

Altes und Neues zu mediterraner Diät und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Menschen mit erhöhtem Demenzrisiko

Helmut Hildebrandt

Klinikum Bremen-Ost, Department of Neurology, Germany

Department of Psychology, CvO University Oldenburg, Germany

Studie 1

Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers, and Brain Atrophy in Old Age

Tommaso Ballarini, PhD, Debora Melo van Lent, PhD, Julia Brunner, MSc, Alina Schröder *Neurology*[®] 2021;96:e2920-e2932.

Methodik

- Teilnehmerzahl = 512, davon 169 kognitiv „normale“, der Rest mit erhöhten Risikofaktoren in Richtung AD, aber ohne Demenz
- Ernährung erfragt durch standardisierten Fragebogen
- Outcome Parameter: Hirnatrophie (T1 MRT), neuropsychologische Testung, Nervenflüssigkeit mit Destruktionsparametern
- Statistische Auswertung mit linearen Regressionsanalysen

Was ist eine mediterrane Diät?

Mediterrane Diät: weniger zugesetzter Zucker, weniger gesättigte Fettsäuren und Transfette, niedrigeres Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren.

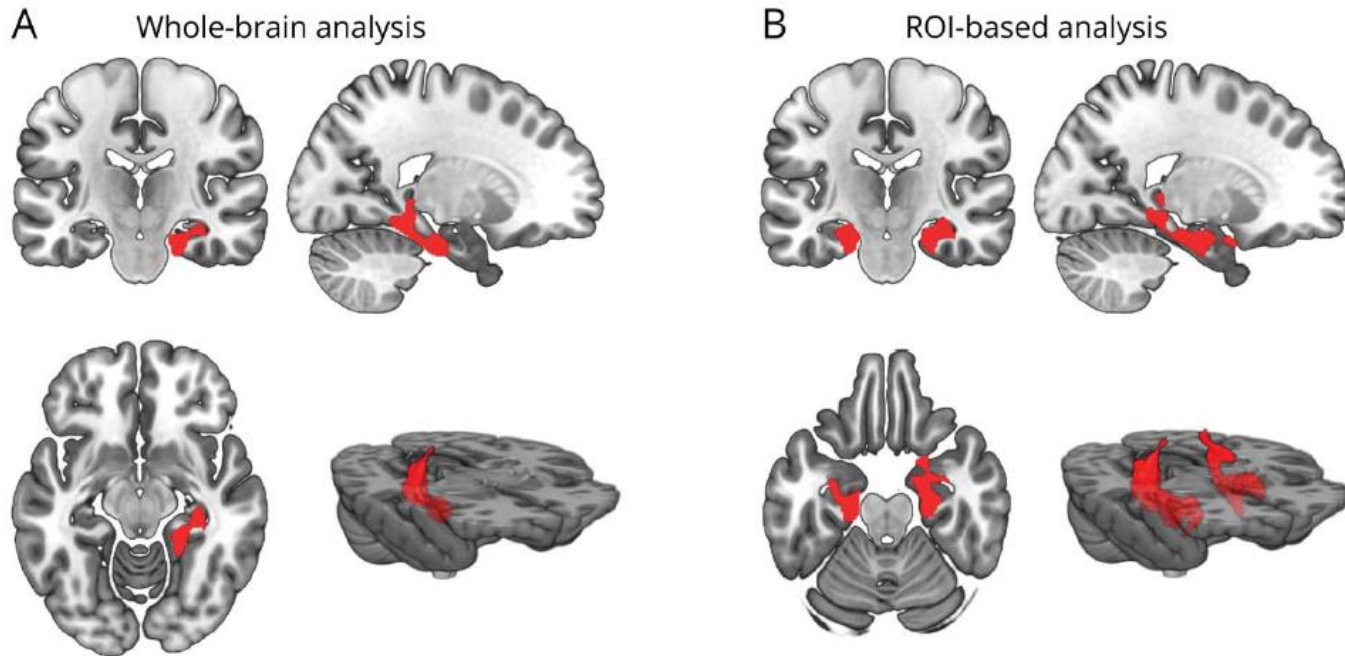
Nahrungsmittel	Unter Median	Über Median
Fisch	0	1
mehr ungesättigte Fettsäure enthaltene Speiseöle	0	1
Gemüse	0	1
Früchte/Nüsse	0	1
Hülsenfrüchte (z.B. Sojabohnen)	0	1
Getreide	0	1
	keiner / viel	leicht bis moderat
Alkoholkonsum	0	1
	Über Median	Unter Median
Fleisch	0	1
Molkereiprodukte	0	1
Gesamtsumme	0	9
	Keine MeDi	Max. MeDi

Table 1 Demographic and Basic Clinical Characteristics
(n = 512)

Variables	Mean	SD	Min	Max
Age, y	69.49	5.86	59	86
Education, y	14.57	2.91	8	20
MMSE score, range 0–30	29.10	1.30	18	30
CDR Sum of Boxes score, range 0–18	0.43	0.86	0	7.5
BMI, kg/m ^{2a}	25.76	3.83	16.00	47.00
Daily energy intake, kcal/d	2,298.95	743.26	765.10	4,954.60
Physical activity score (PASE) ^a	31.10	11.95	4.67	78.75
Mediterranean diet score, range 0–9	4.53	1.64	0	8
MEM score	0.31	0.7	–2.2	3.83
			Frequencies (%)	
F/M, n (%)			270/242 (52.7/47.3)	
<i>APOE</i> ε4 carriers/noncarriers, n (%) ^a			143/358 (28.54/71.46)	
Cognitive status, n (%)				
Cognitively normal			431 (84.2%)	
MCI			81 (15.8%)	

Größe der Hirnregion (gezählte Kubikmillimeter Würfel) im Verhältnis zum Wert im Fragebogen über Ernährung

Figure 1 Positive Association Between MeDi and Brain Volume



(A) Positive association between Mediterranean diet (MeDi) score and brain gray matter volume at the whole-brain level. (B) Positive association between MeDi score and gray matter volume in a priori-defined regions of interest (ROIs) covering the bilateral hippocampi and parahippocampal gyri. All results are corrected for age, sex, total intracranial volume, and MRI scanner heterogeneity. Results are shown at $p < 0.05$ family-wise error corrected. Images are displayed in neurologic convention: left of the brain on the left of the image. Unthresholded T map is available at Neurovault (neurovault.org/collections/KMIELIOW/).

Table 3 Associations Among MeDi Score, Cognitive Outcomes, and CSF Biomarkers

	Model	Estimate	Standard error	CI	<i>p</i> Value	
Memory	1	0.05	0.02	0.01 to 0.08	0.005 ^a	
	2	0.03	0.02	0.00 to 0.07	0.038 ^a	
	1 + <i>APOE</i>	0.04	0.02	0.01 to 0.07	0.007 ^a	
	2 + <i>APOE</i>	0.04	0.02	0.00 to 0.07	0.031 ^a	
Language	1	0.03	0.02	0.00 to 0.06	0.027 ^a	
	2	0.02	0.02	-0.01 to 0.05	0.261	
	1 + <i>APOE</i>	0.03	0.02	-0.00 to 0.06	0.055	
	2 + <i>APOE</i>	0.02	0.02	-0.01 to 0.05	0.291	
Executive functions	1	0.01	0.02	-0.02 to 0.04	0.510	
	2	0.00	0.02	-0.03 to 0.04	0.866	
	1 + <i>APOE</i>	0.01	0.02	-0.02 to 0.04	0.561	
	2 + <i>APOE</i>	0.00	0.02	-0.03 to 0.04	0.837	
2 + <i>APOE</i>		0.02	0.02	-0.02 to 0.05	0.337	
	Visuospatial abilities	1	0.02	0.02	-0.01 to 0.05	0.241
		2	0.01	0.02	-0.02 to 0.04	0.482
		1 + <i>APOE</i>	0.02	0.02	-0.02 to 0.05	0.339
2 + <i>APOE</i>		0.01	0.02	-0.02 to 0.04	0.543	

Kognition

Ergebnisse linearer Regressionsmodelle.

Kovariaten in Modell 1: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre.

Kovariaten in Modell 2: Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Körpermasse-Index, tägliche Gesamtkalorienaufnahme und körperliche Aktivität.

Modell 1 und 2 + *APOE* e4 zeigt die Ergebnisse nach zusätzlicher Korrektur für den *APOE* e4 Status (Träger und Nicht-Träger).

Nerven- flüssigkeit (n = 226)

pTau181	1	-2.26	0.65	-3.54 to -0.99	<0.001 ^a
	2	-1.96	0.68	-3.29 to -0.63	0.004 ^a
	1 + <i>APOE</i>	-1.89	0.64	-3.15 to -0.62	0.004 ^a
	2 + <i>APOE</i>	-1.64	0.67	-2.96 to -0.33	0.015 ^a
Aβ₄₂	1	24.24	12.00	0.58 to 47.90	0.045 ^a
	2	17.77	12.45	-6.79 to 42.33	0.155
	1 + <i>APOE</i>	12.58	11.54	-10.17 to 35.33	0.277
	2 + <i>APOE</i>	8.16	11.93	-15.36 to 31.68	0.494
Aβ_{42/40}	1	0.0034	0.00098	0.00 to 0.01	0.001 ^a
	2	0.0027	0.001	0.00 to 0.00	0.008 ^a
	1 + <i>APOE</i>	0.0022	0.0009	0.0004 to 0.0039	0.014 ^a
	2 + <i>APOE</i>	0.0017	0.0009	-0.0001 to 0.0035	0.064
Aβ₄₂/ pTau181	1	0.94	0.26	0.43 to 1.45	<0.001 ^a
	2	0.71	0.27	0.18 to 1.24	0.009 ^a
	1 + <i>APOE</i>	0.63	0.24	0.16 to 1.09	0.009 ^a
	2 + <i>APOE</i>	0.46	0.25	-0.03 to 0.94	0.063

Studie 2

Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk

Aline Thomas ✉ Marion Baillet, Cécile Proust-Lima, Catherine Féart, Alexandra Foubert-Samier, Catherine Helmer, Gwénaëlle Catheline, Cécilia Samieri

First published: 08 October 2020 | <https://doi.org/10.1002/alz.12195> | Citations: 3

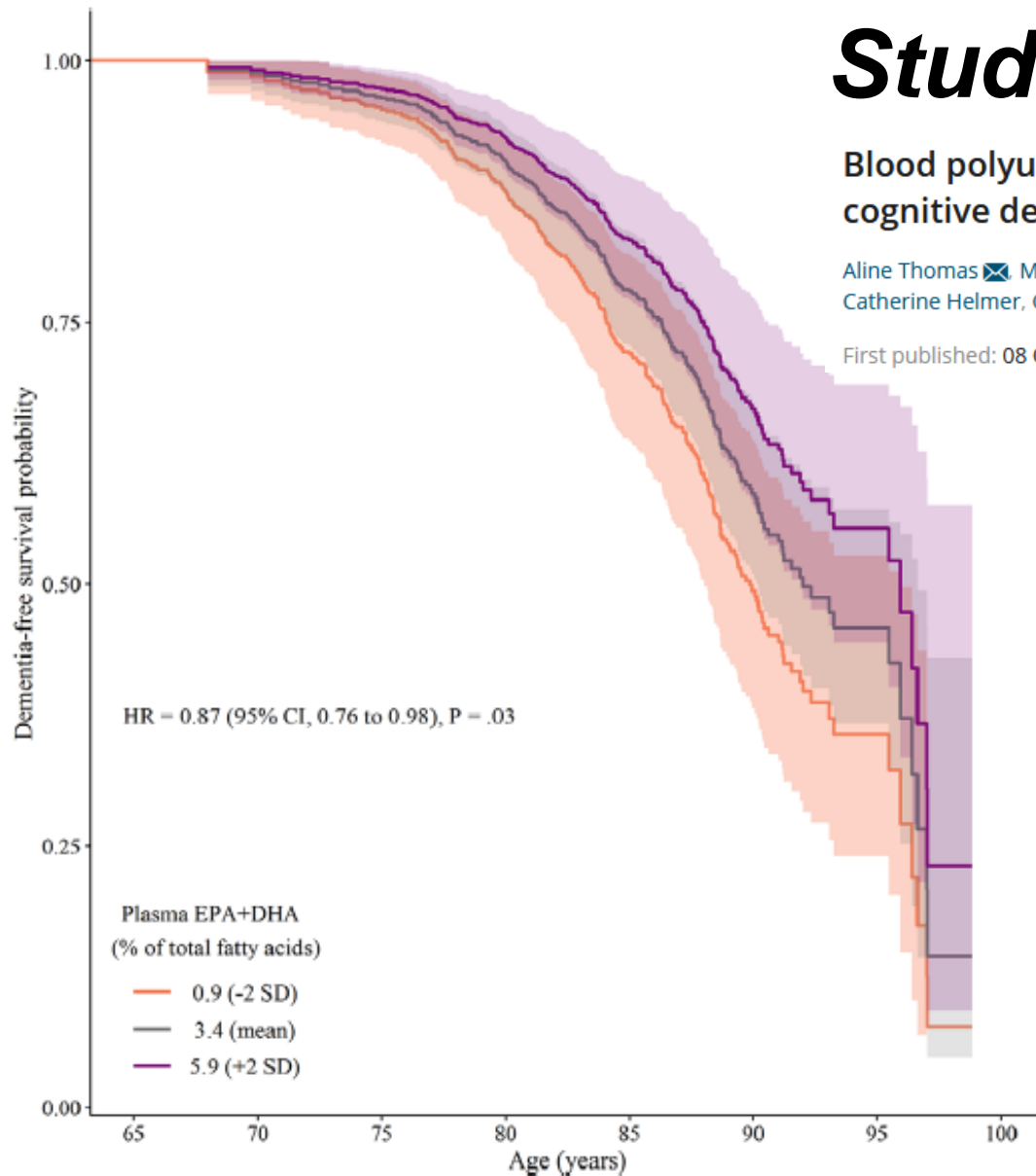


FIGURE 1 Dementia-free survival estimated by a multivariable Cox model*, according to increasing levels of baseline plasma EPA+DHA, the 3C Bordeaux study, 1999–2014 (n = 1279).

Langzeitstudie:
Personen nach 10 Jahre im
Zustand ohne Demenz
bezogen auf Konzentration
Omega-3 Fettsäure im Blut
bei Einschluss in die Studie.

Die Höhe des Omega-3
Levels korrelierte allerdings
mit Geschlecht, Ausbildung
und sportlicher Aktivität.

Conclusion

Our findings corroborate the view of MeDi as a protective factor against memory decline and mediotemporal atrophy. They suggest that these associations might be explained by a decrease of amyloidosis and tau pathology. Longitudinal and dietary intervention studies should further examine this conjecture and its treatment implications.

Mediterrane Diät scheint mit Kognition, Hirnatrophie und Destruktionsparameter im Liquor zusammen zu hängen (jedenfalls früh im Krankheitsverlauf).

Leider sind die Ergebnisse methodisch problematisch:

Querschnittsuntersuchung bzw.
unkontrollierte Langzeitbeobachtung

Studie 3: Veränderungen bei Intervention?

Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline A Randomized Clinical Trial

JAMA Intern Med. 2015;175(7):1094-1103.

Cinta Valls-Pedret, MSc; Aleix Sala-Vila, DPharm, PhD; Mercè Serra-Mir, RD; Dolores Corella, DPharm, PhD; Rafael de la Torre, DPharm, PhD;

OBJECTIVE To investigate whether a Mediterranean diet supplemented with antioxidant-rich foods influences cognitive function compared with a control diet.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Parallel-group randomized clinical trial of 447 cognitively healthy volunteers from Barcelona, Spain (233 women [52.1%]; mean age, 66.9 years), at high cardiovascular risk were enrolled into the Prevención con Dieta Mediterránea nutrition intervention trial from October 1, 2003, through December 31, 2009. All patients underwent neuropsychological assessment at inclusion and were offered retesting at the end of the study.

INTERVENTIONS Participants were randomly assigned to a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil (1 L/wk), a Mediterranean diet supplemented with mixed nuts (30 g/d), or a control diet (advice to reduce dietary fat).

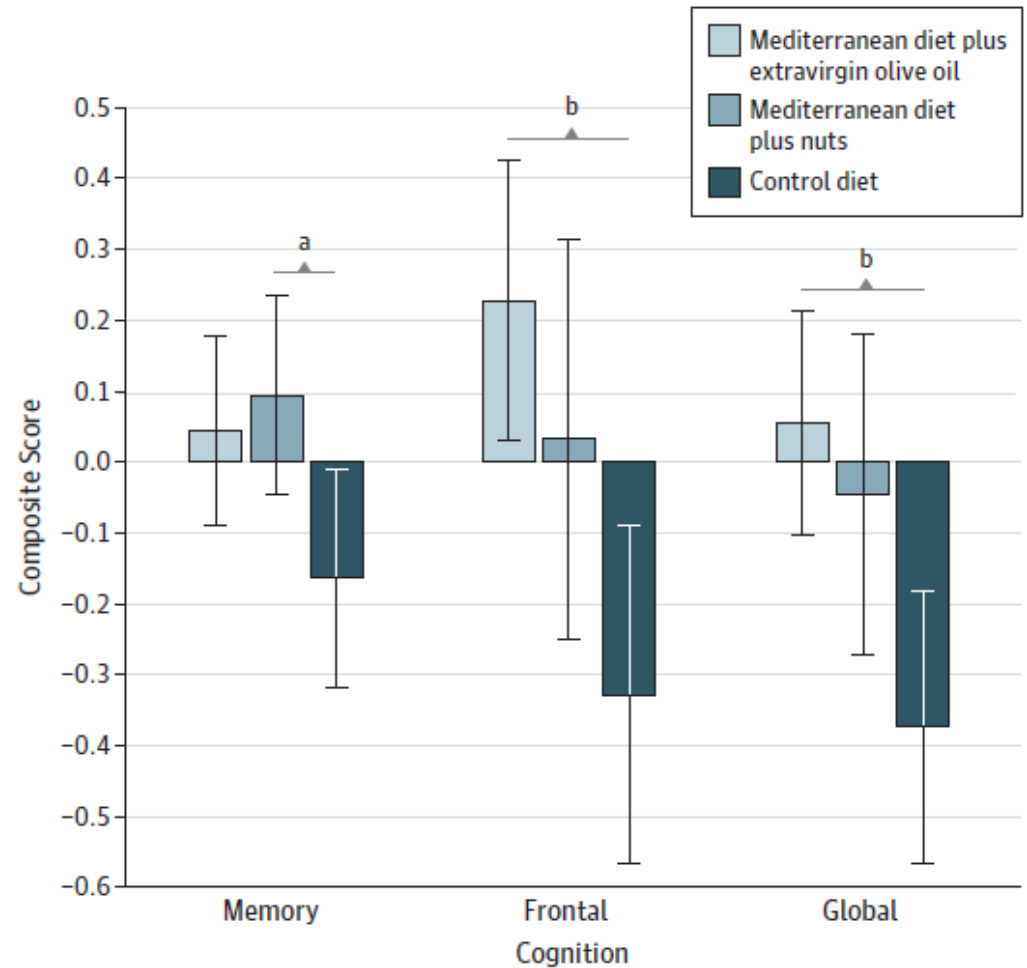
Ergebnis nach
~ 4 Jahren von 334
der ursprünglich 447
eingeschlossenen
PatientInnen.

Olivenöl: Höherer Anteil an
Omega-6 Fettsäure

Nüsse: Höherer Anteil an
Omega-3 Fettsäure

Systematische Reviews:
Omega-3 Fettsäure könnte
Gedächtnisleistung und
Hippokampusvolumen
beeinflussen, aber
nur bei älteren Menschen,
solchen mit MCI bzw. mit
sehr milder AD

Figure 2. Changes in Cognitive Function Measured With Composites by Intervention Group



Error bars indicate 95% CIs. *P* values by analysis of covariance were adjusted for sex, baseline age, years of education, marital status, *APOE* ϵ 4 genotype, ever smoking, baseline body mass index, energy intake, physical activity, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol, statin treatment, hypertension, use of anticholinergic drugs, time of follow-up, and propensity score for group allocation (30 variables as predictors of allocation) with the Bonferroni post hoc test. For each cognitive

Conclusions

Our results suggest that in an older population a Mediterranean diet supplemented with olive oil or nuts may counteract age-related cognitive decline. The lack of effective treatments for cognitive decline and dementia points to the need of preventive strategies to delay the onset and/or minimize the effects of these devastating conditions. The present results with the Mediterranean diet are encouraging, but further investigation is warranted.

Schöne randomisierte Studie – aber in dieser Form keine Evidenz für Alzheimererkrankung (Personen mit erhöhtem vaskulären Risiko!).
Und erneut nur Nachweis für erst leicht betroffene PatientInnen.

Studie 4

Diet Intervention and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Amnestic Mild Cognitive Impairment

Jennifer L. Bayer-Carter, MS; Pattie S. Green, PhD; Thomas J. Montine, MD, PhD; Brian VanFossen, PhD; Laura D. Baker, PhD; G. Stennis Watson, PhD; Laura M. Bonner, PhD; Maureen Callaghan, MD; James B. Leverenz, MD; Brooke K. Walter, MD; Elaine Tsai, MD; Stephen R. Plymate, MD; Nadia Postupna, PhD; Charles W. Wilkinson, PhD; Jing Zhang, PhD; Johanna Lampe, PhD; Steven E. Kahn, MB, ChB; Suzanne Craft, PhD

Arch Neurol. 2011;68(6):743-752

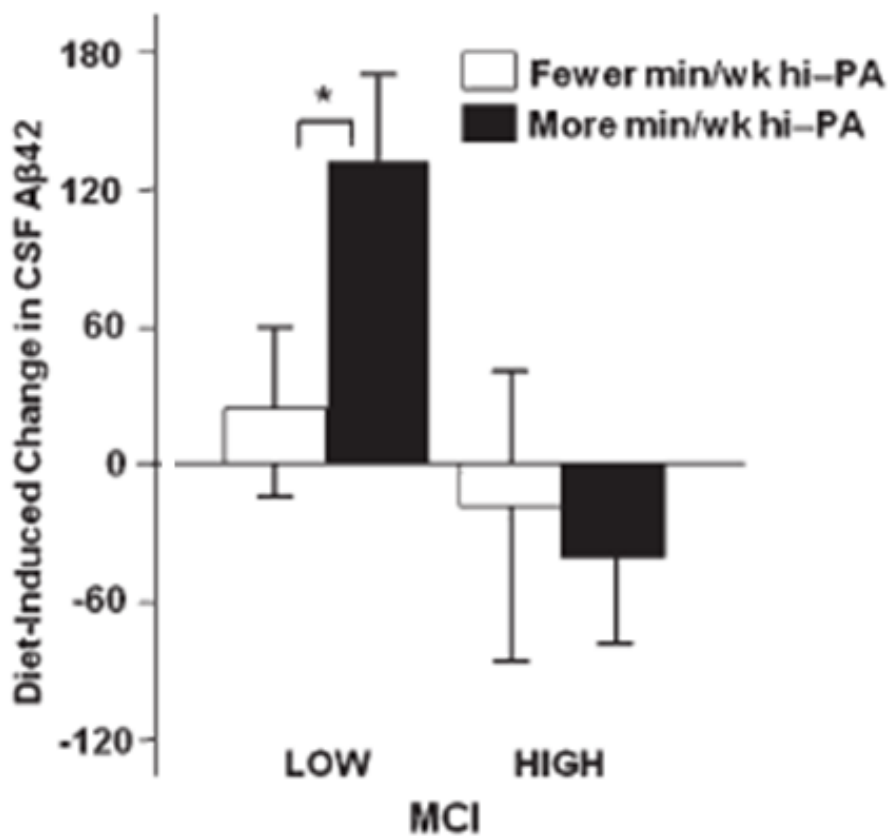
Aufbau der Studie

- 20 Gesunde, 29 amnestisch MCI Patienten
- Gruppe 1 (n = 24) hoher Anteil an gesättigten Fettsäuren und einfachen Kohlenhydraten; Gruppe 2 (n = 25) niedriger Anteil gesättigter Fettsäuren.
- Beide Gruppen: Auslieferung der Essenspakete zweimal die Woche mit individuell bemessenem Kalorienanteil zur Vermeidung von Gewichtsverlusten
=> *Doppelverblindung*

Procedere

- Studiendauer auf 4 Wochen begrenzt (ethische Bedenken wegen Gruppe 1).
- Primärer Endpunkt: A-Beta (1-42)
- Klinische Relevanz: Gedächtnisleistung
- Sekundäre Endpunkte: Total Tau, Insulin, Cholesterin, F2-Isoprostan (Marker für oxidativen Stress)

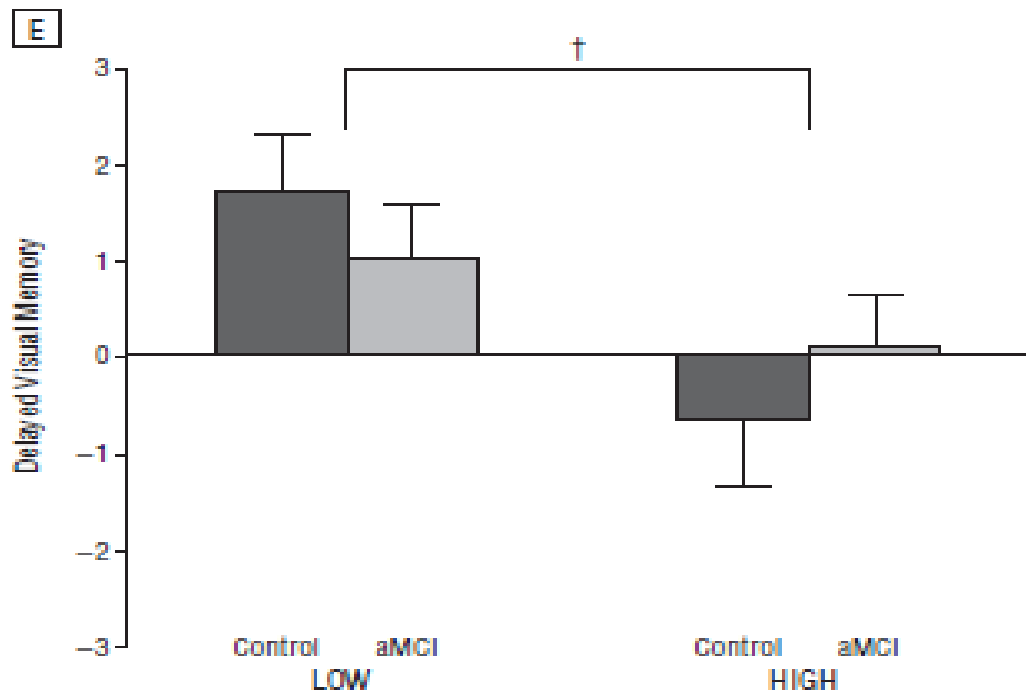
High-Intensity Physical Activity Modulates Diet Effects on Cerebrospinal Amyloid- β Levels in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment



* $p=0.03$; † $p=0.10$

Allerdings partiell Nachweis der „Schädlichkeit“ von gesättigten Fettsäuren, die durch Bewegung nicht kompensiert werden kann. Und wieder MCI, nicht AD Patienten.

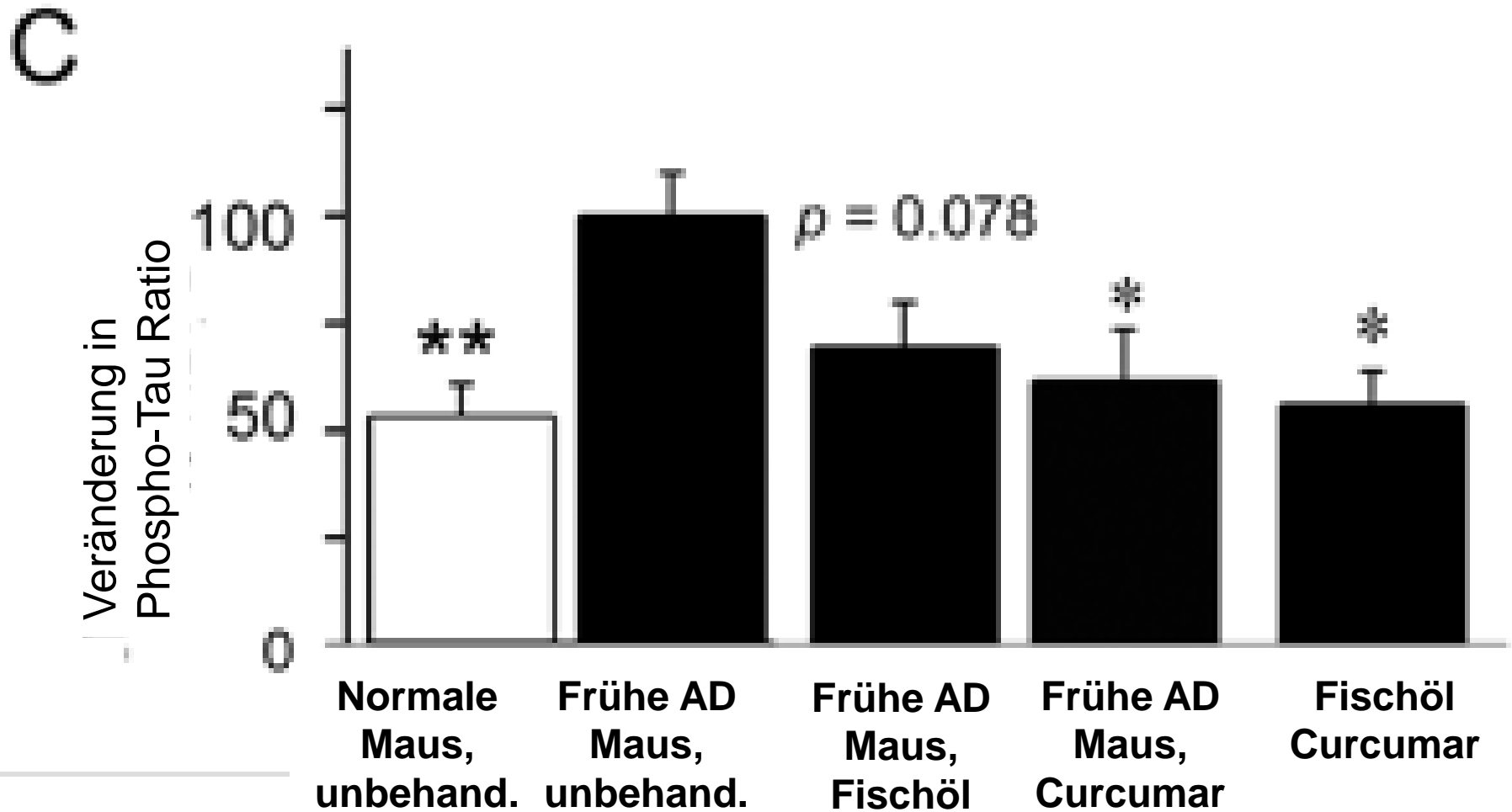
Klinische Relevanz: Gedächtnisleistung



Studie 5: Ein älteres Tierexperiment mit Mäusen

Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin

Qiu-Lan Ma¹, Fusheng Yang, Emily R Rosario, Oliver J Ubeda, Walter Beech, Dana J Gant,



Zusammenfassung

- Es gibt inzwischen Evidenz, dass *komplexe* Life-Style Änderungen sich auf Kognition, Hirnatrophie und Liquorwerte auswirken.
- Die Evidenz scheint klarer als alle pharmakologische Evidenz.
- Für bloße Nahrungsergänzungsmittel ($\geq 1\text{g/d}$ Omega-3 ohne Life-Style Änderung) ist die Datenlage unklarer.
- Effekt primär in der frühen Phase der Alzheimererkrankung.
- Für Patienten mit klinisch vorhandener Demenz eventuell Hinweis auf Wirksamkeit von Sport mit kognitivem Training.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

