastua Alzheimerin tautiin. Yleisesti eri muistisairauksiin sairastumisen riskiä lisäsivät voimakkaimmin bentsodiatsepiinien käyttö, masennus missä tahansa ikävaiheessa ja sosiaalisten suhteiden vähyys. Aivoverenkiertosairauteen liittyvään muistisairauteen yhdistyi voimakkaimmin tyypin 2 diabetes (40). Toisaalta vanhuusiän masennuksen on ajateltu myös olevan muistisairauden oire, eikä riskitekijä (41, 42). Alzheimerin taudin ja aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijät ja suojaavat tekijät tunnetaan parhaiten (43).

Kognition arviointi tutkimuksissa

Muistisairauden epäilyssä kliinisessä käytössä on karkeita tutkimussarjoja, kuten MMSE (Mini-Mental State Examination)- ja CERAD-tutkimussarjat, joiden tarkoituksena on erottaa onko potilaalla merkittävää kognitiivisten toimintojen heikentymää tai muistisairautta. Tutkimuksissa taasen henkilöiden kognitiivista suoriutumista tarvitsee arvioida tätä tarkemmin, jotta voitaisiin huomata pienimmätkin kognitiivisen suoriutumisen erot tutkimushenkilöiden välillä. Karkeampia tutkimussarjoja käyttäessä varsinkin tutkimushenkilöillä, joilla ei ole diagnosoitua muistisairautta, ei välttämättä saada esimerkiksi interventoiden aikaansaamia pieniä kognitiivisia muutoksia esille, jonka vuoksi tutkimustulokset voivat vääristyä. Yhden tutkimuksen mukaan CERAD-testisarja on todettu olevan liian epäherkkä erottelemaan MCI:n ja alkavan ”prekliinisen” muistisairauden toisistaan (44). Lisäksi tutkimustarkoitukseen kehitetyt testisarjat mittaavat yleensä useita kognitiivisten toimintojen osa-alueita, joita pääasiassa muistin mittaamiseen tarkoitettut MMSE- ja CERAD-testisarjat eivät erikseen arvioi. Tällöin tutkimustulokset voivat vääristyä ja näyttää liian hyviä arvoja, jos

esimerkiksi toiminnanohjauksen testausta ei tutkimuksessa ole erikseen arvioitu. Myös muita testisarjoja on maailmalla tutkimus-, sekä kliinisessä käytössä, kuten MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (45), joka on monissa maissa CERAD:ia käytetympi testisarja.

Ruokavalio

Ruokavalioideksiit

Ruokavalion noudattamista mitataan tutkimuksissa useimmiten ruokavalioiden indekseillä, jotka muodostetaan tiettyjen ruoka-aineiden ja ravintoaineiden saannin perusteella ja jotka perustuvat usein tietynlaisiin ruokavaliomalleihin. 2016 pidetyssä eurooppalaisessa ravitsemustieteilijöiden konferenssissa konsensus oli, että ravitsemussuositusten tulisi siirtyä painottamaan terveellisiä ruokia ja ruoka-aineita ja terveellisiä ruokavaliota, kuten pohjoismaista ruokavaliomallia, välimeren ruokavaliomallia tiettyjen ruoka-aineiden sijaan, jotta sydän- ja verisuonisairauksien, tyypin 2 diabeteksen ja muiden kroonisten sairauksien riskejä saataisiin tehokkaammin vähennettyä (46).

Välimeren ruokavalio

Välimeren ruokavaliomalli perustuu Välimeren alueelle keskittyneen väestön ruokavaliotottumuksiin ja sillä alueella kasvavien ruoka-aineiden saantiin. Ruokavaliomallia luonnehtii oliiviöljyn ja paikallisten kasvien, hedelmien, pähkinöiden ja siementen suosiminen ruokavaliossa. Lisäksi ruokavaliomallissa suositetaan kohtuullista siipikarjan ja kalan käyttöä ja pyritään pitämään tyydyttyneitä rasvahappoja sisältävien ruoka-aineiden, kuten juuston ja jogurtin ja punaisen lihan käyttö vähäisenä (47). Välimeren ruokavaliolla on huomattu olevan useiden kroonisten sairauksien riskiä vähentävä yhteys, kuten diabeteksen, verenpaine-taudin ja lihavuuden suhteen (48). Sillä on myös yhteys vähäisempään aivoinfarkti- ja aivo-verenvuotoriskiin (49) ja kokonaiskuolleisuuteen (50). Välimeren ruokavalion yhdistäminen oliiviöljylisään tai pähkinälisään on todettu vähentävän korkean sydän- ja verisuonisairauksien riskin omaavilla riskiä saada sydäninfarkti, kun näitä ryhmiä verrattiin vähärasvaiseen ruokavaliioon (51). Erään meta-analyysin perusteella, johon oli otettu mukaan useita prospektiivisiä kohorttitutkimuksia ja satunnaistettuja interventiotutkimuksia, todettiin, että välimeren ruokavaliolla on kausaliiteettia, eli välimeren ruokavalion noudattaminen vähentää sydäninfarktin, aivoinfarktin ja sydän- ja verisuonisairauksien riskiä (52).

Pohjoismainen ruokavalio

WHO on synteesiraportissaan 58 linjannut pohjoismaisen ruokavalion rinnastuvan Välimeren ruokavalioon terveyshyötyjensä suhteen (47). Pohjoismaisessa SYSDIET-ruokavaliotutkimuksessa on myös saatu viitteitä, että pohjoismaisista elintarvikkeista kootulla ruokavaliolla saadaan samankaltaiset terveydelliset hyödyt kuin välimeren ruokavaliolla. (53, 54).

Pohjoismainen ruokavaliomalli on kehitetty kuvaamaan Pohjoismaille tyypillistä terveellistä ruokavaliota. Se eroaa Välimeren ruokavaliomallista pääasiassa siinä, mistä ruoka-aineista samat ravintoaineet saadaan. Pohjoismaisen ruokavaliomallin pääperiaatteena on kuvata terveellistä pohjoismaisiin elintarvikkeisiin pohjautuvaa ruokavaliota. Tähän kuuluu runsas paikallisten kasvien, marjojen, hedelmien, viljojen, kasvirasvojen, kalan ja rasvattomien maitotuotteiden käyttö, sekä punaisen ja prosessoidun lihan, tyydyttyneen rasvan ja alkoholin välttäminen (55). Pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattaminen on yhdistetty vähäisempään keskivartalolihavuuteen, jonka tutkijat arvioivat johtuneen ruokavalion korkeasta kuitupitoisuudesta ja alkoholin kohtuukäytöstä (55). Ruotsalaisessa 88 henkilöä sisältävässä ja 10 viikkoa kestäneessä interventiotutkimuksessa pohjoismaisen ruokavalioidexin kaltainen pohjoismaisiin ravitsemussuosituksiin perustuva NORDIET oli yhteydessä parempiin veren kolesterolitasoihin, parempaan insuliiniherkkyyteen ja alhaisempaan verenpainetasoon (56). Pohjoismaiseen ruokavalioon tyypillisesti kuuluvan rukiin on huomattu olevan yhteydessä parantuneeseen insuliiniherkkyyteen, alhaisempiin LDL-kolesterolitasoihin ja korkeampiin HDL-kolesterolitasoihin (57), joka on havaittu myös metabolista oireyhtymää sairastavilla (58, 59). Rukiin käyttö vähensi myös elimistön tulehdustilaan viittaavan IL-1 Ra-merkkiaineen pitoisuutta veressä (57), jonka suurentunut pitoisuus on yhteydessä tyypin 2 diabetekseen (60, 61).

Muut ruokavalioidexit

Maailmalla on muodostettu myös useita muita ruokavalioidexejä arvioimaan erilaisten terveellisen ruokavalioiden vaikutusta, näitä ovat mm. DASH (Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension)-ruokavalioidexi, jonka on tarkoitus painottaa verenpainetaudin hoitoa (62) ja MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)-ruokavalioidexi, jonka tarkoituksena on kognitiivisten toimintojen heikentymisen ehkäisy (63), Healthy Diet Index (HDI) pohjautuu WHO:n suosituksiin kroonisten sairauksien ehkäisystä (64) ja lisäksi on muodostettu mAHEI (Modified Alternative Healthy Eating

Index), jolla on huomattu olevan yhteys pienentyneeseen kognitiivisten toimintojen huonontumiseen MMSE-testisarjaa käyttäen, kun verrattiin indeksipisteiden suhteen parhainta ja huonointa kvintiiliä (65). Kanadassa huomattiin Kanadan ravitsemussuositukseen perustuvan C-HEI:n (Canadian Healthy Eating Index) ja kognitiivisten toimintojen välinen yhteys, kun kognitiivisia toimintoja mitattiin muunnellulla MMSE-testillä (3MS). Tutkimuksessa havaittiin, että tutkimushenkilöillä, jotka olivat C-HEI:n ylemmillä kvartiileilla, niin he saivat parempia 3MS-pisteitä. Tämän tutkijat arvelivat johtuvan muistisairauksien riskitekijöiden pienemmästä esiintyvyydestä, joihin he laskivat miessukupuolen, alhaisen koulutustason, tupakoinnin, sosiaalisten suhteiden vähyyden, masennukseen viittaavien oireiden, suuremman vyötärönympäryys-lantio-suhteen ja alhaisemmat tulotasot. Tutkijat arvioivat myös, että 3MS voi olla liian epätarkka testisarja kognitiivisten toimintojen tutkimiseen (66).

Ruokavalion mittaaminen tutkimuksissa

Ruokavalion mittaamiseen voidaan käyttää useita eri menetelmiä, joista yleisimmät ovat useutta mittaavat ruoankäyttökyselyt (Food Frequency Questionnaire, FFQ) sekä ruokapäiväkirja. Ravitsemusepidemiologissa tutkimuksissa käytetään yleisimmin FFQ-kyselyjä, jotka kuvaavat parhaiten pitkän aikavälin ruokavaliota. Tutkimushenkilö arvioi tutkimukseen valittujen ruoka-aineiden syöntimääriä tietyn ajanjakson aikana. FFQ:ssa tutkimushenkilöt jaetaan ruoka-/ravintoaineiden saantimäärien perusteella osiin, kuten esimerkiksi kvintiileihin (67). Ruokapäiväkirja, jossa tutkittava kirjaa lyhyemmältä ajanjaksolta kaikki syömänsä ruuat, sopii paremmin ruokavalion muutosten tutkimiseen. (67). Yksilöiden päivistä riippuvaisen vaihtelun vuoksi ruokapäiväkirjat tulisi tutkimuksissa kerätä vähintään kahden vuorokauden ajalta ja ruokapäiväkirjojen tulisi sisältää arkipäivien lisäksi viikonloppupäiviä (68). Näillä menetelmillä saadaan kattavasti tietoa ruokavaliosta kokonaisuutena ja niiden pohjalta voidaan esimerkiksi laskea ruokavaliaindeksiä. Ruokapäiväkirjojen ongelmana on, että tutkimushenkilöt voivat antaa todellisuutta vääristäviä raportteja, kuten aliraportoida epäterveellisten vaihtoehtojen syömiä ja yliraportoida terveellisten vaihtoehtojen syömiä ja lisäksi tutkimushenkilöt voivat syödä yksinkertaisempia aterioita, jotta raportointi olisi helpompaa. Esimerkiksi välipaloja tai alkoholiakaan ei välttämättä käytetä raportointipäivien aikana. Iäkkäillä henkilöillä ruokapäiväkirjan sijaan on hyödyllisempi käyttää ruoankäyttöhaastatteluita. Ruoankäyttöhaastattelu voi olla esimerkiksi edellisen 24 tunnin ajalta. Lisäksi ruokavaliota voidaan selvittää pitemmältä aikaväliltä haastattelemalla henkilön ruokailutottumuksista elintarvikelistan avulla edeltävien kuukausien tai vuosien ajalta (69).

Ruokavalion tiettyjen piirteiden arviointiin on kehitetty myös lyhyempiä kyselyjä, kuten Välimeren ruokavalion noudattamiseen on kehitetty 14-MEDAS (14-item Mediterranean Diet Adherence Screener)-kysely, joka on validoitu useassa Välimeren alueen maassa, Pohjois-Makedoniassa ja Bulgariassa (70). Vastaavaa pohjoismaista ruokavaliomallin mittaamiseen tarkoitettua kyselyä ei ole vielä muodostettu, vaan ruokavaliopisteet on laskettu FFQ-kyselyä (55, 71, 72) tai 4:n päivän ruokapäiväkirjaa (73) käyttäen.

Ruokavalio ja kognitio

Ruokavaliolla on huomattu olevan vaikutusta muisti- ja ajattelutoimintoihin (kognitiiviset toiminnot, kognitio), mutta tutkimusta on muihin kroonisiin sairauksiin verraten vähemmän. Länsimaiselle ruokavaliolle tyypillisten ruokailutottumusten, eli suuremman punaisen lihan, tyydyttyneiden- ja transrasvahappojen, prosessoitujen viljojen (muiden kuin täysjyväviljojen) ja sokerin saannin on huomattu olevan yhteydessä huonompiin kognitiivisiin toimintoihin (74). Yksittäisten ruoka-aineiden ja ravintoaineiden on huomattu olevan yhteydessä parempaan kognitioon, kuten iäkkäiden ihmisen kalan käyttö (75) marjat (76), hedelmät (77), täysjyväviljat (78) ja tyydyttymättömät rasvahapot (79).

Ruokavaliomallien yhteys kognitioon

Laajasti tutkitulla Välimeren ruokavaliomallilla on useissa tutkimuksissa huomattu olevan yhteys pienempään riskiin sairastua lievään tiedonkäsittelytoimintojen heikentymään ja Alzheimerin tautiin (80). Tämän yhteyden vahvisti myös 2015 tehty meta-analyysi (81). Eräässä kliinisessä tutkimuksessa täydennettiin Välimeren ruokavaliomalliin pohjautuvaa neuvontaa lisäämällä osan ruokavalioon oliiviöljyä ja osalle pähkinöitä, ja vertailtiin näitä ryhmiä kontrolliryhmään, jolle suositeltiin vähentämään rasvaa ruokavaliossa. Tässä tutkimuksessa havaittiin kognitiivisten toimintojen parantuvan enemmän Välimeren ruokavalioryhmissä kuin vertailuryhmässä, mutta pähkinä- tai oliiviöljylisäyksen välillä ei ollut eroa (82). Välimeren ruokavaliomalliin perustuvalla MIND-ruokavaliomallilla, joka on laadittu erityisesti muistisairauksiin liittyvät ruokavaliotekijät huomioiden, on myös todettu olevan yhteys kognitiivisten toimintojen vähäisempään heikentymiseen (83, 84). Joissain tutkimuksissa yhteyttä Välimeren ruokavalion noudattamisen ja kognitiivisten toimintojen välillä ei kuitenkaan ole havaittu. 2012 Julkaistussa Pohjois-Amerikkalaisessa pitkittäisessä ja havainnoivassa tutkimuksessa välimeren ruokavaliota (MeDi) noudattavilla yhteyttä ei

havaittu. Ennustetta parantava yhteys kuitenkin huomattiin kertatydyttymättömien rasvahappojen, että korkean päivittäisen saadun energiamäärän ja kognitiivisten toimintojen heikentymisen välillä. Tutkimushenkilöt arvioitiin kaksi kertaa 4 vuoden seuranta-aikana. Neljäntenä vuonna 10 henkilölle diagnosoitiin MCI, 19 henkilöä sai 0,5 CDR (Clinical Dementia Rating)-pistettä, joka tarkoittaa lievää muistisairautta ja 37:lle diagnosoitiin jonkinlainen muistisairaus. Tutkijat arvioivat, että kulttuuriset ja sosiodemografiset tekijät voivat olla sekoittavina tekijöinä, kuten mistä kertatydyttymättömät rasvahapot saadaan (oliiviöljy vai rypsiöljy), miten ruoka valmistetaan (keitetty tai rasvassa paistettu) ja mikä on ruoka-aineiden alkuperä (valmisruoat vai tuoreet ruoka-aineet) (85).

Pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteyksiä kognitioon on tutkittu vähemmän kuin Välimeren ruokavaliomallin. Ruotsalaisessa kohorttitutkimuksessa huomattiin pohjoismaisen ruokavaliomallin olevan yhteydessä pienempään kognitiivisten toimintojen heikentymisen riskiin, kun kognitiivisia toimintoja tutkittiin MMSE-testillä (71). Suomalaisessa tutkimuksessa havaittiin myös positiivinen yhteys kognitiivisten toimintojen ja pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen välillä. Kyseisessä tutkimuksessa positiivinen yhteys havaittiin myös 4 vuoden seurannan aikana normaalit kognitiiviset toiminnot omaavilla henkilöillä, kun näiden tutkimiseen käytettiin CERADin kokonaisopistemäärää (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Total Score)- ja MMSE-testejä. Samaa yhteyttä ei kuitenkaan havaittu jo alkutilanteessa heikentyneitä kognitiivisia toimintoja omaavilla (73). Suomalaisessa monitekijäiseen interventioon pohjautuvassa FINGER-tutkimuksessa osoittaneet monitekijäisen intervention vaikuttavan kognitiivisten toimintojen heikentymiseen (86), ja tutkimuksessa on havaittu myös positiivinen yhteys kognitiivisten toimintojen ja kansallisten ravitsemussuositusten noudattamista kuvaavan indeksin välillä (87).

Ruokavalion ja kognition välisen yhteyden alkuperä

Ruoka-aineet

Erilaisia terveellisiä ruokavaliomalleja kuvaavat indeksipisteetykset sisältävät usein rasvaista kalaa, kasviöljyjä, kasviksia, vihanneksia, kuitupitoisia ruoka-aineita ja ovat vähäsokerisia. Nämä ruoka-aineet ovat niitä, joiden on havaittu auttavan kroonisten sairauksien ehkäisyssä ja nämä ruoka-aineet saattavatkin toimia saman tapaan myös muistisairauksien tai kognitiivisten toimintojen heikentymisen ehkäisyssä (88, 89).

Ravintoaineet

2018 julkaistussa katsaustutkimuksessa todettiin, että ruokavaliolla voitaisiin hidastaa kognitiivisten toimintojen heikkenemistä ja vähentää riskiä sairastua Alzheimerin tautiin. Katsauksessa todettiin myös folaatin, flavonoidien, D-vitamiinin, omega 3-rasvahappojen, kalan, kasvien, hedelmien saanti ja alkoholin ja kahvin kohtuullisen saanti voivat olla yhteydessä kognitiivisten toimintojen heikentymisen hidastumiseen (90).

Useiden vitamiinien ja antioksidanttien yhteyttä muistisairauteen on tutkittu, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia. Meta-analyysin perusteella ravintoaineista tyydyttymättömät rasvahapot ja E-vitamiini toimisivat muistisairaudesta suojaavana tekijänä. Flavonoideilla tai C-vitamiinin saannilla yhteyttä ei huomattu. Antioksidanttien suuremmalla saannilla oli Alzheimerin taudin riskiä vähentävä yhteys, mutta tutkijoiden mukaan aikaisemmissa meta-analyyseissä tätä yhteyttä ei ole tullut ilmi. Meta-analyysi vahvisti myös liian vähäisen B12-vitamiinin saannin ja muistisairauden esiintyvyyden välillä (83), joka on havaittu myös toisessa kiinalaisessa tutkimuksessa (91). Vuonna 2019 tehdyn meta-analyysin totesi D-vitamiinin puutoksen ja muistisairauksien riskin välillä olevan yhteys. Tutkimuksessa havaittiin, että muistisairauden riski kasvaa mitä suurempi D-vitamiinin puutos tutkimushenkilöllä on (92).

Tiettyjen rasvahappojen on huomattu olevan yhteydessä kognitiivisiin toimintoihin. Monitydyttymättömät ja kertatyydyttymättömät rasvahapot vähentävät muistisairauteen sairastumisen riskiä jo kohtuullisella saannilla, mutta tyydyttyneiden rasvahappojen kohtuullinenkin saanti on yhdistetty suurempaan muistisairauteen sairastumisen riskiin. Tämän huomattiin yhdistyvän vahvemmin APOE-epsilon4-geenin omaavilla henkilöillä. Riski ei muuttanut kohtuullista määrää suuremmalla tyydyttymättömien rasvahappojen saannilla (93). Yhdessä 8,5 vuotta kestäneessä havainnoivassa tutkimuksessa korkean moni- ja kertatyydyttymättömien rasvahappojen saannin havaittiin olevan yhteydessä parempiin kognitiivisiin toimintoihin kognitiivisesti terveillä iäkkäillä henkilöillä, kun kognitiivisten toimintojen arviointiin käytettiin MMSE-testisarjaa (94). Rasvaisen kalan sisältämällä omega-3-rasvahappoihin kuuluvalla dokosaheksaenihapolla (DHA) voi olla yhteys alhaisempaan muistisairauteen sairastumisen riskiin kognitiivisesti normaalit toiminnot omaavilla henkilöillä, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia (95). Yhdessä kaksoissokkotutkimuksessa hyvin lievää Alzheimerin tautia sairastavilla omega-3-rasvahappolisän huomattiin olevan yhteydessä

hitaampaan kognitiivisten toimintojen heikentymiseen, kun MMSE-testisarjan tulokset olivat alkumittauksessa yli 27 pistettä (96).

Ruokavaliointervention vaikutus kognitioon

Kappaleessa käsitellään interventiotutkimuksia, joista osassa on tutkittu pelkän ruokavalion vaikutusta tuloksiin ja osa on monitekijäisiä interventioita, joissa ruokavalio on ollut osana monitekijäistä interventiota.

Vuonna 2013 PREDIMED-interventiotutkimuksesta on julkaistu tulos, jossa päätetapahtumana arvioitiin korkean sydän- ja verisuonisairauksien riskiä omaavien henkilöiden riskiä saada sydäninfarkti. Tutkimukseen osallistui 522 henkilöä, jotka jaettiin oliiviöljyisää sisältäviin ja pähkinäisiä sisältäviin välimeren ruokavaliota noudattaviin interventioiryhmiin ja kontrolliryhmään, jolle suositeltiin vähentämään ruokavaliosta saatavaa rasvaa. Tutkimuksen sivutuloksena huomattiin, että oliiviöljyisää ja pähkinäisiä sisältävissä interventioiryhmissä oli yhteys ruokavalion noudattamisen ja kognitiivisten toimintojen paranemisen välillä. Tutkimuksessa kognitiivisten toimintojen mittarina käytettiin MMSE-testisarjaa ja kello-taulun piirtämistä (97). Tutkimukseen osallistuneilla huomattiin myös yhteys oliiviöljyn, saksanpähkinöiden ja kohtuullisen päivittäisen viinin saannin (200 ml/vrk) ja parempien kognitiivisten toimintojen välillä, jonka tutkimusryhmä arvioi mahdollisesti johtuvan näiden sisältämistä polyfenoleista (98).

Hollantilaisessa PREDIVA-interventiotutkimuksessa arvioitiin 6 vuotta kestävästä hoitaja-johtoisesta monitekijäisestä intervention yhteyttä kognitioon keskittymällä sydän- ja verisuonisairauksien ja elämäntapoihin liittyvien muistisairauden riskitekijöiden hoitoon. Tutkimukseen osallistui 3526 70-78 vuotiasta henkilöä, joilla ei ollut muistisairautta. Tutkimuksessa ei saatu viitteitä riskitekijöiden hoidon yhteydestä demensiariskiin. Tämän tutkijat arvoivat olleen mahdollisesti tutkimusryhmän vähäisestä sydän- ja verisuonisairauksien riskitaakasta ja alkujaankin hyvästä riskitekijöiden hoidosta. Alaryhmien analyysissä tutkijat havaitsivat yhteyden muistisairauden riskin vähenemisen henkilöillä, jotka noudattivat interventiosuosituksia parhaiten ja henkilöillä, joilla oli alkutilanteessa havaittu hoitamaton verenpainetauti (99).

Kolme vuotta kestäneessä ranskalaisessa MAPT-interventiotutkimuksessa arvioitiin monitekijäisen intervention yhteyttä yli 70-vuotiaiden henkilöiden riskiä kognitiivisten toimintojen heikentymiseen. Tutkimukseen osallistui 1680 henkilöä, joilla ei ollut diagnosoituna muistisairautta, mutta joilla oli muistiongelmia, toiminnanohjauksen ongelmia tai hidas kävelyvauhti. Tutkimushenkilöt jaettiin kolmeen monitekijäisen intervention ryhmään, joista yksi ryhmä oli monitekijäisessä interventiossa ja sai lisäksi omega-3-rasvahappolisää, toinen oli monitekijäisessä interventiossa ilman omega-3-rasvahappolisää, kolmas ryhmä sai pelkkää omega-3-rasvahappolisää ja kontrolliryhmä sai pelkkää lumevaikutuksen omaavaa ravintolisää. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä intervention ja kognitiivisten toimintojen välillä (100).

MIND-ruokavaliosta on meneillään 3 vuoden pituinen interventiotutkimus, jossa arvioidaan pienen päivittäisen energiasaannin rajoituksen (250 kcal/vrk) ja MIND-ruokavaliioon yhdistetyn energiasaannin rajoituksen yhteyksiä kognitioon. Osalle tehdään myös pään magneettitutkimus. Tutkimuksen tavoitteena on arvioida intervention yhteyksiä kokonaiskognitioon ja muutoksiin aivoissa. Heidän hypoteeseinaan ovat intervention yhteys kognitiivisten toimintojen huononemisen hidastumiseen ja aivokudoksen tilavuuden vähenemisen hidastuminen verrattuna kontrolliryhmään (101).

FINGER-tutkimuksen tulokset ovat innoittaneet monien eri maiden tutkimusryhmiä aloittamaan vastaavanlaisia monitekijäiseen interventioon pohjautuvia tutkimuksia, joiden tarkoituksena on toistaa FINGER-tutkimuksessa havaittu monitekijäisen intervention yhteys kognitiivisiin toimintoihin maantieteellisesti, kulttuurillisesti ja taloudellisesti erilaisilla alueilla. (102).

TAVOITTEET

Tämä tutkimustyön päätavoitteena on arvioida, kuinka pohjoismainen ruokavaliomalli on yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn. Lisäksi arvioidaan, muuttaako elintapainterventioon osallistuminen pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamista. Tutkimuksessa keskitytään muistisairauden suhteen kohonneen sairastumisriskin omaaviin iäkkäisiin henkilöihin.

Tutkimustyön osatavoitteina on

1. Arvioida miten pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattaminen on yhteydessä kognitioon tutkimuksen alkutilanteessa ja kognition muutokseen tutkimuksen aikana?
2. Lisääkö interventioryhmään kuulumisen pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamista?
3. Onko pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen muutoksilla yhteyttä kognition muutokseen?

Tutkimuksen hypoteeseina on

1. Pohjoismainen ruokavaliomalli on yhteydessä parempaan kognitioon alkutilanteessa ja vähäisempään kognitiivisten toimintojen huononemiseen
2. Interventioryhmään kuulumisen lisää ruokavaliomallin noudattamista
3. Pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen muutoksilla on yhteys kognition muutokseen

Tutkimus tuottaa lisää tietoa pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteyksistä muistisairauden riskitekijöitä omaavien kognitioon sekä mahdollisuuksista kognition heikentymisen ehkäisyyn.

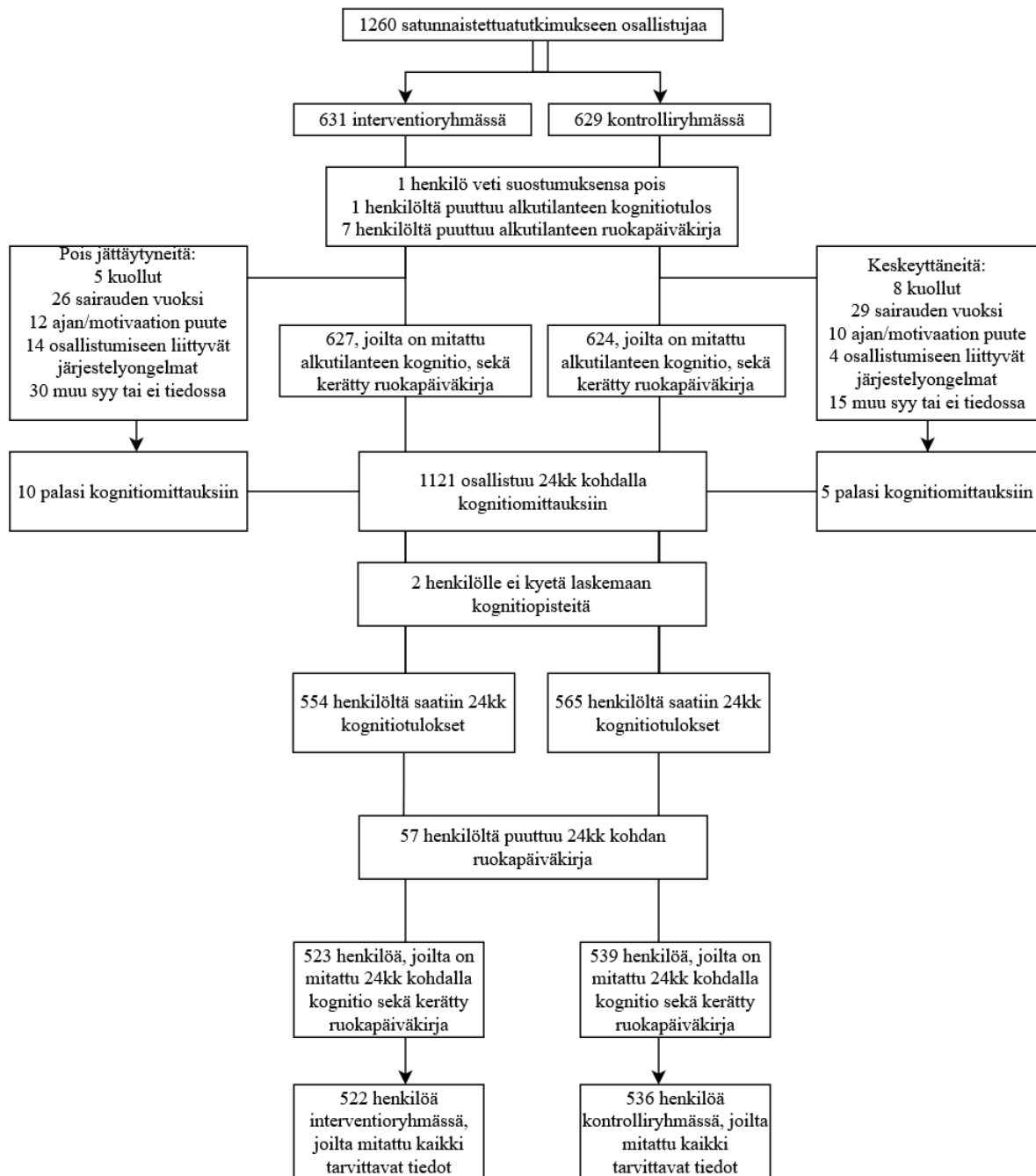
TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

Asetelma

Aineistona käytettiin FINGER-tutkimuksessa kerättyä dataa (n=1259). Tutkimushenkilöitä oli kuudelta alueelta: Helsingistä, Vantaalta, Kuopiosta, Oulusta, Seinäjoelta ja Turusta sekä näiden ympäristöstä. Tutkimushenkilöt kutsuttiin aikaisempiin kansallisiin väestötutkimuksiin osallistuneista. Tutkimukseen valikoitumisen kriteereinä olivat ikä 60-77 vuotta ja CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) Dementia-riskipisteytyksen pisteet 6 tai enemmän (103) (vuokaavio 1) aiemmassa tutkimuksessa. CAIDE-riskipisteytykseen luettiin ikä, sukupuoli, koulutus, painoindeksi (BMI), veren kokonaiskolesteroliipitoisuus ja liikunnallisuus (vaihteluväli 0-15). Tutkimukseen sopivuutta arvioitiin 2654 henkilöltä. Ennen satunnaistusta dementiariskipistemäärän perusteella valituille henkilöille tehtiin kognitiivisten toimintojen alkuarvio CERAD-tutkimussarjaa käyttäen. CERAD:ssa tutkimushenkilön täytyi suoriutua keskiarvoisesti tai korkeintaan hieman iänmukaista tasoaan huonommin, jotta hän valikoituisi tutkimukseen. Muita tutkimuksesta poissulkemisen kriteereinä oli aikaisemmin diagnosoitu muistisairaus, muistisairauden epäily alkuarviossa, MMSE (Mini Mental State Examination)-pisteet (joka kuuluu CERAD-tehtäväsarjaan) alle 20 ja sairaudet, jotka ovat riskinä intervention turvalliselle suorittamiselle (syöpäsairaus, masennus, oireinen sepelvaltimotauti tai tukkeutuneen sepelvaltimon avaava toimenpide 1 vuoden sisällä) tai vaikea näöntarkkuuden, kuulon tai vuorovaikutustaitojen heikentyminen. Tutkimuksesta poissuljettiin 1394 henkilöä, joista 1097:llä oli liian korkea kognitiivinen toimintakyky, 7:llä oli liian alhainen kognitiivinen toimintakyky. 142 täyttivät jonkun poissulkukriteerin ja 144 poissuljettiin muista syistä, kuten haluttomuus tai kyvyttömyys osallistua tutkimukseen tai tutkimuksesta poisjäänti ennen ryhmien satunnaistusta (87).

Tutkimushenkilöt satunnaistettiin 1:1-suhteella joko interventio- tai kontrolliryhmään. Tutkimuksen kaksoissokkoutukseen pyrittiin niin paljon kuin mahdollista. Ryhmäjakoa ei paljastettu, interventiosta keskustelemista suositeltiin välttämään, tutkimusryhmien välisiä mahdollisuuksia vuorovaikutukseen pyrittiin välttämään ja kognitiotutkimustuloksia tekeville psykologeille ei paljastettu tutkimusryhmiä eivätkä he olleet mukana interventioissa (87).

Vuokaavio 1. Tutkimusryhmän kokoonpano.



Interventioiden kuvaus

Interventio toteutettiin monitekijäisenä interventiona, johon kuului ruokavalio-ohjausta, liikunnanohjausta, kognitiivisten toimintojen harjoittamista ja sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden hoitoa. Molemmat ryhmät saivat tutkimuksen alussa lyhyesti ohjeita terveellisistä elämäntavoista (87). Interventioon kuului kansallisiin ravitsemussuosituksiin perustuvaa ruokavalioneuvontaa ravitsemusasiantuntijan johdolla yksilökäynneillä ja ryhmässä, fysioterapeutin ohjaamaa kansallisiin liikuntasuosituksiin perustuvaa säännöllistä voimaharjoittelua ja kestävyysharjoittelua, ja psykologin ohjaamia ryhmäkäyntejä, sekä kognitiivisten toimintojen harjoittamista tutkimusta varten kehitetyllä tietokoneohjelmalla.

Tietokoneohjelmaa pystyi käyttämään kotona omatoimisesti. Lisäksi riskitekijöiden hoitoon kuului vastaanottokäyntejä hoitajalla ja lääkärillä, joissa mitattiin potilaan verenpaine, BMI, vyötärönympäryys, sekä veren rasva- ja sokeriarvot ja annettiin näihin liittyvää neuvontaa. Mikäli lääkehoitoa tarvittiin, suositeltiin tarvittaessa ottamaan yhteyttä omaan lääkäriin. Myös kontrolliryhmältä mitattiin säännöllisesti edellä mainitut arvot (87).

Ruokavalioideksi

Ruokavaliodata kerättiin henkilöiltä kolmen vuorokauden ruokapäiväkirjoina alkutilanteessa, ensimmäisen vuoden kohdalla ja toisen vuoden kohdalla. Data analysoitiin THL:n Fineli-tietokantaa käyttäen (104). Pohjoismainen ruokavaliopistemäärä laskettiin käyttäen aiemmin julkaistun mallin mukaan hieman muokattuna käyttäen sukupuolikohtaisia kvartileja pisteytyksen pohjana (55). Korkeampi pistemäärä kuvaa parempaa pitäytymistä pohjoismaisessa ruokavaliomallissa. Teoreettinen maksimipistemäärä oli 19 pistettä. Ruokavalioidexin pisteytykseen kuului yhdeksän eri muuttujaa, joista kuusi oli ruokia tai ruokaineryhmiä ja kolme eri ravintoainetta (55).

Ruokavalioidexiin kuuluvat muuttujat:

- 1) kasvikset ja pavut
- 2) pohjoismaiset hedelmät ja marjat
- 3) pohjoismaiset vilja (ohra, kaura, ruis)
- 4) kala
- 5) punainen tai prosessoitu liha (kuten naudanliha, sianliha ja prosessoidut lihatuotteet)
- 6) alkoholi
- 7) monityydyttymättömien ja kertatytydyttymättömien rasvojen suhde
- 8) rasvan suhde kokonaisenergiämäärään
- 9) transrasvat

Marjat, hedelmät, vihannekset, viljat, vähärasvainen maito, kala ja rasvasuhteet jaettiin saannin mukaisesti neljään eri kvartiiliin, joissa pisteitä jaettiin suuremmalla saannilla enemmän ja pisteitä sai välillä 0-3. Pisteitä vähensivät lihatuotteet, kuten naudanliha, sianliha ja prosessoidut lihatuotteet. Lihan ja rasvan saannin suhteen suuremmalla saannilla sai vähemmän pisteitä ja pisteitä sai välillä 0-3. Alkoholin saantiraja oli miehillä 20 grammaa

vuorokaudessa ja naisilla 10 g vuorokaudessa, jossa rajalle sijoittuva tai sen ylittävä määrä sai nolla pistettä ja rajan alittava saanti sai yhden pisteen.

Kognitiivinen testaus

Psykologi teki vuosittain arvion henkilöiden kognitiivisista toiminnoista, jolloin kerättiin myös tutkimuksen kognitiomuuttujien aineisto Alzheimerin taudin arviointiin kehitetyn neuropsykologisen testipatterin (neuropsychological test battery, NTB) (105) avulla. Käytössä oli 14 testiä, joista laskettiin kokonaispistemäärä sekä eksekutiivisten toimintojen, muistin ja prosessointinopeuden osapistemäärät kuten aiemmin on kuvattu (87). Tutkittavina kognitiivisiin toimintoihin liittyvinä muuttujina käsittelimme NTB:n perusteella laskettua kokonaiskognition pistemäärää, eksekutiivisten toimintojen osapistemäärää, muistin osapistemäärää ja prosessointinopeuden osapistemäärää.

Tilastolliset menetelmät

Analysoimme tutkimusainestoa iän, sukupuolen, koulutustason, tutkimusalueen, tutkimusryhmän ja saadun päivittäisen energiamäärän suhteen. Tutkimuksessa tarkasteltiin kahta eri aikapistettä: lähtötilannetta ja intervention päättymistilannetta 2 vuotta myöhemmin. Data-analyysissä käytimme ryhmien vertaamiseen T-testiä (jatkuville muuttujille) ja Chi-neliötestiä (luokkamuuttujille). Kognition ja ruokavalion välisiä yhteyksiä tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä. Kaikki kognitioanalyysit vakioitiin iällä ja koulutuksella (malli 1), ja mallissa 2 on edellä mainittujen lisäksi vakioitu sukupuoli, tutkimusalue ja energiansaanti. Kahden aika pisteen lisäksi laskimme erotuksen näiden välillä ja analysoimme sen avulla muutosta kognitiivisissa toiminnoissa ja ruokavaliossa. Tilastollinen analyysi suoritettiin SPSS 27.0.1.-ohjelmalla.

Mitä olen itse tehnyt ja mitä olen saanut valmiina?

Tutkimuksen rekisterinpitäjänä toimivat Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) ja Itä-Suomen yliopisto (UEF). Tutkimuksen johtoryhmältä haettiin lupa saada käyttää dataa FIN-GER-tutkimuksen käytäntöjen mukaisesti. Tutkimusaineisto saatiin valmiina niin, että kognitiomuuttujat ja ruokavalioindeksi oli määriteltynä, mutta olen itse tehnyt kaikki analyysit, kuvat ja taulukot. Tutkimusaineisto saatiin muistitikulle tallennettuna SPSS-järjestelmän kanssa yhteensopivana. Opinnäytetyön tulokset-osiassa olevat taulukot 1-6 muodostettiin

opinnäytetyön ohjaajien avustamana SPSS 27.0.1.-ohjelmaa käyttäen. Kuva. 1 muodostettiin SPSS:stä analysoidun datan pohjalta Excel-versiolla 2112.

TULOKSET

Tutkimukseen osallistuneiden interventio- ja kontrolliryhmien eroja taulukossa 1. Tilastollisesti merkitseviä eroja ei tutkimusryhmien välillä ollut. Tutkimukseen satunnaistettiin 1260 henkilöä, joista 631 interventio-ryhmään ja 629 kontrolliryhmään. 7 henkilöltä puuttui alkutilanteen ruokapäiväkirja, 1 henkilöltä puuttui alkutilanteen kognitiotulokset, 1 henkilö perui suostumuksensa tutkimuksen jälkeen. Tämän tutkimuksen aineistona käytettiin 1251 tutkittavaa, joilta nämä molemmat tiedot olivat käytettävissä (taulukko 1). Kahden vuoden aikana 130 tutkittavaa jäi pois tutkimuksesta. 1121 henkilöä osallistui 2 vuoden kohdalla kognitiomittauksiin, joista 2 henkilölle ei kyetty laskemaan kognitiopisteitä. 57 tutkittavaa ei ole täyttänyt ruokapäiväkirja 2 vuoden kohdalta. 1058 tutkittavalta on saatu sekä alkutilanteen, että kahden vuoden kohdalla ruokapäiväkirja sekä kognitiomittaustiedot, joita on käytetty kognition muutosta analysoitaessa.

TAULUKKO 1. Interventio- ja kontrolliryhmien vertailu alkutilanteessa.

Alkuvaiheen ominaisuudet	Interventio, n = 627	Kontrolli, n = 624	<i>p</i> -arvo
Ikä (v.)	68,98 (4,65)	68,71 (4,71)	0,300
Sukupuoli (nais-, %)	285 (45,5 %)	299 (47,9 %)	0,383
Opiskeluvuodet (v.)*	9,98 (3,48)	10,00 (3,40)	0,922
Energiansaanti (kJ)	7756 (2307)	7831 (2242)	0,558
Ruokavaliomallin pistemäärä	9,29 (3,19)	9,24 (3,21)	0,762
Kokonaiskognitio	-0,03 (0,56)	0,03 (0,59)	0,085
Muistitoiminnot	-0,03 (0,68)	0,04 (0,66)	0,081
Toiminnanohjaus**	-0,03 (0,66)	0,01 (0,69)	0,297
Prosessointinopeus	-0,03 (0,78)	0,04 (0,85)	0,153

*Tutkimusryhmässä oli 1 interventio- ja 1 kontrolliryhmäläinen, jotka eivät jättäneet tietojaan.

**Tutkimusryhmässä oli 1 kontrolliryhmäläinen, jolta tietoa ei saatu mitattua.

P-arvo *T*-testistä (jatkuvat muuttujat) tai *Chi*-neliötestistä (luokkamuuttujat)

Data esitetty keskiarvoina ja keskihajontoina ellei toisin ole merkitty, esim %-lukuna.

kJ = kilojoule

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

Taulukossa 2 on vertailtu tutkimuksen aikana pois jättäytyneitä ja tutkimuksessa pysyneitä henkilöitä. Tilastollisesti merkitseviä eroja ($p < 0,05$) nähtiin iän, alkutilanteen energiansaannin, ruokavaliomallista saadun pistemäärän ja kognitiota kuvaavien pistemäärien suhteen. Pois jättäytyneiden ikä on hieman muuta ryhmää korkeampi. Kognitiopistemäärät ovat tutkimuksesta pois jättäytyneillä kokonaisuudessaan alhaisemmat.

TAULUKKO 2. Koko tutkimuksen ajan mukana olleet ja tutkimuksen aikana pois jättäytyneet henkilöt vertailussa.

Ominaisuudet	Mukana olleet, n = 1058	Pois jättäytyneet, n = 193	<i>p</i> -arvo
Ikä (v.)	68,73 (4,68)	69,49 (4,62)	0,037
Sukupuoli (nais-, %)	501 (47 %)	83 (43 %)	0,265
Opiskeluvuodet (v.)	10,07 (3,43)	9,58 (3,50)	0,072
Energiansaanti (kJ*)	7860 (2267)	7424 (2285)	0,016
Ruokavaliomallin pistemäärä (0-18)	9,36 (3,14)	8,74 (3,47)	0,022
Kokonaiskognitio	0,02 (0,56)	-0,16 (0,62)	<0,001
Muistitoiminnot	0,03 (0,66)	-0,14 (0,74)	0,002
Toiminnanohjaus	0,01 (0,67)	-0,17 (0,70)	<0,001
Prosessointinopeus	0,04 (0,80)	-0,18 (0,88)	<0,001
Interventiossa (%)	522 (49 %)	105 (54 %)	0,196

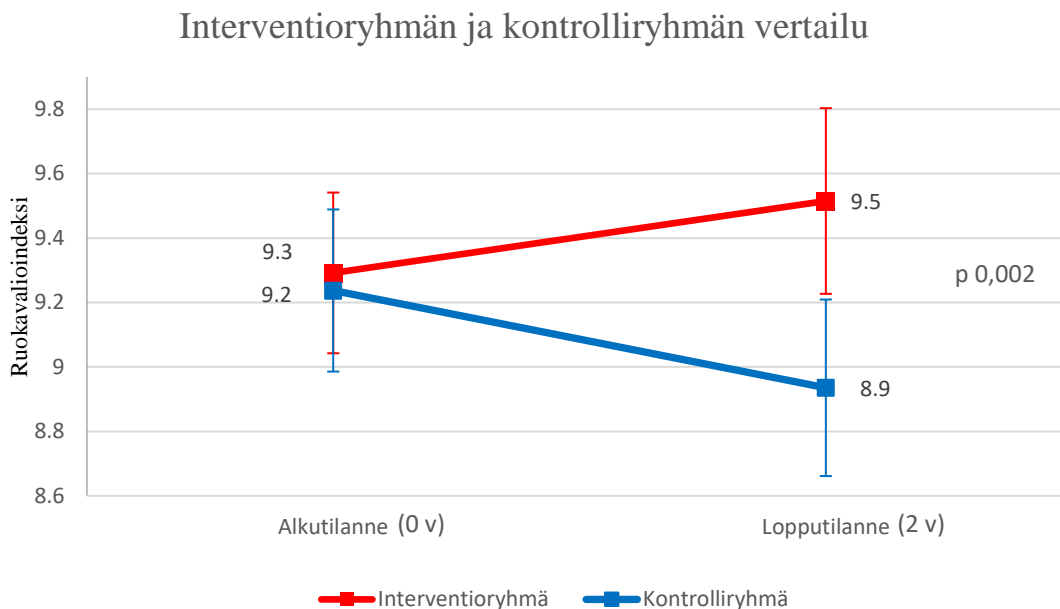
P-arvo *T*-testistä (jatkuvat muuttujat) tai *Chi*-neliötestistä (luokkamuuttujat)

Data esitetty keskiarvoina ja keskihajontoina ellei toisin ole merkitty, esim %-lukuna.

kJ = kilojoule

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

Alkutilanteessa ruokavalioindeksin arvot ovat hyvin lähellä toisiaan sekä interventio että kontrolliryhmissä (Kuva 1). Tutkimuksen loppuvaiheessa ryhmät eroavat toisistaan tilastollisesti merkittävästi. Interventoryhmän ruokavalioindeksi oli noussut, kun taas kontrolliryhmässä indeksi oli laskenut.



KUVA 1. Pohjoismaisen mallin noudattamisen pistemäärä interventio- ja kontrolliryhmissä tutkimuksen aikana. Kuvassa näkyvillä keskiarvo- ja luottamusväli 95%.

Pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen yhteyttä kognitiivisiin toimintoihin analysoitiin alkutilanteessa kahdella eri mallilla (Taulukko 3). Alkutilanteessa pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattaminen oli yhteydessä parempaan kokonaiskognitioon kummassakin mallissa. Regressiomallien tulokset ruokavaliomallin pisteytykseen ovat hyvin samankaltaisia, mutta myös muistin tulos muuttui merkitseväksi lisävakiointien jälkeen. Tätä seuraavien taulukkojen regressiomallien muodostamiseen on käytetty mallia 2 eli ne on vakioitu iällä, koulutuksella, sukupuolella, tutkimusalueella ja energiansaannilla.

TAULUKKO 3. Pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen yhteys kognitiivisiin toimintoihin alkutilanteessa kahdella eri mallilla analysoituna.

Ominaisuudet	Malli 1, beta-arvo (n=1251) (<i>p</i> -luku)	Malli 2, beta-arvo (n=1250) (<i>p</i> -luku)
Kokonaiskognitio	0,051 (0,038)	0,053 (0,031)
Muistitoiminnot	0,045 (0,094)	0,052 (0,049)
Toiminnanohjaus	0,039 (0,119)	0,036 (0,161)
Prosessointinopeus	0,049 (0,055)	0,048 (0,067)

Malliin 1. on vakioitu ikä ja koulutus.

Malliin 2. on vakioitu ikä, koulutus, sukupuoli, tutkimusalue ja päivittäinen energiansaanti.

Molemmat mallit on analysoitu koko tutkimusryhmällä.

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

Taulukossa 4 kuvataan alkutilanteen ruokavalion yhteyttä kognition muutokseen kahden vuoden aikana. Alkutilanteen ruokavaliopisteillä on yhteys parempaan kokonaiskognition muutokseen sekä interventio- että kontrolliryhmissä. Interaktio tutkimusryhmän ja alkutilanteen ruokavalion välillä eivät ole tilastollisesti merkitseviä eli ryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa näiden yhteyksien voimakkuudessa.

TAULUKKO 4. Alkutilanteen ruokavaliomallin noudattamisen suhde kognitiivisten toimintojen muutokseen.

	Beta-arvo	<i>p</i> -arvo	<i>Interaktion p</i> -arvo
Kokonaiskognitio:			
Interventioryhmä	0,13	0,001	
Kontrolliryhmä	0,12	0,003	0,751
Yhdistetty	0,13	<0,001	
Muistitoiminnot:			
Interventioryhmä	0,11	0,013	
Kontrolliryhmä	0,08	0,058	0,701
Yhdistetty	0,09	0,002	
Toiminnanohjaus:			
Interventioryhmä	0,06	0,205	
Kontrolliryhmä	0,11	0,012	0,716
Yhdistetty	0,08	0,008	
Prosessointinopeus:			
Interventioryhmä	0,12	0,007	
Kontrolliryhmä	0,06	0,200	0,317
Yhdistetty	0,09	0,005	

Lineaariregressio on analysoitu taulukko 3:ssa mainitun malli 2:n mukaisesti. Lineaarisen regressio malliin on valittu ikä, koulutus, sukupuoli, saadun päivittäisen energiamäärän muutos, tutkimusalue ja osaotosryhmät.

Viimeisessä sarakkeessa on interventioryhmän interaktion p-arvot.

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

Taulukossa 5 on esitetty intervention aikana tapahtuvan ruokavaliomuutoksen yhteys kognitiopisteisiin. Koko ryhmässä ruokavaliion muutos ja kognition muutos eivät olleet yhteydessä toisiinsa. Interaktio tutkimusryhmän ja ruokavaliion muutoksen välillä on tilastollisesti merkitsevä kokonaiskognition ja muistin osalta, mikä viittaa siihen että ryhmien välillä oli eroa tämän yhteyden suunnassa. Kuitenkin erillisissä analyyseissä ruokavaliomallin noudattamisen muutos ei ollut kummassakaan ryhmässä tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä kognitioon.

TAULUKKO 5. Intervention aikana muuttuneen ruokavaliomallin noudattamisen suhde kognitiivisten toimintojen muutokseen.

	Beta-arvo	<i>p</i> -arvo	<i>Interaktion p</i> -arvo
Kokonaiskognitio:			
Interventioryhmä	-0,05	0,230	
Kontrolliryhmä	0,08	0,058	0,023
Yhdistetty	0,01	0,748	
Muistitoiminnot:			
Interventioryhmä	-0,06	0,183	
Kontrolliryhmä	0,07	0,079	0,035
Yhdistetty	0,01	0,856	
Toiminnanohjaus:			
Interventioryhmä	<0,01	0,954	
Kontrolliryhmä	0,09	0,042	0,136
Yhdistetty	0,04	0,203	
Prosessointinopeus:			
Interventioryhmä	-0,05	0,232	
Kontrolliryhmä	-0,01	0,893	0,363
Yhdistetty	-0,03	0,265	

Lineaariregressio on analysoitu taulukko 3:ssa mainitun malli 2:n mukaisesti. Lineaarisen regressio malliin on valittu ikä, koulutus, sukupuoli, saadun päivittäisen energiamäärän muutos, tutkimusalue ja osaotosryhmät.

Viimeisessä sarakkeessa on interventioryhmän interaktion p-arvot.

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

Taulukossa 6 on kuvattu alkutilanteen kognition yhteys ruokavaliopisteiden muutokseen. Koko ryhmässä alkutilanteen kognitio ei ennusta ruokavalion muutosta, mutta muistin osalta ryhmän ja ruokavalion muutoksen välillä on tilastollisesti merkitsevä. Interventioryhmässä erikseen analysoituna lähtötilanteen kognitio ei vaikuta ruokavalion muutokseen, kun taas kontrolliryhmässä alkutilanteen korkeampi kognition yhdistyy ruokavaliopisteiden vähene-
miseen . Yhteys ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä.

TAULUKKO 6. Alkutilanteen kognitiivisten toimintojen suhde ruokavaliomallin noudattamisen muutokseen.

	Beta-arvo	<i>p</i> -luku	<i>Interaktion p</i> -luku
Kokonaiskognitio:			
Interventioryhmä	0,05	0,358	
Kontrolliryhmä	-0,07	0,167	0,064
Yhdistetty	-0,02	0,662	
Muistitoiminnot:			
Interventioryhmä	0,04	0,398	
Kontrolliryhmä	-0,08	0,098	0,040
Yhdistetty	-0,02	0,604	
Toiminnanohjaus:			
Interventioryhmä	0,01	0,826	
Kontrolliryhmä	-0,04	0,416	0,328
Yhdistetty	-0,02	0,556	
Prosessointinopeus:			
Interventioryhmä	0,06	0,231	
Kontrolliryhmä	-0,05	0,316	0,077
Yhdistetty	0,003	0,931	

Lineaariregressio on analysoitu taulukko 3:ssa mainitun malli 2:n mukaisesti. Lineaarisen regressio malliin on valittu ikä, koulutus, sukupuoli, saadun päivittäisen energiamäärän muutos, tutkimusalue ja osaotosryhmät.

Viimeisessä sarakkeessa on interventioryhmän interaktion p-arvot.

Kokonaiskognitio sisältää osa-alueet: muisti, toiminnanohjaus ja prosessointinopeus.

POHDINTA

Tulosten tarkastelu

Tässä tutkimuksessa selvitettiin miten FINGER-tutkimuksen (jossa toteutettiin kaksivuotinen monitekijäinen elintapainterventio) aineiston pohjalta muodostettu pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamisen indeksi on yhteydessä kognitiivisiin toimintoihin. Tutkimuksessa havaittiin alkutilanteen terveellisemmän ruokavalion olevan yhteydessä alkutilanteen parempaan kognitioon ja kognition paranemiseen kahden vuoden aikana. Ruokavalion muutoksella ei kuitenkaan ollut selvää yhteyttä kognition muutokseen. Havaitsimme myös, että FINGER-tutkimuksen interventioryhmään kuulumisen lisäsi pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamista, vaikka neuvonnan perusteena olivat yleiset ravitsemussuositukset.

Tutkimuksessa interventio- ja kontrolliryhmät eivät alkutilanteessa eronneet merkittävästi toisistaan (TAULUKKO 1.). Tutkimuksesta pois jättäytyneitä oli noin 15 % (TAULUKKO 2.). Pois jättäytyneet olivat iäkkäämpiä, saivat tutkimuksen alussa kognitiivisia toimintoja mittaavista testeistä huonompia pisteitä ja heidän saatu päivittäinen energiamääränsä oli pienempi. Tietojen perusteella voisikin spekuloida, että henkilöt ovat todennäköisesti huonokuntoisempia. Päivittäinen saatu alhaisempi energiamäärä (106) sekä huonommat pisteet kognitiivisia toimintoja mittaavissa testeissä voivat liittyä alkavaan muistisairauteen. Iäkkäämmillä voi myös olla jotain oheissairastavuutta, jonka vuoksi tutkimukseen osallistuminen voi olla hankalampaa. 54 % pois jättäytyneistä kuului interventioryhmään, kun taas tutkimuksen loppuvaiheeseen asti pysyneistä 49 % kuului interventioryhmään, mutta ero ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkittävä. Suuremmat keskeyttämisluvut interventioryhmässä voisivat selittyä sillä, että interventioon osallistuminen vaatii enemmän aikaa ja henkisiä voimavaroja.

Tutkimuksessa ruokavaliopisteet ryhmien välillä erosivat hieman tutkimusryhmien välillä lopputilanteessa (KUVA 1.). Tutkimuksessa huomasimme, että monitekijäinen interventio on yhteydessä hieman parempaan ruokavaliomallin noudattamiseen. Vähäinen pisteiden nousu voi osaltaan johtua siitä, että ruokavalio on jo alussa ollut terveellinen, eikä näin ollen parannettavaa ole paljoa tai vanhempien ihmisten on keskimäärin hankalempi toteuttaa ruokavaliomuutoksia. Kontrolliryhmällä ruokavaliomallin noudattaminen vähentyi seurannassa. Tähän voi olla monia syitä. Suhteellisen pitkästä seuranta-ajasta johtuen voi ilmetä ikääntymisen aiheuttamia ongelmia, kuten esimerkiksi oheissairastavuutta, joka vaikuttaa

henkilön omaan jaksamiseen ja jota kautta se voisi vaikeuttaa ruokavaliomallissa pitäytymistä. Syynä voi olla myös ikääntyessä tapahtuvan vähentynyt päivittäinen energiasaanti. Männikkö ym. (73) ovat havainneet alhaisemman energiasaannin yhdistyvän alhaisempiin kognitiopisteisiin. Ruokavalio myös yksipuolistuu vanhenemisen myötä. Lisäksi tuloksiin saattaa vaikuttaa se, että FINGERin ruokavaliointerventio ei keskittynyt pohjoismaisen ruokavaliomallin, vaan kansallisiin ravitsemussuosituksiin. Kansalliset ravitsemussuositukset (107) eivät erottele esimerkiksi mitkä marjat tai hedelmät kuuluvat ruokavalioon. Pohjoismaisessa ruokavaliossa taas luetaan mukaan vain pohjoismaissa kasvavat tai vaihtoehtojen puutteessa erittäin yleisesti käytetyt vaihtoehdot, kuten mustikat, puolukat, omenat tai päärynät. Pohjoismaiseen ruokavaliomalliin ei ole myöskään luettu kuuluvaksi perunaa tai oliiviöljyä. Nämä voisivat selittää tutkimustulosten välisiä eroja. Myös seuranta-ajan pituudella voi olla merkitystä, sillä Lehtisalo ym. (108) huomasivat tutkimuksessaan, että ruokavaliopistemäärä kansallisista ravitsemussuosituksista muodostetulla ruokavalioidexsillä mitattuna oli suurimmillaan 1 vuoden kohdalla ja joka näytti hieman laskevan seurannan aikana. Tutkimustuloksen perusteella FINGERin kaltainen intensiivinen interventio (Interventioryhmällä oli tutkimuksen aikana 9 tapaamista ravitsemusterapeutin kanssa.) vaikuttaisi motivoivan ihmisiä tehokkaammin parantamaan ruokavaliotaan, kuin pelkästään kontrolliryhmän saama yksittäinen ravitsemusneuvontaan pohjautuva käynti. Interventioon kuului terveellisiin elämäntapoihin liittyvä neuvontaa (interventioryhmällä oli tutkimuksen aikana 9 tapaamista ravitsemusterapeutin kanssa yksilöllisesti tai ryhmänä) ja yksilöllisen ravitsemussuunnitelman laatiminen auttavat tutkimushenkilöitä noudattamaan ruokavaliomallia paremmin, kuin kontrolliryhmän saama yksittäinen ravitsemusneuvontaan pohjautuva käynti. Havainnoivissa tutkimuksissa on huomattu useiden tekijöiden vaikuttavan ruokavaliomallissa pitäytymiseen. Mantzourou ym. (109) huomasivat tutkimuksissaan että korkeampi pitäytyminen välimeren ruokavaliomallissa oli yhteydessä tutkimushenkilön nuorempaan ikään, naissukupuoleen, korkeampaan koulutustasoon ja alhaisempaan painoindeksiin.

Useissa tutkimuksissa on saatu viitteitä ruokavalion yhteydestä kognitiivisiin toimintoihin. Kirjallisuudesta ei löydy täysin vertailukelpoisia tutkimuksia, jotka olisivat käyttäneet samaa NTB-tutkimusta kognitiivisten toimintojen arviointiin. Yhteyksiä välimeren ruokavaliomallilla on kuitenkin parempaan muistiin ja toiminnanohjaukseen, mutta nämä on tehty muilla kognitiota mittaavilla testisarjoilla. Tutkimuksia pohjoismaisen ruokavaliomallin yhteydestä kognitioon ei kuitenkaan ole vielä paljoa, vaan sitä on tutkittu enemmän yhteydessä muihin

kroonisiin sairauksiin (55-57). Tutkimustuloksemme eroavat jossain määrin aikaisemmin FINGER-tutkimuksessa julkaistujen ruokavaliotuloksien kanssa. FINGER-intervention tavoitteita mittaava ruokavaliaindeksi (87) ei ollut yhteydessä alkutilanteen kokonaiskognitioon, mutta pohjoismainen indeksi oli molemmilla tilastolliseen analyysiin käytetyillä malleilla (TAULUKKO 3.).

Alkutilanteen pohjoismainen indeksi valittiin yhdeksi tarkastelukohdaksi kognition muutosta arvioitaessa, koska tämän ajatellaan ennustavan pitkän aikavälin (useiden vuosien) ruokavaliota (TAULUKKO 4.). Tämä ennusti kaikkien mitattujen kognition osa-alueiden muutosta koko tutkimusryhmää tarkastellessa, mutta alkutilanteen FINGER-indeksi ei kuitenkaan ollut yhteydessä prosessointinopeuden muutokseen. Pohjoismaisen indeksin noudattaminen oli yhteydessä korkeampiin kognitiopisteisiin, kuin FINGER-indeksi. Interventoryhmällä alkutilanteen ruokavaliolla analysoituna oli tilastollisesti merkitsevä yhteys tutkimushenkilöiden kokonaiskognition, muistin ja sekä prosessointinopeuden muutoksiin, mutta ei toiminnanohjauksen muutokseen. Kontrolliryhmällä taas huomattiin alkutilanteen ruokavaliolla analysoituna tilastollisesti merkitsevä yhteys toiminnanohjauksen muutokseen. Interaktiota kuvaavat p-arvot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä ($p > 0,05$), eli pohjoismaisen ruokavaliomallin ja kognition yhteys ei ollut ryhmien välillä erilainen, eikä moni-interventio siis vaikuttanut ruokavalion ja kognition yhteyteen. Tämä voi selittyä sillä, että alkuvaiheessa ruokavaliopisteet kontrolli- ja interventoryhmien välillä eivät eronneet.

Shakersain ym. (71) ovat myös havainneet pääosin samankaltaista pohjoismaista ruokavaliomallia kuvaavan NPDP (Nordic Prudent Dietary Pattern)-indeksin mukaisen alkutilanteen ruokavaliomallin noudattamisen ja kognitiivisten toimintojen muutoksen välisen positiivisen yhteyden 6 vuoden seurannassa, kun he käyttivät MMSE-testisarjaa kognitiivisten toimintojen mittaamiseen. Shakersain ym. (71) mukaan heidän pohjoismainen ruokavaliomallinsa (NPDP) yhdistyisi voimakkaammin kognitioon, kuin välimeren ruokavaliomallit tai MIND-ruokavaliomalli. MMSE-testisarja ei kuitenkaan ole niin tarkka erottelemaan kognition eri osa-alueita, kuin tutkimuksessamme käytetty NTB, eikä MMSE-testisarjalla myöskään kyetä erottelemaan kognition eri osa-alueita toisistaan. Männikkö ym. (73) myös havainnoivassa tutkimuksessaan huomasivat alkutilanteen ruokavaliomallin noudattamisen yhteyden parempaan kielelliseen sujuvuuteen ja sanalistan muistamiseen 4 vuoden jälkeen. Kognition arviointiin käytettiin CERAD-TS- ja MMSE-testisarjoja. Tutkimuksessamme

havaitimme myös yhteyden alkutilanteen ruokavaliomallin noudattamisen ja muistin muutoksen välillä (TAULUKKO 4). Kun Männikkö ym. (73) poistivat analyyseistä kognitioltaan heikentyneet henkilöt, pohjoismainen ruokavaliomalli yhdistyi myös CERAD-TS (beta-arvo 0,10, $p=0,042$) ja MMSE-pisteiden (beta-arvo 0,03, $p=0,039$) muutoksiin. Tutkimuksesamme alkutilanteen ruokavalio oli vahvemmin ja tilastollisesti merkittävämmiin yhteydessä kokonaiskognition muutokseen (TAULUKKO 4.). Tutkimuksemme NTB voi saada tarkemmin esiin tutkittavien kognitiiviset erot, jonka vuoksi tutkimuksemme yhdistyy vahvemmin kokonaiskognition, kuin Männikkö ym. tekemässä tutkimuksessa

Laajempaa kognitiivisten toimintojen testipatteristoa käyttäessä välimeren ruokavaliomallin noudattaminen on Valls-Pedret ym. (82) ruokavaliointerventiotutkimuksessa ollut yhteydessä hieman parempiin kokonaiskognition, muistin ja toiminnanohjauksen (frontal function) pisteisiin 4 vuoden seurannan jälkeen. Nämä tulokset ovat samansuuntaisia kuten meidän pohjoismainen ruokavaliomalli. Kyseisessä tutkimuksessa tuloksia sekoittavana tekijänä on kuitenkin näille interventoryhmille lisätyt oliiviöljylisät tai pähkinälisät, mutta kokonaiskuva ajatellen nämä yksittäiset ruoka-aineet tuskin tuovat merkittävää kognitiivista hyötyä valtaväestössä.

Marseglia ym. (110) tekemässä 1 vuoden kestäneessä ruokavaliointerventiotutkimuksessa huomasivat korkeamman välimeren ruokavalioon pohjautuvan NU-AGE-ruokavaliomallin noudattamisen olevan yhteydessä korkeampaan kokonaiskognition ja muistitoimintoihin. Kognitiivisten toimintojen arviointiin käytettiin CERAD-testisarjaa. Ruokavalio yhdistyi kokonaiskognition ainoastaan interventoryhmän toisella tertiilillä (beta-arvo 0,20, $p<0,05$) ja muistiin interventoryhmän kolmannella tertiilillä (beta-arvo 0,15, $p<0,05$). Koko tutkimusryhmien analyysissä ei tilastollisesti merkittävää ruokavaliomallin ja kognition yhteyttä kuitenkaan havaittu.

Toisaalta FINGER-indeksin paraneminen yhdistyi toiminnanohjauksen paranemiseen interventoryhmässä, kun taas sama yhteys nähtiin pohjoismaisessa ruokavaliomallissa kontrolliryhmässä (TAULUKKO 5.). Toiminnanohjaus on ensimmäinen kognitiivisten toimintojen osa-alue, joka ensimmäisenä heikentyy ikääntyessä. Voi olla, että tutkimuksesamme havaitaan ruokavaliomallin muutoksen yhteys vain toiminnanohjaukseen, koska nämä toiminnot voisivat olla meidän tutkimusryhmässämme hieman heikentyneitä.

Tutkimuksessamme arvioimme myös, miten alkutilanteen kognitio on yhteydessä ruokavalion noudattamiseen (TAULUKKO 6.), jota FINGER-tutkimuksen aiemmissa julkaisuissa ei ole erikseen arvioitu. Tutkimustuloksien mukaan kontrolliryhmässä parempi muisti voisi olla yhteydessä huonompaan pohjoismaisen ruokavaliomallin noudattamiseen ($p=0,098$). Tähän voi syynä olla kognition heikkeneminen, jota interventioryhmässä ei intervention aiheuttamien kognitiohyötyjen vuoksi tule tuloksissa ilmi tai alkutilanteessa on voinut olla sattuman vuoksi huomattava määrä korkeat ruokavaliopisteet saaneita, joilla ruokavaliopisteiden seuraavalla laskentakerralla on saattanut laskea lähemmäksi keskiarvoa (regression toward the mean-ilmiö) tai ruokavalion mittausajan lyhyden (3 vuorokautta) vuoksi, joka voi aiheuttaa vaihtelua ruokavaliopisteisiin. Interventioryhmässä lähtötilanteen kognitiiviset toiminnot eivät kuitenkaan olleet yhteydessä ruokavalion muutokseen.

Intervention monitekijäisyys voi sekoittaa tuloksia jossain määrin. Kognition harjoittaminen intervention aikana voi lisätä kognitiotestauksen pisteitä, mutta FINGER-tutkimuksessa pyrittiin välttämään tätä niin, että kognitiotestauksessa ei ollut samankaltaisia tehtäviä. Monitekijäisessä interventiossa sekoittavina tekijöinä toimivat intervention muut osa-alueet, kuten liikunta, jonka määriä ei tässä tutkimuksessa huomioitu. Kontrolliryhmässä nämä tekijät vaikuttavat vähemmän, joten kontrolliryhmän tulokset voivat olla luotettavampia arvioimaan pelkän ruokavalion yhteyksiä kognitioon. Kontrolliryhmässä tutkimushenkilöiden tietynlaiset ruokailutottumukset voivat kuitenkin olla yhteydessä muiden elämäntapatekijöiden noudattamiseen, kuten esimerkiksi korkeampi ruokavaliomallin noudattaminen voi olla yhteydessä korkeampaan liikuntamäärään. Ruokavalion on todettu vaikuttavan muistisairausten riskitekijöihin, kuten tyypin 2 diabetekseen, verenpaineautiin, joten voi olla mahdollista, että muistisairausten riskitekijöiden vähäisempi esiintyvyys voisi olla kognitiivisten toimintojen paranemisen taustalla.

Ruokapäiväkirjojen seuranta-aika oli myös verrattain lyhyt (3 vuorokautta), sillä se kerättiin vain kolmelta aikapisteeltä. Lyhyellä keräysajalla ei välttämättä saada riittävän tarkkaa kuvaa tutkimushenkilön keskiarvoisesta ruokavaliosta, koska ruokavaliotottumukset voivat vaihdella eri päivinä huomattavasti. Luotettavempien tulosten saamiseen tarvittaisiin useampia ruokapäiväkirjoja pidemmältä aikaväliltä. Tutkimushenkilöt ovat saattaneet myös raportoida todellisuutta parempia ruokailutottumuksia, kuten aliraportoida epätervellisten

vaihtoehtojen syömisä, yliparantoida terveellisten vaihtoehtojen syömisä ja lisäksi tutkimushenkilöt voivat syödä yksinkertaisempia aterioita, jotta raportointi olisi helpompaa. Esimerkiksi välipaloja tai alkoholiakaan ei välttämättä käytetä raportointipäivien aikana. Tutkimushenkilöt ovat saattaneet alkutilanteessa myös olla motivoituneempia noudattamaan parempaa ruokavaliota, jonka seurauksena alkutilanteen ruokailutottumukset ovat saattaneet olla parempia, kuin mitä ne todellisuudessa ovat. Ruokapäiväkirja soveltuu myös FFQ-kyseilyä paremmin ruokavalion muutosten arviointiin (67).

Pohjoismainen ruokavaliomalli sisältää monin paikoin samankaltaisia ruoka-aineita kuin kognitiivisiin toimintoihin klassisesti yhdistetty välimeren ruokavaliomalli sisältää, kuten täysjyväviljoja, kasviksia, vihanneksia, hedelmiä, kasviöljyjä ja kalaa. Erotuksena välimeren ruokavaliomallissa käytettyyn oliiviöljyyn pohjoismainen ruokavalio sisältää rypsiöljyä (90), jonka on todettu sisältävän huomattavasti enemmän omega-3-rasvahappoja (111, 112) joiden käyttöön on yhdistetty hitaampi kognitiivisten toimintojen heikentyminen (113). Rypsiöljyä ja oliiviöljyä vertailevista yhteydestä kognitioon ei ole tutkimuksia (114). Pohjoismainen ruokavaliomalli sisältää myös marjoja, kuten mustikoita ja mansikoita, joiden sisältämät antioksidantit (115), kuten flavonoidit on yhdistetty hitaampaan kognitiivisten toimintojen heikentymiseen (76) ja joita ei klassisessa välimeren ruokavaliomallissa painoteta. Myös pohjoismaisessa ruokavaliossa käytetty ruis voisi tutkimuksien mukaan (116-118) olla esimerkiksi muistisairausten riskitekijöiden paremman hoidon (119) kautta parempi vaihtoehto välimeressä yleisesti käytetylle pastalle, joka on yleisimmin tehty vehnästä.

Vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen vahvuuksina on sen pitkäikäisyys, yksityiskohtaisesti kognitiivisia toimintoja arvioivan NTB-tutkimussarjan käyttö, alhainen tutkimuksesta poisjättäytyneiden määrä. Tutkimuksen tulosten kannalta monitekijäiseen interventioon pohjautuminen on kuitenkin sekoittava tekijä ja pelkkään ruokavaliointerventioon pohjautuminen olisi tulosten tulkinnan kannalta luotettavampi. Tutkimusryhmä on kerätty muistisairausten riskiryhmään kuuluvista, joten tulokset eivät välttämättä ole niin hyvin sovellettavissa valtaväestöön. Tutkimusryhmän koko oli myös huomattavasti useita muita vastaavan tutkimuskohteen omaavia interventiotutkimuksia suurempi lisäten tutkimustulosten luotettavuutta, mutta havainnoiviin tutkimuksiin verrattuna pieni. Tutkimuksen kesto-aika oli 2 vuotta, joka on huomattavasti useita muita interventiotutkimuksia pidempi, mutta havainnoiviin tutkimuksiin verrattuna

lyhyt, jotka voivat olla vuosikymmenien pituisia. Tämä voi lisätä intervention aikaansaamien positiivisten muutosten havainnointia. Tutkimuksessa on suoritettu kognitiivisten toimintojen mittaukset käyttäen tarkkaa ja yksityiskohtaista menetelmää (NTB) sekä alku-, että lopputilanteessa. Lisäksi vahvuutena on, että ruokavaliotiedot on kerätty sekä alku-, että lopputilanteessa. Intervention kesto-aika on kuitenkin kliinisesti merkittävien kognitiivisten toimintojen muutoksien havaitsemiseen luultavasti liian lyhyt. Tutkimusta ei suunniteltu pohjoismaista ruokavaliomallia ajatellen, vaan sen ruokavalioneuvonta perustuu Suomen kansallisiin ravitsemussuosituksiin. Nämä eivät täysin vastaa toisiaan, koska suosituksissa ei varsinaisesti painoteta Pohjoismaissa esiintyviä ruoka-aineita. Kansallisissa ravitsemussuosituksissa kuitenkin suositellaan samankaltaisia ruoka-aineita, kuten kasvisten, palkokasvien, marjojen, hedelmien, täysjyväviljojen, tyydyttymättömien rasvojen ja kalan lisäämistä ruokavalioon (107, Ravitsemussuositukset).

Lopuksi

Useampaan kognition osa-alueeseen ja näihin voimakkaammin yhteydessä oleva pohjoismainen ruokavaliomalli voisi mahdollisesti johtua hieman erilaisten ruoka-aineiden omissa. Useiden vuosien aikavälillä käytettynä pohjoismainen ruokavaliomalli voisi olla välimeren ruokavaliomallia parempi vaihtoehto pohjoismaissa. Uusia tutkimuksia tarvitaan, joissa voitaisiin arvioida, että mitkä ruoka-aineet ovat tarkalleen tämän eron taustalla ja varmistaa onko pohjoismainen ruokavaliomalli todella parempi vaihtoehto. Erityisesti rukiin ja pohjoismaisten marjojen terveydellisistä vaikutuksista tulisi saada lisää tutkimustuloksia. Pohjoismainen ruokavaliomalli tuskin on täysin ideaalinen ruokavalio kognitiolle, kun sitä ei ole muodostettu kognitiotutkimuksiin perustuen. Yleisesti terveellistä ruokavaliota kannattaa kuitenkin noudattaa, koska länsimaissa usein tyypillisen ruokavalion on huomattu olevan yhteydessä huonompiin kognitiivisiin toimintoihin (74). Pohjoismainen ruokavaliomallin noudattaminen voi pohjoismaissa auttaa jossain määrin myös ilmastonmuutoksen torjumisessa, koska ruoka-aineita ei tarvitse tuoda kaukaa ulkomailta. Suomessa tuotetut ruoka-aineet ovat myös puhtaita ja laadukkaita.

Muistisairauden riskissä olevat tulisi saada ajoissa havaittua, että kognitiivisten toimintojen heikkenemistä voidaan ruveta tehokkaalla interventtiolla hoitamaan. Tämän tutkimuksen tuloksista ei saatu tietoa siitä, että ruokavalio olisi kuitenkaan tärkeimmässä osassa kognitiivisten toimintojen ylläpitämisessä. Eri interventtiotapojen vaikutuksista yksinään olisi hyvä

saada tietoa, miten nämä vaikuttavat muistisairauden riskiin ja sen oireiden hidastumiseen. Tällöin voitaisiin tulevaisuudessa keskittää tutkimusta tärkeimmältä vaikuttavan tekijän, olkoon se liikunta, ruokavalio, kognitiivisten toimintojen harjoittaminen tai joku muu, vaikutukseen kognitiivisten toimintojen heikentymisen tai muistisairauksien ehkäisyssä. Toisaalta saattaa olla, että yksittäiseen tekijään vaikuttaminen ei olisi riittävän tehokasta, vaan monitekijäisiä elintapojen muutoksia tarvitaan aivoterveiden tukemiseksi.

LÄHTEET:

- (1) WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- (2) Käypä hoito, <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044#s6>
- (3) [Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30367-6/fulltext)
- (4) Timo Erkinjuntti, Juha Rinne, Jaana Suhonen, Hilikka Soininen ja Anne Remes. Muistisairauksiin liittyviä käsitteitä ja termejä. Neurologia. Duodecim 2015.
- (5) Hannu Koponen, Risto Vataja. Neurokognitiiviset häiriöt ja muistisairaudet. Psykiatria. Duodecim. 2021. https://www.oppoportti.fi/op/pkr00264/do?p_haku=muistisairaudet#T1
- (6) Hilikka Soininen, Tuomo Hänninen. Muistisairauksien erotusdiagnostisia kysymyksiä. Muistisairaudet. Duodecim. 2015. <https://www.oppoportti.fi/op/msa00050/do>
- (7) <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044>
- (8) <https://www.muistiliitto.fi/fi/muistisairaudet/muistihairiot-ja-sairaudet/muistisairaudet/dementia>
- (9) Timo Erkinjuntti, Ari Rosenvall. Muistioireiden ja -sairauksien yleiset mekanismit. Muistisairaudet. Duodecim. 2015. <https://www.oppoportti.fi/op/msa00042/do>
- (10) Aisen PS. Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward. *Alzheimers Res Ther.* 2009 Jul 9;1(1):2. doi: 10.1186/alzrt2. PMID: 19674435; PMCID: PMC2719107.
- (11) Blennow, Kaj, and Henrik Zetterberg. "The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers." *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 62,3 (2018): 1125-1140. doi:10.3233/JAD-170773
- (12) <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044>
- (13) Merja Hallikainen, Johanna Krüger. Lääkärin käsikirja. Alzheimerin tauti. 10.2.2022.
- (14) Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, Vassilaki M, Knopman DS, Mielke MM, Alhurani R, Geda YE, Machulda MM, Coloma P, Schauble B, Lowe VJ, Jack CR Jr, Petersen RC. Prevalence and Outcomes of Amyloid Positivity Among Persons Without Dementia in a Longitudinal, Population-Based Setting. *JAMA Neurol.* 2018 Aug 1;75(8):970-979. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0629. PMID: 29710225; PMCID: PMC6142936.

- (15) Timo Erkinjuntti, Juha Rinne, Jaana Suhonen, Hilikka Soininen ja Anne Remes. Muistioireen taudinmääritys. *Neurologia. Duodecim*. 2015. <https://www.oppiporatti.fi/op/neu00148/do>
- (16) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240-6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x. PMID: 15324367.
- (17) Perini, G., Cotta Ramusino, M., Sinforiani, E., Bernini, S., Petrachi, R., & Costa, A. (2019). Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 1249–1258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S199746>
- (18) Elbadawy, A.M., Mansour, A.E., Abdelrassoul, I.A. et al. Relationship between thyroid dysfunction and dementia. *Egypt J Intern Med* 32, 9 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43162-020-00003-2>
- (19) Gibson, G.E., Hirsch, J.A., Fonzeetti, P., Jordan, B.D., Cirio, R.T. and Elder, J. (2016), Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1367: 21-30. <https://doi-org.ezproxy.uef.fi:2443/10.1111/nyas.13031>
- (20) Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz BS, Abarbanel JM. Neuropsychology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005 Mar;18(1):33-8. doi: 10.1177/0891988704272308. PMID: 15681626.
- (21) Timo Erkinjuntti, Juha Rinne, Jaana Suhonen, Hilikka Soininen ja Anne Remes. Muistipotilaan perusselvitykset. *Neurologia. Duodecim*. 2015. <https://www.oppiporatti.fi/op/neu00152/do>
- (22) <https://www.laakarilehti.fi/tieteessa/katsausartikkeli/kognitiiviset-testit-muistihairioiden-ja-alkavan-dementian-varhaisdiagnostiikassa-cerad-tehtavasjarja/>, *Lääkärilehti*. 20.5.1999 15/1999 vsk 54 s. 1967 – 1975
- (23) Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD

- neuropsychological measures. *Arch Neurol.* 1991 Mar;48(3):278-81. doi: 10.1001/archneur.1991.00530150046016. PMID: 2001185.
- (24) Hilikka Soininen ja Tuomo Hänninen. Muistisairauden taudinmääritys. Muistisairaudet. *Duodecim.* 2015. <https://www.oppoportti.fi/op/msa00049/do>
- (25) Hannu Koponen ja Risto Vataja. Neurokognitiiviset häiriöt ja muistisairaudet. *Psykiatria. Duodecim.* 2021. https://www.oppoportti.fi/op/pkr00264/do?p_haku=muistisairaudet#T1
- (26) Ritva Vanninen, Riitta Parkkola. Muistisairaudet. *Kliininen Radiologia. Duodecim.* 2017. <https://www.oppoportti.fi/op/krd00605/do>
- (27) <https://www.kaypahoito.fi/hoi50044#s18>
- (28) Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):225-36. doi: 10.3233/JAD-2012-121189. PMID: 22766770.
- (29) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735855.
- (30) Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2014 Nov;13(11):1070. PMID: 25030513
- (31) Guure, Chris & Ibrahim, Noor & Adam, Mohd & Said, Salmiah. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International.* 2017. 10.1155/2017/9016924.
- (32) Hoffmann CM, Petrov ME, Lee RE. Aerobic physical activity to improve memory and executive function in sedentary adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep.* 2021 Jul 16;23:101496. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101496. PMID: 34377632; PMCID: PMC8327129.

- (33) Pedditzi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016 Jan;45(1):14-21. doi: 10.1093/ageing/afv151. Erratum in: *Age Ageing*. 2016 Sep;45(5):740. PMID: 26764391.
- (34) Danat, Isaac M et al. "Impacts of Overweight and Obesity in Older Age on the Risk of Dementia: A Systematic Literature Review and a Meta-Analysis." *Journal of Alzheimer's disease : JAD* vol. 70,s1 (2019): S87-S99. doi:10.3233/JAD-180763
- (35) Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M. Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2016 Nov;28(11):1791-1806. doi: 10.1017/S1041610216001137. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27502691.
- (36) Costa-Cordella, Stefanella et al. "Social Support and Cognition: A Systematic Review." *Frontiers in psychology* vol. 12 637060. 23 Feb. 2021, doi:10.3389/fpsyg.2021.637060
- (37) Fortune NC, Harville EW, Guralnik JM, Gustat J, Chen W, Qi L, Bazzano LA. Dietary intake and cognitive function: evidence from the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jun 1;109(6):1656-1663. doi: 10.1093/ajcn/nqz026. PMID: 31136655; PMCID: PMC6900495.
- (38) Timo Erkinjuntti, Juha Rinne, Jaana Suhonen, Hilikka Soininen, Anne Remes. Muistisairauksien vaara- ja suojatekijät. *Neurologia. Duodecim* 2015.
- (39) Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ*. 2010 Aug 5;341:c3885. doi: 10.1136/bmj.c3885. PMID: 20688841; PMCID: PMC2917002.
- (40) Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement*. 2017 Apr;13(4):406-418. doi: 10.1016/j.jalz.2016.07.152. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27599208.
- (41) Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J*

- Geriatr Psychiatry. 2010 Feb;18(2):98-116. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13. PMID: 20104067.
- (42) Invernizzi S, Simoes Loureiro I, Kandana Arachchige KG, Lefebvre L. Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50(5):414-424. doi: 10.1159/000519453. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34823241.
- (43) Jenni Lehtisalo, Miia Kivipelto, Tiia Ngandu, Marjo Eskelinen ja Hilikka Soinen. Muistisairauksien yleisyys ja kehittyminen. *Ravitsemustiede*. Duodecim 2021.
- (44) Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2005 Mar;111(3):172-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00380.x. PMID: 15691286.
- (45) Nasreddine ZS, Phillips N, Chertkow H. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):765-6; author reply 766. doi: 10.1212/01.wnl.0000413072.54070.a3. PMID: 22391608.
- (46) Nettleton JA, Lovegrove JA, Mensink RP, Schwab U. Dietary Fatty Acids: Is it Time to Change the Recommendations? *Ann Nutr Metab*. 2016;68(4):249-57. doi: 10.1159/000446865. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27251664.
- (47) Jessica Renzella, Nick Townsend, Jo Jewell, João Breda, Nia Roberts, Mike Rayner, Kremlin Wickramasinghe. Health Evidence Network synthesis report 58. What national and subnational interventions and policies based on Mediterranean and Nordic diets are recommended or implemented in the WHO European Region, and is there evidence of effectiveness in reducing noncommunicable diseases? WHO. 2018.
- (48) Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Algorta J, Covas MI, Lapetra J, Zazpe I, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Martínez-González MA; PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Oct;15(5):589-93. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308ba61. PMID: 18830087.

- (49) Chen GC, Neelakantan N, Martín-Calvo N, Koh WP, Yuan JM, Bonaccio M, Iacoviello L, Martínez-González MA, Qin LQ, van Dam RM. Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes. *Eur J Epidemiol*. 2019 Apr;34(4):337-349. doi: 10.1007/s10654-019-00504-7. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30826941.
- (50) Soltani S, Jayedi A, Shab-Bidar S, Becerra-Tomás N, Salas-Salvadó J. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(6):1029-1039. doi: 10.1093/advances/nmz041. PMID: 31111871; PMCID: PMC6855973.
- (51) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.
- (52) Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019 Mar;124(5):779-798. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313348. PMID: 30817261.
- (53) Duodecim 2015;131:35. Pohjoismainen ruokavalio vähentää rasvakudoksen tulehdusta.
- (54) Bere E, Brug J. Towards health-promoting and environmentally friendly regional diets - a Nordic example. *Public Health Nutr*. 2009 Jan;12(1):91-6. doi: 10.1017/S1368980008001985. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18339225.
- (55) Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, Lahti-Koski M, Männistö S. Adherence to the Baltic Sea diet consumed in the Nordic countries is associated with lower abdominal obesity. *Br J Nutr*. 2013 Feb 14;109(3):520-8. doi: 10.1017/S0007114512001262. Epub 2012 May 10. PMID: 22575060.
- (56) Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, Hammarström E, Vessby B, Johansson G, Risérus U. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J*

- Intern Med. 2011 Feb;269(2):150-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x. Epub 2010 Oct 22. PMID: 20964740.
- (57) Tuomainen M, Kärkkäinen O, Leppänen J, Auriola S, Lehtonen M, Savolainen MJ, Hermansen K, Risérus U, Åkesson B, Thorsdottir I, Kolehmainen M, Uusitupa M, Poutanen K, Schwab U, Hanhineva K. Quantitative assessment of betainized compounds and associations with dietary and metabolic biomarkers in the randomized study of the healthy Nordic diet (SYSDIET). *Am J Clin Nutr*. 2019 Nov 1;110(5):1108-1118. doi: 10.1093/ajcn/nqz179. PMID: 31504116.
- (58) Magnúsdóttir OK, Landberg R, Gunnarsdóttir I, Cloetens L, Åkesson B, Landin-Olsson M, Rosqvist F, Iggman D, Schwab U, Herzig KH, Savolainen MJ, Brader L, Hermansen K, Kolehmainen M, Poutanen K, Uusitupa M, Thorsdottir I, Risérus U. Plasma alkylresorcinols C17:0/C21:0 ratio, a biomarker of relative whole-grain rye intake, is associated to insulin sensitivity: a randomized study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Apr;68(4):453-8. doi: 10.1038/ejcn.2014.12. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24549027.
- (59) Magnúsdóttir, O. K., Landberg, R., Gunnarsdóttir, I., Cloetens, L., Åkesson, B., Rosqvist, F., Schwab, U., Herzig, K. H., Hukkanen, J., Savolainen, M. J., Brader, L., Hermansen, K., Kolehmainen, M., Poutanen, K., Uusitupa, M., Risérus, U., & Thorsdottir, I. (2014). Whole grain rye intake, reflected by a biomarker, is associated with favorable blood lipid outcomes in subjects with the metabolic syndrome--a randomized study. *PLoS one*, 9(10), e110827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110827>
- (60) Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, Jokela M, Roden M, Shipley MJ, Witte DR, Brunner EJ, Tabák AG. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes* 2010;59:1222–7.
- (61) Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, Strassburger K, Tabák AG, Schloot NC, Witte DR. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009;32:421–3.
- (62) Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr*. 2010 Aug 21;30:365-401. doi: 10.1146/annurev-nutr-010510-103954. PMID: 20645853.

- (63) Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Mar;1367(1):31-7. doi: 10.1111/nyas.13047. PMID: 27116239; PMCID: PMC4849169.
- (64) Lindström J, Aittola K, Pölonen A, Hemiö K, Ahonen K, Karhunen L, Männikkö R, Siljamäki-Ojansuu U, Tilles-Tirkkonen T, Virtanen E, Pihlajamäki J, Schwab U. Formation and Validation of the Healthy Diet Index (HDI) for Evaluation of Diet Quality in Healthcare. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 28;18(5):2362. doi: 10.3390/ijerph18052362. PMID: 33670967; PMCID: PMC7967771.
- (65) Smyth, Andrew et al. "Healthy eating and reduced risk of cognitive decline: A cohort from 40 countries." *Neurology* vol. 84,22 (2015): 2258-65. doi:10.1212/WNL.0000000000001638
- (66) Shatenstein B, Ferland G, Belleville S, Gray-Donald K, Kergoat MJ, Morais J, Gaudreau P, Payette H, Greenwood C. Diet quality and cognition among older adults from the NuAge study. *Exp Gerontol.* 2012 May;47(5):353-60. doi: 10.1016/j.exger.2012.02.002. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22386581.
- (67) Satu Männistö, Riikka Freese. Ruoankäyttökyselyt. Ravitsemustiede. Duodecim. 2021.
- (68) Satu Männistö, Riikka Freese. Ruokapäiväkirja ja ruoankäyttöhaastattelu. Ravitsemustiede. Duodecim. 2021.
- (69) Satu Männistö, Riikka Freese. Ruokapäiväkirja ja ruoankäyttöhaastattelu. Ravitsemustiede. Duodecim. 2021.
- (70) García-Conesa MT, Philippou E, Pafilas C, Massaro M, Quarta S, Andrade V, Jorge R, Chervenkov M, Ivanova T, Dimitrova D, Maksimova V, Smilkov K, Ackova DG, Miloseva L, Ruskovska T, Deligiannidou GE, Kontogiorgis CA, Pinto P. Exploring the Validity of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS): A Cross-National Study in Seven European Countries around the Mediterranean Region. *Nutrients.* 2020 Sep 27;12(10):2960. doi: 10.3390/nu12102960. PMID: 32992649; PMCID: PMC7601687.
- (71) Shakersain B, Rizzuto D, Larsson SC, Faxen-Irving G, Fratiglioni L, Xu WL. The Nordic prudent diet reduces risk of cognitive decline in the Swedish older adults: a population-based cohort study. *Nutrients* 2018; 10: E229

- (72) Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement.* 2013 Nov;9(6):657-65. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23332672.
- (73) Männikkö, R., Komulainen, P., Schwab, U., Heikkilä, H.,M., Savonen, K., Hassinen, M., Hänninen, T., Kivipelto, M. & Rauramaa, R. 2015, "The Nordic diet and cognition - The DR's EXTRA Study", *The British journal of nutrition*, vol. 114, no. 2, pp. 231-239.
- (74) Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, Xu W. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2016 Feb;12(2):100-109. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.002. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26342761.
- (75) Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygård O, Nygaard HA, Engedal K, Tell GS, Smith AD. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1470-8. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1470. PMID: 17991661.
- (76) Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):135-43. doi: 10.1002/ana.23594. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22535616; PMCID: PMC3582325.
- (77) Joseph JA, Shukitt-Hale B, Lau FC. Fruit polyphenols and their effects on neuronal signaling and behavior in senescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1100:470-85. doi: 10.1196/annals.1395.052. PMID: 17460212.
- (78) Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Willett WC, Okereke OI. Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology.* 2013 Jul;24(4):490-9. doi: 10.1097/EDE.0b013e318294a065. PMID: 23676264; PMCID: PMC3674216.
- (79) Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, Gadaleta A, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intake: possible role in

- cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol.* 2005 Apr;40(4):257-70. doi: 10.1016/j.exger.2005.01.001. PMID: 15820606.
- (80) Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-82. doi: 10.3233/JAD-130830. PMID: 24164735; PMCID: PMC3946820.
- (81) Cao L, Tan L, Wang HF, Jiang T, Zhu XC, Lu H, Tan MS, Yu JT. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016 Nov;53(9):6144-6154. doi: 10.1007/s12035-015-9516-4. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26553347.
- (82) Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J, Estruch R, Ros E. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Jul;175(7):1094-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2018 Dec 1;178(12):1731-1732. PMID: 25961184.
- (83) Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1015-22. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26086182; PMCID: PMC4581900.
- (84) Wesselman LMP, van Lent DM, Schröder A, van de Rest O, Peters O, Menne F, Fuentes M, Priller J, Spruth EJ, Altenstein S, Schneider A, Fließbach K, Roeske S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Spottke A, Pross V, Wiltfang J, Vukovich R, Schild AK, Düzel E, Metzger CD, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Pernecky R, Tatò M, Teipel S, Kilimann I, Laske C, Buchmann M, Ramirez A, Sikkes SAM, Jessen F, van der Flier WM, Wagner M. Dietary patterns are related to cognitive functioning in elderly enriched with individuals at increased risk for Alzheimer's disease. *Eur J Nutr.* 2021 Mar;60(2):849-860. doi: 10.1007/s00394-020-02257-6. Epub 2020 May 29. PMID: 32472387; PMCID: PMC7900077.
- (85) Cherbuin N, Anstey KJ. The Mediterranean diet is not related to cognitive change in a large prospective investigation: the PATH Through Life study. *Am J*

- Geriatr Psychiatry. 2012 Jul;20(7):635-9. doi: 10.1097/JGP.0b013e31823032a9. PMID: 21937919.
- (86) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25771249.
- (87) Lehtisalo J, Levälähti E, Lindström J, Hänninen T, Paajanen T, Peltonen M, Antikainen R, Laatikainen T, Strandberg T, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M, Ngandu T. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). *Alzheimers Dement*. 2019 Mar;15(3):410-417. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.001. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30527596.
- (88) Solfrizzi V., Frisardi V., Seripa D., Logroscino G., P. Imbimbo B., D'Onofrio G., Addante F., Sancarolo D., Cascavilla L., Pilotto A. and Panza F., Mediterranean Diet in Predementia and Dementia Syndromes, *Current Alzheimer Research* 2011; 8(5). <https://dx-doi-org.ezproxy.uef.fi:2443/10.2174/156720511796391809>
- (89) Duplantier, Sally C, and Christopher D Gardner. "A Critical Review of the Study of Neuroprotective Diets to Reduce Cognitive Decline." *Nutrients* vol. 13,7 2264. 30 Jun. 2021, doi:10.3390/nu13072264
- (90) Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakouli M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):1006-1015. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30338-7. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30244829.
- (91) Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1188-94. doi: 10.1212/wnl.56.9.1188. PMID: 11342684.
- (92) Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, Zhang Y. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Nov 13;19(1):284. doi: 10.1186/s12883-019-1500-6. PMID: 31722673; PMCID: PMC6854782.

- (93) Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitanen M, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):99-107. doi: 10.1159/000093478. Epub 2006 May 19. PMID: 16710090.
- (94) Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, Capurso A, Panza F. 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 Nov;27(11):1694-704. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.026. Epub 2005 Oct 26. PMID: 16256248.
- (95) Cederholm T. Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia or Alzheimer's disease in older adults - any news? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Mar;20(2):104-109. doi: 10.1097/MCO.0000000000000350. PMID: 27977429.
- (96) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1402-8. doi: 10.1001/archneur.63.10.1402. PMID: 17030655.
- (97) Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, Sanchez-Tainta A, Ros E, Valls-Pedret C, Martínez-González MÁ. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Dec;84(12):1318-25. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792. Epub 2013 May 13. PMID: 23670794.
- (98) Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Quintana M, Corella D, Pintó X, Martínez-González MÁ, Estruch R, Ros E. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(4):773-82. doi: 10.3233/JAD-2012-111799. PMID: 22349682.
- (99) Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hovenaar-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA):

- a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):797-805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27474376.
- (100) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, Bories L, Cufi MN, Dantoine T, Dartigues JF, Desclaux F, Gabelle A, Gasnier Y, Pesce A, Sudres K, Touchon J, Robert P, Rouaud O, Legrand P, Payoux P, Caubere JP, Weiner M, Carrié I, Ousset PJ, Vellas B; MAPT Study Group. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):377-389. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28359749.
- (101) Liu X, Morris MC, Dhana K, et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials*. 2021;102:106270. doi:10.1016/j.cct.2021.106270
- (102) Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, Baker L, Belleville S, Brodaty H, Brucki SM, Calandri I, Caramelli P, Chen C, Chertkow H, Chew E, Choi SH, Chowdhary N, Crivelli L, Torre R, Du Y, Dua T, Espeland M, Feldman HH, Hartmanis M, Hartmann T, Heffernan M, Henry CJ, Hong CH, Håkansson K, Iwatsubo T, Jeong JH, Jimenez-Maggiora G, Koo EH, Launer LJ, Lehtisalo J, Lopera F, Martínez-Lage P, Martins R, Middleton L, Molinuevo JL, Montero-Odasso M, Moon SY, Morales-Pérez K, Nitrini R, Nygaard HB, Park YK, Peltonen M, Qiu C, Quiroz YT, Raman R, Rao N, Ravindranath V, Rosenberg A, Sakurai T, Salinas RM, Scheltens P, Sevlever G, Soininen H, Sosa AL, Suemoto CK, Tainta-Cuezva M, Velilla L, Wang Y, Whitmer R, Xu X, Bain LJ, Solomon A, Ngandu T, Carrillo MC. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020 Jul;16(7):1078-1094. doi: 10.1002/alz.12123. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32627328.
- (103) Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):735-41. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70537-3. PMID: 16914401.
- (104) Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F,

- Nissinen A, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23332672.
- (105) Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Arch Neurol*. 2007 Sep;64(9):1323-9. doi: 10.1001/archneur.64.9.1323. PMID: 17846273.
- (106) Eric T Poehlman, Roman V Dvorak, Energy expenditure, energy intake, and weight loss in Alzheimer disease, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 71, Issue 2, February 2000, Pages 650S–655S, <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.650s>
- (107) Suomalaiset ravitsemussuositukset. 2014. Valtion ravitsemusneuvottelukunta.
- (108) Lehtisalo J, Ngandu T, Valve P, Antikainen R, Laatikainen T, Strandberg T, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M, Lindström J. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017 Aug;118(4):291-302. doi: 10.1017/S0007114517001982. PMID: 28875868.
- (109) Mantzourou M, Vadikolias K, Pavlidou E, Tryfonos C, Vasios G, Serdari A, Giaginis C. Mediterranean diet adherence is associated with better cognitive status and less depressive symptoms in a Greek elderly population. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Apr;33(4):1033-1040. doi: 10.1007/s40520-020-01608-x. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488472.
- (110) Marseglia, Anna et al. “Effect of the NU-AGE Diet on Cognitive Functioning in Older Adults: A Randomized Controlled Trial.” *Frontiers in physiology* vol. 9 349. 4 Apr. 2018, doi:10.3389/fphys.2018.00349
- (111) Fineli-tietokanta, <https://fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet/535>
- (112) Fineli-tietokanta, <https://fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet/536>
- (113) Dyall SC, Michael-Titus AT. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med*. 2008;10(4):219-35. doi: 10.1007/s12017-008-8036-z. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18543124.

- (114) Hoffman R, Gerber M. Can rapeseed oil replace olive oil as part of a Mediterranean-style diet? *Br J Nutr.* 2014 Dec 14;112(11):1882-95. doi: 10.1017/S0007114514002888. Epub 2014 Oct 17. PMID: 25322908.
- (115) Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, Wold AB, Haffner K, Baugerød H, Andersen LF, Moskaug Ø, Jacobs DR Jr, Blomhoff R. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr.* 2002 Mar;132(3):461-71. doi: 10.1093/jn/132.3.461. PMID: 11880572.
- (116) Suhr J, Vuholm S, Iversen KN, Landberg R, Kristensen M. Wholegrain rye, but not wholegrain wheat, lowers body weight and fat mass compared with refined wheat: a 6-week randomized study. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Aug;71(8):959-967. doi: 10.1038/ejcn.2017.12. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28327566.
- (117) Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Pulkkinen L, Atalay M, Mykkänen H, Uusitupa M, Poutanen K, Niskanen L. Inflammation markers are modulated by responses to diets differing in postprandial insulin responses in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1497-503. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1497. PMID: 18469276.
- (118) McIntosh GH, Noakes M, Royle PJ, Foster PR. Whole-grain rye and wheat foods and markers of bowel health in overweight middle-aged men. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):967-74. doi: 10.1093/ajcn/77.4.967. PMID: 12663299.
- (119) Umegaki, Hiroyuki. "Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights." *Clinical interventions in aging* vol. 9 1011-9. 28 Jun. 2014, doi:10.2147/CIA.S48926