

Livsstilsrelaterade faktorer påverkar kognitiv hälsa

MULTIMODALA INTERVENTIONER GER HOPP OM MINSKAD LIVSTIDSRISK

Möjligheten att förebygga kognitiv svikt och senare-läggas demens med livsstilsförändringar uppmärksammades efter att resultaten från den finsk-svenska FINGER-studien (Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability) publicerades i Lancet 2015 [1]. FINGER-studien visade att 2 år av livsstilsförändringar, det vill säga hälsosam mat enligt de nordiska näringsrekommendationerna (NNR), fysisk aktivitet, kognitiv träning, social interaktion och kontroll av hjärt-kärlriskfaktorer, förbättrade en rad kognitiva förmågor (se nedan) [1].

I 2024 års uppdatering av Lancet Standing Commission on Dementia beskrivs 14 modifierbara riskfaktorer. Hälften är kopplade till levnadsvanor, som om de ändrades teoretiskt skulle kunna halvera risken att insjukna i demens [2]. Riskfaktorerna är högt blodsocker, högt blodtryck, högt LDL-kolesterol, obesitas i medelåldern, fysisk inaktivitet, depression, rökning, låg utbildning, hörselproblem, synnedsättning, högt alkoholintag, social isolering, luftföroreningar och hjärnskador. Högt LDL-kolesterol och hörselnedsättning bedömdes vara de med starkast negativ effekt: 7 procent tillskriven risk (attributable risk) vardera [2]. Ensamhet, hopplöshet, stress, sömnstörningar, bristande munhälsa och infektioner nämns som andra möjliga påverkbara riskfaktorer [3].

Intresset för interventioner mot livsstilsrelaterade riskfaktorer ökar efter att förhoppningar också har väckts om ny läkemedelsbehandling av tidig Alzheimers sjukdom med antikroppar för att minska ansamlingar av amyloid-beta-protein i hjärnan. Dock är effekten måttlig och kostnaden hög, och bara en minoritet av patienter med alzheimer kan få behandlingen.

Syftet med denna översikt är att sammanfatta aktuell kunskap om enskilda och kombinerade, så kallade multimodala, livsstilsåtgärder med visst fokus på nutrition för att modifiera eller uppskjuta sjukdomsprocessen vid kognitiva sjukdomar.

Kostmönster, livsmedel och näringsämnen

Den uppdaterade evidensbasen är god för effekter av kostmönster, det vill säga kombinationer av livsmedel och näringsämnen som när de interagerar med varandra bidrar till en samlad effekt som är större än för de enskilda näringsämnena.

Traditionell medelhavskost, det vill säga det man åt på 1960-talet på till exempel Kreta, Grekland, främst baserad på grönsaker, frukt, baljväxter, olivolja och fisk, är det kostmönster som är mest studerat [4]. Den modellen överensstämmer i stort med de nordiska näringsrekommendationerna (NNR) [5] och illustreras i Figur 1. Många longitudinella observationsstudier ligger till grund för flera metaanalyser som genomgåen-

Gerd Faxén Irving, docent, leg dietist, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Stockholm
 ● gerd.faxen.irving@ki.se

Tommy Cederholm, professor emeritus, leg läkare, institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap, Uppsala universitet

Mai-Lis Hellénus, professor emeritus, leg läkare, institutionen för medicin Solna, Karolinska institutet, Stockholm

Jan Palmblad, professor emeritus, leg läkare, institutionen för medicin Huddinge, Karolinska institutet, Stockholm

Lars-Olof Wahlund, senior professor, leg läkare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet, Stockholm

Miia Kivipelto, professor i klinisk geriatrik, Karolinska institutet, Stockholm; FOU-chef, ME geriatrik medicin, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

de visar minskad risk för såväl kognitiv nedsättning som utveckling av demenssjukdom [6], om man följer ett hälsosamt kostmönster. Nature Medicine rapporterade nyligen data från 30-årsuppföljningen av Nurses' health- och Health professionals-studierna, där 8 varianter av växtbaserade kostmönster alla var förknippade med intakt kognition; det vill säga oddskvoter (OR) från 1,45 till 1,86 för bättre kognition vid 70 års ålder när 5:e kvintilen av följsamhet jämfördes med 1:a kvintilen [7]. DASH (Dietary approaches to stop hypertension) är ett kostmönster med fokus på blodtryckssänkning [8]. MIND (Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay) är en hybrid mellan medelhavskost och DASH och är sammansatt av mycket grönsaker, bär, nötter, fullkorn och fisk, för att specifikt motverka neurodegenerativa sjukdomar [9]. I en systematisk sammanställning av 56 studier, mest av tvärsnitts- och longitudinell karaktär [10], sammanfattade författarna att en hög följsamhet till medelhavs-, DASH- och MIND-kost ledde till minskad försämring av kognitionen och mindre risk för alzheimer. Samma slutsats nåddes i en sammanställning av 6 interventionsstudier och 31 kohortstudier [11]. Rush memory and aging-studien (n = 581) rapporterade att följsamhet till MIND-kosten fram till död (i genomsnitt ca 7 år) var förknippad med minskad beta-amyloid-ansamling [12]. Långsammare kognitiv försämring med MIND-kosten observerades hos deltagare i Chicago Health and aging project-studien (n = 5 259) som följdes under $7,8 \pm 4,6$ år, resultat som stöds av en systematisk sammanställning (mest observationsstudier) över MIND-kostens effekter [13]. Mekanismerna bakom kostmönstrens positiva effekter, till exempel minskad neuroinflammation, kartläggs allt noggrannare [14]. Det finns också observationsstudier som inte stödjer kopplingen mellan matens kvalitet och risken att drabbas av kognitiv sjukdom, till exempel Malmö

HUVUDBUDSKAP

- Livsstilsrelaterade faktorer påverkar risken att drabbas av kognitiva sjukdomar.
- Hälsosamma kostmönster, som traditionell medelhavskost, liksom fysisk aktivitet är kopplade till förbättrad kognitiv funktion.
- FINGER-konceptet, som kombinerar livsstilsåtgärderna hälsosam mat, fysisk aktivitet, sociala aktiviteter, kognitiv träning och kontroll av kardiovaskulära riskfaktorer, har visat kognitiva skyddseffekter.
- Multimodala interventioner ger hopp om minskad livstidsrisk att drabbas av kognitiv sjukdom.



Figur 1. Matpyramiden visar proportionerna i det som forskningen visat vara det mest hälsosamma matmönstret. I basen finns det som vi bör äta mest av: grönsaker, frukt, baljväxter, rotfrukter, nötter, müsli, bär, fiber- och fullkornsrikt bröd och olja som basfett. Komplettera med fisk och skaldjur flera gånger i veckan, kyckling och lite mejeriprodukter. Var sparsam med rött kött och sötsaker. Matpyramiden vilar på en bas av daglig fysisk aktivitet och gemenskap kring matlagning och måltider. Från Sundkurs/Hjärt-lungfonden. Foto: Ulrika Ekblom

Kost Cancer-studien, som analyserade kostintaget vid studiestart hos närmare 30 000 individer och relaterade det till risken att få demens 20 år senare [15].

Av enskilda livsmedel har ett högt eller ökat fiskintag i längre observationsstudier visat association till bättre eller bevarad kognition [16-18]. En holländsk studie [14] med ca 1 600 personer >45 år registrerade deltagarnas livsmedelsval var 6:e år. Fiskkonsumtion och intag av eikosapentaensyra (EPA) och dokosaheksaensyra (DHA) var inverst relaterad till risk för nedsatt kognition under observationsperioden, även efter korrektion för ålder, kön, utbildning, rökning, alkohol och energiintag. I en studie från Chicago [17] med 815 personer >65 år med risk för alzheimer utvecklade 130 deltagare alzheimer inom 3 år. Minst 1 fiskmåltid i veckan minskade risken att utveckla alzheimer med 60 procent. En metaanalys från 2024 av fisk och kognition med 35 studier [18] rapporterade en dos-responseffekt avseende risk för kognitiv nedsättning, men beträffande risken att insjukna i demens och alzheimer behövs fler studier.

Av enskilda näringsämnen har de marina omega-3-fettsyrorna, det vill säga EPA och DHA, studerats mest. I observationsstudier, till exempel Framingham-studien, har höga serumnivåer av DHA/EPA varit associerade till bättre kognition [19,20]. En Cochrane-översikt från 2016 [21] har sammanställt data från 3 randomiserade kontrollerade studier (RCT) [22-24] med sammanlagt 632 patienter med lindrig till måttlig alzheimer. De fick tillskott med EPA (600-975 mg/d) och DHA (675-1 720 mg/d) under 6, 12 respektive 18 månader. Effekt kunde inte påvisas i någon av de enskilda studierna [21]. OmegAD-studien [22] visade i subgruppsanalyser en bromsad kognitiv försämring hos patienter med lindrig alzheimer: >27 poäng på Mini-mental test (MMT) (0-30 poäng). Möjligen kan det resultatet antyda varför resultaten blir negativa i studier som bara inkluderar patienter med svårare demenssjukdom. Det bör noteras att alla studierna är kortvariga (upp till 2 år), att de använt ganska låga doser av EPA och

DHA och att de redovisar ingen eller obetydlig försämring i kontrollgruppen [25], vilket försvårar bedömning av interventionens effekt eftersom behandling inte förväntas förbättra kognitionen [26].

Studier har indikerat att kombinationen av omega-3-fettsyror och B-vitaminer [27] kan ha en starkare effekt än näringsämnen var för sig för att få positiva kognitiva effekter [28]. I VITACOG-studien (Clinical trial of B vitamins for prevention of age-related cognitive decline and dementia) fick personer med B-vitaminbrist, det vill säga totalt plasma-homocystein (tHcy) >11 µmol/l, och lindrig kognitiv nedsättning (MCI) B-vitamin tillskott i form av folsyra, vitamin B₆ och B₁₂ (TrioBe Plus) i 2 år [29]. Behandlingsgruppen fick 53 procent mindre generell hjärnatrofi och långsammare kognitiv nedsättning [30] än placebogruppen. B-vitaminernas sjukdomsmodifierande effekt var tydligare hos dem som hade ett bra omega-3-fettsyrastatus [30, 31]. En sammanställning av 14 behandlingsstudier (4 913 deltagare, 60-70 år) med ½ till 4 års behandling med kosttillskott (innehållande bland annat omega-3-fettsyror och B-vitaminer) rapporterade signifikant kognitiv förbättring jämfört med placebo [32].

I interventionsstudierna med hälsosamma matmönster (enskilt eller i kombination med andra livsstilsinterventioner) ingår inte bara ökat intag av enkel- och fleromättade fetter, utan också minskat intag av mättade fetter [33, 34]. Mekanistiska studier har

»... kombinationer av livsmedel och näringsämnen ... bidrar till en samlad effekt som är större än för de enskilda näringsämnena ...«

bidragit till en ökad förståelse av fettsyrorers effekter; i synnerhet indikeras att den mättade fettsyran palmitinsyra (16:0) försämrar den kognitiva funktionen genom att framkalla insulinresistens, inflammation och oxidativ stress i hjärnan [35, 36].

Lancet Standing Commission om mat som riskfaktor

Lancet Standing Commission 2024 [2] klassar »diet« som en potentiell riskfaktor med än så länge otillräcklig bevisstyrka för att som enskild faktor inkluderas i riskfaktormodellen. Inte desto mindre anges kostrelaterade faktorer som högt LDL-kolesterol (7 procent), diabetes (2 procent), hypertension (2 procent) och obesitas (1 procent) stå för sammanlagt 11 procent av tillskriven risk. Man konkluderar att det finns för få studier där man sammankopplar interventioner mot flera riskfaktorer samtidigt, till exempel mat, fysisk aktivitet, ensamhet och nedsatt hörsel, för att rekommendationer ska kunna ges [2]. Den slutsatsen ifrågasätts av många; bland annat rekommenderar Världshälsoorganisationen (WHO) i en rigoröst framtagna riktlinje 2022: »healthy, balanced diets should be recommended based on WHO recommendations on healthy diet« för att minska risken för demens [37].

Efter Lancet-publikationen har dessutom flera studier av god kvalitet tillkommit som stärker nutritionens (och den fysiska aktivitetens) roll för kognitiv hälsa.

Att minskad risk för demens kan uppnås genom att upprätthålla optimal vaskulär hälsa via påverkan av modifierbara livsstilsfaktorer under livet, inklusive mat, stöds av flera observationella studier som nyligen sammanställts [38].

Medicinskt kosttillägg

Tillförsel av ett flytande kosttillägg (Souvenaid; Fortasyn connect) som innehåller en kombination av näringsämnen omega-3-fettsyror, uridin-monofosfat, kolin, fosfolipider, vitamin E, C, B₆ och B₁₂, folsyra och selen [39], har visat lovande, men inte konklusiva, effekter på kognitiva funktioner. I Lipididiet-studien gavs kosttillägget under 6 år i en dubbelblindad randomiserad studie till 278 patienter (138/140) med prodromal alzheimer eller lindrig kognitiv svikt (MCI). Vid 2- respektive 3-årsuppföljningen noterades positiva effekter i behandlingsgruppen avseende CDR-SB-skalan (Clinical dementia rating - sum of boxes) [40] och i AD Composite score scale (ADCOMS) [41, 42]. MR-undersökning indikerade dessutom en minskad hippocampusatrofi.

Sparad tid (time saved) är den uppskattade tid som en behandlad individ kan vinna i till exempel oberoende och uppskjutande av inflyttning på vårdinstitution. Givet Lipididiet-studiens begränsade storlek och att deltagarna hade lindriga former av demenssjukdom, indikerade analyserna av sparad tid möjlig fördröjning av sjukdomsprogressionen med 9 månader (95 procents konfidensintervall 2,5-15,5 månader) [43].

Fysisk aktivitet är bra för hjärnan

Jämte maten vi äter är fysisk aktivitet den viktigaste livsstilsfaktorn för långsiktig hälsa. Betydelsen av konditionsträning för att främja kognitiv hälsa hos äldre individer generellt, liksom hos personer som är i riskzonen för kognitiva problem, är belagd i många studier [44, 45]. Sedan hela rörelsemönstret har börjat studeras objektivt med till exempel accelerometer eller stegräknare har skyddseffekterna av fysisk aktivitet visat sig större än vi tidigare förstod. En 7-årsuppföljning av över 78 000 friska individer i åldern 40-79 år som deltagit i UK Biobank-studien visade att 10 000 steg om dagen (jämfört med 2 000 steg om dagen) halverade risken att utveckla demens [46], efter justering av flera relevanta förväxlingsfaktorer. Nya metaanalyser av prospektiva studier visar också att stillasittande tid, oberoende av total fysisk aktivitet, är kopplad till framtida risk för kognitiv nedsättning [47, 48].

I en 1-årig behandlingsstudie med 120 friska deltagare (55-80 år) lottades hälften till måttligt intensiv konditionsträning i 40 minuter 3 dagar/vecka, vilket resulterade i en 2 procent ökad hippocampusvolym [49]. En genomgång av 13 randomiserade interventionsstudier visade att personer som redan har alzheimer kan förbättra sin kognition med fysisk aktivitet och träning, oavsett om den genomförs med hög eller låg intensitet [50]. En nyligen publicerad metaanalys, där man rangordnade 14 olika träningsformer, visade att multikomponentträning var den bästa träningsformen för den globala kognitionen [51]. En översikt av metaanalyser från 2024 [52] visade att konditionsträning förbättrade den globala kognitionen, medan

»FINGER-modellen ... har visat sig framgångsrikt förebygga och behandla kognitiv nedsättning.«

dans inte bara förbättrade global kognition, utan även exekutiv funktion och minne.

Många neuroprotektiva effekter av fysisk aktivitet, som minskat stillasittande, ökad vardagsrörelse, ökad motionsaktivitet och styrketräning, är beskrivna. Den ökade blodgenomströmningen till hjärnan med transport av bland annat antiinflammatoriska cytokiner och så kallade exerkiner med tillväxtstimulerande effekt från muskelceller och andra perifera organ är betydelsefulla faktorer [53-55].

Den ökande förekomsten av sarkopeni är oroande, också avseende kopplingen mellan sarkopeni och kognitiv nedsättning [56, 57].

Kombination av livsstilsförändringar – FINGER-studien

Den ursprungliga FINGER-studien är en banbrytande finsk-svensk 2-årig randomiserad interventionsstudie på 1 260 personer med riskfaktorer för att utveckla demens [1]. Studien kombinerade förändringar av 5 livsstilsfaktorer: kostförändring enligt NNR 2012 [58], ökad fysisk aktivitet (inklusive gym-träning och promenader enskilt och i grupp), kognitiv träning (till exempel datorprogram och korsordslösning), sociala aktiviteter och aktiv kontroll av hjärt-kärlriskfaktorer som blodfetter, högt blodtryck och diabetes. Hälften fick livsstilsåtgärder enligt »FINGER-paketet« och hälften fick vanlig hälsorådgivning. FINGER-programmet ledde till förbättrad eller bibehållen kognitiv förmåga: 25 procent större förbättring av den totala kognitionen, +83 procent i exekutiv funktion, +150 procent i processhastighet och +40 procent i komplexa minnesuppgifter. Kontrollgruppen hade 30 procent större risk för kognitiv försämring efter 2 år. Uppföljningar har genomförts efter 5, 7 och 11 år. En motsvarande japansk randomiserad kontrollerad studie har redovisat förbättring i ett kognitivt kompositmått efter 18 månader [59]. Nyligen publicerade JAMA resultat från US-POINTER-studien (Study to protect brain health through lifestyle intervention to reduce risk) (2-årig multicenter-RCT) där >2 000 personer med multietnisk bakgrund och med risk för demens lottades till multimodalt livsstilsprogram (enligt FINGER) antingen i strukturerad form med hög intensitet eller som ostrukturerad självguidad intervention. Den strukturerade interventionen visade större nytta för global kognitiv funktion, som var det primära utfallsmåttet, på samma sätt som i FINGER-studien [60]. Studierna från Japan och USA är exempel på studier från World-wide (WW) FINGER, ett globalt forskningsnätverk som strävar efter att harmonisera forskningsmetodiken, dela erfarenheter och data och hitta de livsstilsåtgärder som passar bäst i olika nationella kontexter. I »Maintain your brain«-projektet i Australien används en online-plattform för att leverera multimodal intervention. Förutom positiva kognitiva resultat har även kostnadseffektivitet rapporterats, vilket understryker potentialen hos digitala lösningar för att skala

FAKTA 1. Sammanställning av livsstilsfaktorer, levnadsvanor, medicinska faktorer och multimodal intervention med potential att förbättra kognitiva funktioner

KOSTFAKTORER

- Traditionell medelhavskost (baljväxter, grönsaker, frukt, olivolja och sjömat)
- NNR* 2025
- MIND**-kost
bär, nötter, fisk
- Fisk
- Omega-3-fettsyror
- B-vitamin/homocystein
- Fortasyn connect-kosttillägg

FYSISK AKTIVITET

- Minskat stillasittande
- Promenader – uthållighetsträning
- Styrketräning
- Dans

KOMBINATIONSBEHANDLING

FINGER-konceptet:

- Mat enligt NNR
- Promenader
- Kognitiv träning: korsord, läsning, språk
- Sociala aktiviteter: vänner/familj, välgörenhet
- Kontroll av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom

MEDICINSKA RISKFAKTORER

- Blodtryck
- Blodfetter
- Diabetes
- Bukfetma

*NNR: Nordiska näringsrekommendationer, **MIND: Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay.

upp dessa interventioner globalt [61]. Ageless-studien (Multi-domain intervention for reversal of cognitive frailty: towards personalized approaches) i Malaysia ger de första bevisen på att FINGER-modellen effektivt kan anpassas till miljöer med lägre resurser [62]. WW-FINGERS inkluderar i dag över 70 länder och över 90 forskargrupper (<https://fbhi.se/world-wide-fingers-network/>). FINGER-konceptet implementeras i dag i fler än 100 svenska kommuner.

Multimodal intervention

Att kombinera livsstilsintervention, medicinska kosttillägg och läkemedel erbjuder intressanta strategier för att i framtiden bättre individanpassa prevention och behandling av de komplexa kognitiva sjukdomarna.

Just nu pågår den första kombinationsstudien av livs-

stilsförändring enligt FINGER och läkemedlet metformin, MET-FINGER-studien [63], som beräknas sluta 2027.

I den så kallade MIND-AD-MINI-studien (Multimodal preventive trial for Alzheimer's disease) kombineras FINGER-konceptet med det medicinska kosttillägget Fortasyn connect hos deltagare med tidig så kallad prodromal alzheimer [64]. 6-månadersuppföljningen indikerar att interventionen med FINGER + Fortasyn connect gav effekter på livsstil, kognition och funktion enligt CDR-SB [65].

Sammanfattning

Livsstilsåtgärder (Fakta 1) för att främja kognitiv hälsa är ett snabbt växande forskningsområde med nya välgjorda prospektiva observationsstudier, interventionsstudier och experimentella studier som visar att multimodal livsstilsintervention kan minska kognitiv nedsättning. Kostmönster som traditionell medelhavskost och MIND visar gynnsamma effekter på kognition. Fysisk aktivitet, inklusive minskat stillasittande och styrketräning, har i många såväl observationella som kontrollerade studier visat motsvarande positiva effekter.

FINGER-modellen är en multimodal intervention som har visat sig framgångsrikt förebygga och behandla kognitiv nedsättning.

Det är viktigt att uppmärksamma betydelsen av kombinerade kostnadseffektiva livsstilsåtgärder för att skydda den kognitiva hälsan. Att förskjuta tiden för insjuknande i kognitiv sjukdom kan för många betyda att man slipper sjukdomen. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Tommy Cederholm har mottagit föreläsararvode från Nutricia. Gerd Faxén Irving har mottagit arvode för att delta och rapportera från konferens. Följande författare har varit delaktiga i de beskrivna studierna; Gerd Faxén Irving, Tommy Cederholm, Jan Palmblad och Lars-Olof Wahlund i OmegAD-studien, Lars-Olof Wahlund och Miia Kivipelto i Lipididiet-studien och Miia Kivipelto i de FINGER-relaterade studierna.

Citera: Läkartidningen. 2026;123:25121

SUMMARY

Lifestyle interventions have effect on cognitive health

Dietary patterns, such as the traditional Mediterranean diet, can delay Alzheimer's disease. Fish, and individual nutrients like omega-3 fatty acids, especially in combination with B vitamins, may have favorable effects. Physical activity, including strength training and reduced sedentary behavior, has been shown to positively affect cognition in observational and controlled studies. The FINGER model is a multimodal intervention that includes a healthy diet, physical activity, cognitive training, social interaction and control of cardiovascular risk factors, and appears to impede cognitive decline. For many people of advanced age, delaying the onset of cognitive decline by multimodal and lifestyle interventions may mean avoiding or delaying the disease.

REFERENSER

- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. 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;385(9884):2255-63.
- Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, et al. Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(1):157-72.
- Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1006-15.
- Nordic nutrition recommendations 2023. Towards healthy and sustainable diets. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2023.
- Christodoulou CC, Pitsillides M, Hadjisavvas A, et al. Dietary intake, Mediterranean and Nordic diet adherence in Alzheimer's Disease and dementia: a systematic review. *Nutrients*. 2025;17(2):336.
- Tessier AJ, Wang F, Korat AA, et al. Optimal dietary patterns for healthy aging. *Nat Med*. 2025;31(5):1644-52.
- Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, et al. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020;11(5):1150-60.
- 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.
- van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, et al. The Mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease - a review. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1040-65.
- Chen X, Maguire B, Brodaty H, et al. Dietary patterns and cognitive health in older adults: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(2):583-619. Erratum: 2019;69(2):595-6.
- Agarwal P, Leurgans SE, Agrawal S, et al. Association of Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay and mediterranean diets with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2023;100(22):e2259-68.
- van Soest AP, Beers S, van de Rest O, et al. The Mediterranean-dietary approaches to stop hypertension intervention for neurodegenerative delay (MIND) diet for the aging brain: a systematic review. *Adv Nutr*. 2024;15(3):100184.
- McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, et al. Diet and Inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(2):53-65.
- Glass J, Sonestedt E, Nägga K, et al. Association between dietary habits in midlife with dementia incidence over a 20-year period. *Neurology*. 2023;100(1):e28-37. Erratum: 2023;100(17):844.
- Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké M, et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*. 2004;62(2):275-80.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(7):940-6.
- Godos J, Micek A, Currenti W, et al. Fish consumption, cognitive impairment and dementia: an updated dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):171.
- Satizabal CL, Himani JJ, Beiser AS, et al. Association of red blood cell omega-3 fatty acids with MRI markers and cognitive function in midlife: the Framingham heart study. *Neurology*. 2022;99(23):e2572-82.
- Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, et al. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement*. 2020;17:407-16.
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD009002.
- Freund-Levi Y, Eriksdottir-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1402-8.
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(17):1903-11.
- Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(1):111-20.
- 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;20(2):104-9.
- Shinto LH, Murchison CF, Silbert LC, et al. ω -3 PUFA for secondary prevention of white matter lesions and neuronal integrity breakdown in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2426872.
- Miller JW, McCaddon A, Yu JT, et al. Concerning the debate about homocysteine, B vitamins, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2025;106(3):920-4.
- Jerneén F, Cederholm T, Refsum H, et al. Homocysteine status modifies the treatment effect of omega-3 fatty acids on cognition in a randomized clinical trial in mild to moderate Alzheimer's disease: the OmegaAD study. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(1):189-97.
- Douaou G, Refsum H, de Jager CA, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(23):9523-8.
- Jerneén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, et al. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):215-21.
- van Soest APM, van de Rest O, Witkamp RF, et al. Positive effects of folic acid supplementation on cognitive aging are dependent on ω -3 fatty acid status: a post hoc analysis of the FACIT trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(4):801-9.
- Fairbairn P, Dyrall SC, Tsofliou F. The effects of multi-nutrient formulas containing a combination of n-3 PUFA and B vitamins on cognition in the older adult: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2023;129(3):428-41.
- Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.
- Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):544-52.
- Sánchez-Alegria K, Arias C. Functional consequences of brain exposure to saturated fatty acids: from energy metabolism and insulin resistance to neuronal damage. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6(1):e386.
- García-Cruz VM, Coria R, Arias C. Role of saturated fatty acid metabolism in posttranslational modifications of the Tau protein. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(8):4613-26.
- Chowdhary N, Barbui C, Anstey KJ, et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations. *Front Neurol*. 2022;12:765584.
- Smith JR, Pike JR, Gottesman RF, et al. Contribution of modifiable midlife and late-life vascular risk factors to incident dementia. *JAMA Neurol*. 2025;82(7):644-54.
- van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(3):459-79.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):965-75.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. LipiDiDiet clinical study group. 36-month LipiDiDiet multivitamin clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2021;17(1):29-40. Erratum: *Alzheimers Dement*. 2021;17(5):909.
- Hendrix SB, Soininen H, Solomon A, et al. Combined evidence for a long-term, clinical slowing effect of multi-nutrient intervention in prodromal Alzheimer's disease: post-hoc analysis of 3-year data from the LipiDiDiet trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):464-70.
- Dickson SP, Solomon A, Kivipelto M, et al. Evaluation of clinical meaningfulness of Fortasyn Connect in terms of «time saved». *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(4):992-7.
- Falck RS, Davis JC, Best JR, et al. Impact of exercise training on physical and cognitive function among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2019;79:119-30.
- Kramer AF. How to better study the associations between physical activity, exercise, and cognitive and brain health. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e215153.
- Del Pozo Cruz B, Ahmadi M, Naismith SL, et al. Association of daily step count and intensity with incident dementia in 78 430 adults living in the UK. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1059-63. Erratum: 2022;79(10):1086.
- Yan S, Fu W, Wang C, Mao J, Liu B, Zou L, Lv C. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020 Apr 21;10(1):112. doi: 10.1038/s41398-020-0799-5. Erratum: 2020;10(1):216.
- Luo J, Huang Y, Gao G, et al. Association between sedentary behavior and dementia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):451.
- Erickson KI, Voss MV, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
- Jia RX, Liang JH, Xu Y, et al. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):181.
- Jia M, Hu F, Hui Y, et al. Effects of exercise on older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and network meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2025;104(4):980-94.
- Quan Y, Lo CY, Olsen KN, et al. The effectiveness of aerobic exercise and dance interventions on cognitive function in adults with mild cognitive impairment: an overview of meta-analyses. *Intern Rev Sport Exerc Psychol*. 2024;18(2):1026-47.
- Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-89.
- Wang M, Zhang H, Liang J, et al. Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):76.
- Tari AR, Walker TL, Huu-ha AM, et al. Neuroprotective mechanisms of exercise and the importance of fitness for healthy brain ageing. *Lancet*. 2025;405(10484):1093-118.
- Amini N, Ibn Hach M, Lapauw L, et al. Meta-analysis on the interrelationship between sarcopenia and mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and other forms of dementia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(4):1240-53.
- Larsson LE, Wang R, Cederholm T, et al. Association of sarcopenia and its defining components with the degree of cognitive impairment in a memory clinic population. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(2):777-88.
- Nordic nutrition recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5th ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
- Oki Y, Osaki T, Kumagai R, Murata S, Encho H, Ono R, Yasuda H, Kowa H. An 18-month multimodal intervention trial for preventing dementia: J-MINT PRIME Tamba. *Alzheimers Dement*. 2024;20(10):6972-83.
- Baker LD, Espeland MA, Whitmer RA, et al. Structured vs self-guided multimodal lifestyle interventions for global cognitive function: the US POINTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;334(8):681-91.
- Brodaty H, Valenzuela M, Fiatarone Singh MA, et al. Maintain your brain: outcomes of an online program to prevent cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2023;19(Suppl 22):e075183.
- Ponvel P, Shahar S, Singh DKA, et al. The cost effectiveness of a multidomain intervention on physical, cognitive, vascular, dietary and psychosocial outcomes among community dwelling older adults with cognitive frailty in Malaysia: the AGELESS Trial. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):101.
- Barbera M, Lehtisalo J, Perera D, et al. MET-FINGER study team. A multimodal precision-prevention approach combining lifestyle intervention with metformin repurposing to prevent cognitive impairment and disability: the MET-FINGER randomised controlled trial protocol. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):23.
- Sindi S, Thunborg C, Rosenberg A, et al. Multimodal preventive trial for Alzheimer's disease: MIND-Admini pilot trial study design and progress. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(1):30-9.
- Thunborg C, Wang R, Rosenberg A, et al. Integrating a multimodal lifestyle intervention with medical food in prodromal Alzheimer's disease: the MIND-Admini randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):118.