



Starzenie się mózgu i ryzyko wystąpienia zespołu otępiennego – czy odpowiednia dieta może temu zapobiec?

Can brain ageing and the risk of dementia be prevented by a proper diet?

Aneta Sokal^{1,A-F}, Sara Jarmakiewicz-Czaja^{1,A-F}

¹ Zakład Dietetyki, Instytut Nauk o Zdrowiu, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne recenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Sokal A, Jarmakiewicz-Czaja S. Starzenie się mózgu i ryzyko wystąpienia zespołu otępiennego – czy odpowiednia dieta może temu zapobiec? Med Og Nauk Zdr. 2022; 28(1): 20–27. doi: 10.26444/monz/142467

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. W wyniku procesu starzenia dochodzi do zmian morfologicznych, anatomicznych oraz funkcjonalnych w obrębie mózgu. W konsekwencji może dojść do osłabienia pamięci selektywnej i koncentracji uwagi, a co za tym idzie pogorszenia jakości życia. Zmniejszona wydajność umysłowa zwiększa podatność mózgu na zaburzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD), czy choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD). Jednym z głównych celów tej pracy była analiza danych dotyczących wpływu składu diety oraz zastosowania różnych strategii żywieniowych, takich jak ograniczenia wartości energetycznej diety (ang. *calorie restriction*, CR) i post przerywany (ang. *intermittent fasting*, IF), na zdrowie mózgu.

Metody przeglądu. Wykorzystano strategię elektronicznego wyszukiwania obejmującą MeSH i słowa kluczowe.

Opis stanu wiedzy. Na podstawie badań z ostatnich lat opracowano wiele strategii, których zastosowanie mogłoby w jakikolwiek sposób opóźnić proces starzenia się i rozwój towarzyszących mu zaburzeń oraz patologii związanych z wiekiem. W badaniach koncentrowano się głównie na interwencjach żywieniowych, które mogą opóźniać starzenie, szczególnie na zastosowaniu CR i IF. Istotną kwestią wydaje się także zmiana proporcji makroskładników pokarmowych i dzięki temu ich wpływu na długość życia i żywotność. Istnieją dowody, że modulacja proporcji makroskładników odżywczych może wpływać na starzenie się mózgu i funkcje poznawcze, a tym samym zapobiegać starzeniu się mózgu i zmniejszać ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Podsumowanie. Istnieje potrzeba dalszych badań randomizowanych, uwzględniających różne czynniki, takie jak: podłoże genetyczne czy ciężkość choroby, dzięki którym możliwe będzie opracowanie odpowiednich strategii mających na celu zapobieganie zespołom otępiennym u osób starszych.

Słowa kluczowe

dieta, starzenie się, zespół otępienny, post przerywany, ograniczenie kalorii

■ Abstract

Introduction and objective. It is widely known that the ageing process is associated with the occurrence of morphological, anatomical, and functional changes within the brain. Consequently, memory, selective attention and concentration may be impaired, and thus the quality of daily life may deteriorate. Reduced mental efficiency increases the susceptibility of the brain to neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease (AD) or Parkinson's disease (PD). One of the main aims of this study was to examine the impact of diet composition and the use of various nutritional strategies, such as calorie restriction (CR) and intermittent fasting, (IF) on brain health.

Review methods. An electronic search strategy was used, including MeSH and key words.

Brief description of the state of knowledge. There are nutritional factors, including the amount of energy supplied and diet composition, which are important in brain functioning, especially during ageing. Based on research from recent years many strategies have been developed, the use of which could delay the neurological ageing process and the development of associated disorders and age-related pathologies. This research has focused mainly on nutritional interventions that delay (neurological) ageing, especially CR and IF. Particularly, altering the proportion of macronutrients appears to have an impact on life expectancy and longevity; a growing body of evidence shows that modulation of macronutrient proportions can affect brain ageing and cognition and, consequently, delay brain ageing and reduce the risk of developing neurodegenerative diseases, such as dementia.

Summary. There is a need for further randomized studies taking into account various factors, such as: genetic background or the severity of the disease, due to which it will be possible to develop appropriate strategies to prevent dementia in the elderly.

Key words

dementia, diet, calorie restriction, ageing, intermittent fasting

Adres do korespondencji: Aneta Sokal, Zakład Dietetyki, Instytut Nauk o Zdrowiu, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
E-mail: asokal@ur.edu.pl

Nadesłano: 12.03.2021; zaakceptowano do publikacji: 21.09.2021; publikacja online: 27.10.2021

WPROWADZENIE

W wyniku starzenia się dochodzi do spadku funkcji poznawczych, w tym szybkości przetwarzania informacji,

koncentracji uwagi, osłabienia funkcji wykonawczych oraz otępienia. To ostatnie charakteryzuje się przede wszystkim utratą pamięci, trudnościami w myśleniu i rozwiązywaniu problemów. Mimo stosowanej farmakoterapii w tym zakresie wciąż poszukuje się alternatywnych terapii, które wspomogłyby proces leczenia, jak zapobiegałyby ich rozwojowi.

W starzejącym się mózgu dochodzi do zmniejszenia objętości istoty białej (ang. *white matter*, WM) i szarej (ang. *gray matter*, GM). Stres oksydacyjny i stan zapalny sprzyjają dysfunkcji śródbłonna, zakłócając w ten sposób perfuzję mózgową, a tym samym dostarczanie substratów energetycznych i składników odżywczych. Natomiast rozwój płytek amyloidowych i splotków neurofibrilarnych (ang. *neurofibrillary tangles*, NFTs), czyli zwyrodnienia neurofibrilarnego, prowadzi do utraty neuronów. Z tego powodu ogromną rolę w niwelowaniu negatywnych efektów starzenia się mózgu przypisuje się zastosowaniu różnych strategii żywieniowych oraz aktywności fizycznej [1, 2]. Wiele danych potwierdza ich pozytywne znaczenie w zwiększaniu rezyliencji mózgu, czyli zyskiwaniu odporności psychicznej oraz poprawie plastyczności neuronalnej [3, 4]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach skupiają się głównie na interwencjach żywieniowych, które opóźniają starzenie, zwłaszcza na ograniczeniu wartości energetycznej diety (ang. *calorie restriction*, CR) i poście przerywanym (ang. *intermittent fasting*, IF), a także na substancjach chemicznych oddziałujących na szlaki, które związane są ze wpływem odżywiania na proces starzenia. Koncentrowano się również na zmianie proporcji makroskładników odżywczych w diecie i ocenie ich wpływu na długość życia w zdrowiu oraz zapobieganie chorobom neurodegeneracyjnym [5]. Dodatkowo wiele danych wskazuje na pozytywny wpływ diety śródziemnomorskiej jako czynnika ochronnego przed osłabieniem funkcji poznawczych u osób starszych [6].

CEL PRACY

Celem pracy była analiza aktualnych danych dotyczących wpływu składu diety oraz zastosowania różnych strategii żywieniowych, w tym ograniczenia wartości energetycznej diety i postu przerywanego na zdrowie mózgu.

MATERIAŁ I METODY

Wyszukiwania badań, stanowiących bazę artykułu, odbywały się w okresie od maja do lipca 2020 roku i obejmowały głównie pełne badania w języku angielskim opublikowane w bazie PubMed. Wykorzystano strategię elektronicznego wyszukiwania obejmującą MeSH i słowa kluczowe.

WYNIKI

Dieta niskowęglowodanowa

Na podstawie przeglądu literatury M. Mattson i wsp. stwierdzili, że badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazują, iż zarówno ilość, rodzaj, jak i częstość przyjmowania energii z pożywienia może mieć znaczący wpływ na długość życia mózgu i podatność na chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD), chorobę Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) oraz udar [7]. Równie ważnym

elementem w zachowaniu zdrowia mózgu jest odpowiedni wydatek energetyczny (aktywność fizyczna) [8].

Dieta ketogenna (ang. *ketogenic diet*, KD) jest obecnie częstym obiektem badań. Nazwę swoją zawdzięcza wysokiemu poziomowi ketonów we krwi i moczu pacjentów stosujących dietę opartą na długo- lub średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (ang. *medium-chain triglycerides*, MCT). Już po kilku godzinach stosowania diety obserwuje się zmiany w poziomie ciał ketonowych, kwasów tłuszczowych, insuliny, glukozy i glukagonu [9]. Natomiast po 2–3 dniach ciała ketonowe produkowane w błonie mitochondrialnej hepatocytów stają się jednym z głównych źródeł energii dla mózgu [10]. KD opiera się na wysokiej podaży tłuszczu, z którego pozyskiwane jest ponad 90% energii, i redukcji węglowodanów, tak aby były źródłem nie więcej niż 10% zużytej energii [11]. W wyniku takiej zmiany proporcji makroskładników dochodzi do metabolizmu kwasów tłuszczowych (ang. *fatty acids*, FAs), z których powstają ciała ketonowe, takie jak: acetoctan (AcAc) i β -hydroksymaślan (β -OHB) [12]. Ten drugi jest głównym ciałem ketonowym mierzonym we krwi i od początku wykorzystywano go jako kliniczny miernik realizacji KD [9]. Na diecie ketogennej białko wykorzystywane jest przez organizm głównie do wzrostu i rozwoju, natomiast energia niezbędna do podtrzymania podstawowych funkcji życiowych pochodzi głównie z tłuszczu dostarczanego wraz z dietą oraz zapasowego pochodzącego z tkanki tłuszczowej [12, 13]. Ciała ketonowe stają się również głównym alternatywnym paliwem dla mózgu. Podczas starzenia się oraz w przebiegu AD zarówno pobieranie, jak i metabolizm glukozy przez mózg są upośledzone, chociaż niektóre dane wskazują, że pewne deficyty metaboliczne mogą pojawiać się u danej osoby także w młodym wieku, nawet kilkadziesiąt lat przed początkiem demencji [14, 15].

W przebiegu AD dochodzi także do powstawania procesów zapalnych, stresu oksydacyjnego [16, 17] zaburzeń glikacji oraz dysfunkcji mitochondriów [17]. Akumulacja końcowych produktów glikacji (ang. *advanced glycation end-product*, AGE's) jest charakterystyczną cechą komórek i tkanek osób starszych, jednak w przebiegu AD zmiany te mogą się nasilać [15]. Udowodniono, że dieta ketogeniczna może wpływać na stan zapalny, zmniejszając produkcję reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), usprawniając oddychanie mitochondrialne i zwiększając odpowiedź immunologiczną. Wciąż jednak istnieje niewiele badań potwierdzających, że suplementacja MCT i KD może poprawić w pełni funkcje poznawcze [12].

Z kolei dieta wysokoglikemiczna może wiązać się ze zwiększonym rozwojem AD. W badaniu M. Taylor i wsp. wykazano, że taki sposób odżywiania wpływa na większe obciążenie mózgu amyloidem. Grupę badaną w tym przypadku stanowiły osoby starsze bez problemów poznawczych [18]. W badaniu E. Croteau i wsp. sprawdzono, czy mózg może wykorzystać dodatkowe ciała ketonowe, które zostaną wytworzone po suplementacji MCT (C8C10 and C8; 114 Abitec Corp, Columbus, OH) przez miesiąc u osób z AD. Keton (11C-acetoctan) i wychwyty glukozy (FDG) oznaczono ilościowo przy użyciu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (ang. *positron emission tomography*, PET) przed i po każdej interwencji MCT. Badanie wykazało, że u osób, które cierpiały na łagodną lub umiarkowaną postać AD, mózg był w stanie znacznie lepiej metabolizować ketony, gdy ich poziom był podwyższony w wyniku doustnej suplementacji [19]. Podobną zależność badali C. Vandenberghe

i wsp., jednak w połączeniu z ćwiczeniami areobowymi u starszych kobiet. Badane wykonywały codziennie rano przez 5 dni 30-minutowy trening na bieżni lub rowerku stacjonarnym na poziomie 55–75% rezerwy tętna. AcAc osocza i β -OHB mierzono za pomocą automatycznego testu kolorymetrycznego. Wykazano, że niezależnie od siebie MCT oraz trening zwiększają ketony w osoczu a ich połączenie miało synergistyczny wpływ na ketonemię u kobiet. Należy mieć jednak na uwadze, że we wszystkich tych badaniach sprawdzano skutki krótkotrwałego podawania suplementu diety [20]. Dodatkowo w badaniu C. Vandenberghe i wsp. wykazano, że kofeina ze względu na swoje działanie na lipolizę i utlenianie lipidów może stymulować produkcję ketonów w zależności od podanej dawki. Im większa była jej podaż, tym wyższa produkcja związków. Dodatkowo zwiększała się ilość wolnych kwasów tłuszczowych. W tym wypadku zbadano krótkotrwały efekt po nocnym poście [21]. L. Klosinski i wsp. przeprowadzili eksperyment na pięciu kohortach myszy w różnym wieku w celu zbadania szlaku PLA2 (fosfolipazy 2)-sfingomielinazy indukowanego przez nadtlenek wodoru (H_2O_2) w kontekście uszkodzenia otoczki mielinowej. Zbadano wpływ menopauzy na pojawiające się zmiany zwyrodnieniowe w istocie białej (ang. *white matter*, WM). Wykazano, że wiek starzenia się reprodukcyjnego jest związany ze spadkiem oddychania mitochondrialnego, zwiększoną produkcją H_2O_2 oraz przejściem na metabolizm ketogeny w mózgu. Tym samym dochodzi do aktywacji szlaku sfingomielinazy cPLA2 w celu katabolizacji lipidów mielinowych w zwyrodnieniu WM podczas starzenia się mózgu kobiety. Stan hipometaboliczny glukozy oraz produkcja ciał ketonowych służących jako paliwo dla mózgu są charakterystyczne dla osób z AD [22].

W badaniu M. Fortier i wsp. wzięło udział 52 pacjentów w wieku 55 i więcej lat z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Uczestników podzielono losowo na dwie grupy – grupę leczoną i grupę placebo – przy użyciu sekwencji randomizacyjnej. Badani otrzymywali suplement o zawartości 30 g/dzień trójglicerydów MCT o działaniu ketogenym (kMCT) w formie napoju lub jego odpowiednik będący placebo. Keton mózgowy i metabolizm glukozy (oznaczony ilościowo za pomocą PET; wynik pierwotny) i wyniki poznawcze (wynik wtórny) oceniano na początku badania, a następnie 6 miesięcy później. Ostatecznie zaobserwowano znaczną poprawę stanu energetycznego mózgu wskutek podwojenia wychwytu ciał ketonowych i niektórych funkcji poznawczych [23]. Badanie E. Croteau i wsp. miało na celu porównanie metabolizmu energetycznego mózgu (glukozy i acetoctanu) oraz niektórych cech morfologicznych mózgu u zdrowych starszych osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *mild cognitive impairment*, MCI) i wczesną AD. W analizie zastosowano PET i rezonans magnetyczny.

W badaniu potwierdzono, że mózg ulega strukturalnej atrofii w przebiegu MCI i AD, a także dochodzi do obniżenia metabolizmu glukozy w mózgu. Na tej podstawie autorzy sugerują, że interwencja ketogeniczna, zwiększająca dostępność energii dla mózgu, poprzez wzrost metabolizmu glukozy może przyczynić się do opóźnienia dalszego pogorszenia funkcji poznawczych w wyniku kompensacji deficytu glukozy w mózgu u tych osób [24].

Z jednej strony zatem dieta o wysokiej zawartości tłuszczu wspiera funkcje poznawcze organizmu, z drugiej jednak może pogarszać procesy pamięciowe poprzez zwiększenie IL-1 β (interleukina 1 β) w ciele migdałowatym oraz hipokampie.

Autorzy badania podkreślają, że zapalenie neurologiczne ma istotne znaczenie w występowaniu zaburzeń pamięci wywołanych dietą. Natomiast upośledzenie funkcji poznawczych może predysponować do wystąpienia AD [25], a melatonina może redukować negatywne skutki stosowania diety wysokotłuszczowej, zmniejszając deficyty poznawcze [23]. M. Spagnuolo i wsp. w swoim przeglądzie omówili wpływ diety wysokotłuszczowej i wysokofruktozowej na działanie mózgu. Zaobserwowali oni, że stosowanie takiej diety może prowadzić do wywołania stresu oksydacyjnego, zapalenia układu nerwowego, upośledzenia plastyczności synaps oraz pogorszenia funkcji poznawczych, głównie w przypadku procesów uczenia się i pamięci [27]. Istotna jest również jakość tłuszczów przyjmowanych wraz z dietą. Wiele badań potwierdza korzystne działanie kwasów tłuszczowych omega-3 na utrzymanie funkcji poznawczych i prawidłowe działanie mózgu [28, 29].

Ograniczenie wartości energetycznej diety a starzenie się mózgu

Obecnie ograniczenie wartości energetycznej diety w badaniach wykorzystuje się do promowania pomyślnego starzenia się [30] poprzez podniesienie jakości życia oraz zapobieganie związanym z wiekiem deficytom poznawczym [31]. Istnieje wiele dowodów na to, że odżywianie ma kluczową rolę w promowaniu plastyczności mózgu [32]. Interakcja między odżywianiem a ncRNA (ang. *non-coding RNA*) ma kluczowe znaczenie dla rozwoju neuronów oraz dla procesów poznawczych pamięci i poznania, wpływając tym samym na plastyczność mózgu, w tym plastyczność synaptyczną [33]. Jest to istotne z punktu widzenia zmian funkcjonalnych i metabolicznych zachodzących podczas starzenia się [34]. Dieta może modulować strukturę i funkcję mózgu, wywierając na niego wpływ przez całe życie organizmu [35]. Okazuje się, że ważną rolę w starzeniu się mózgu i szlaku regulacji metabolicznej u ssaków pełnią także geny należące do rodziny sirtuiny (w tym SIRT1), zwiększające efektywność CR [36]. Nieliczne dane wskazują, że CR wiąże się ze wzrostem długości życia oraz może zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób układu nerwowego [37], zwłaszcza w połączeniu z aktywnością fizyczną [38].

W wyniku ekspozycji na β -amyloid synapsy stają się bardziej podatne na uszkodzenia [39]. W badaniu P. Wu i wsp. wykazano, że 4-miesięczny CR może poprawić pamięć oraz zmniejszyć aktywację kaspazy-3 i reaktywną glicozę u myszy cDKO (ang. *conditional double knockout of presenilin-1 and presenilin-2*). Na tej podstawie stwierdzono, że CR skutecznie zapobiega problemom poznawczym związanym ze starzeniem się i skutkom stresu oksydacyjnego [40]. Ponadto w innym badaniu, przeprowadzonym na szczurach karmionych wysokotłuszczową dietą o wysokiej zawartości glukozy oraz fruktozy w postaci syropu kukurydzianego, wykazano upośledzoną zdolność uczenia się przestrzennego. Badanie to potwierdziło hipotezę, że dieta wysokoenergetyczna wywiera negatywny wpływ na plastyczność synaptyczną hipokampa oraz funkcje poznawcze [41].

Badanie P. Castrogiovanni i wsp. miało na celu ocenę wpływu głodówek na aktywację transkryptomu w starzejącym się mózgu myszy oraz wpływu diety wysokotłuszczowej (ang. *high fat diet*, HFD) na proces jego starzenia. Badacze wykazali, że poprzez głodówki można modulować niektóre geny, które uległy deregulacji w wyniku starzenia się mózgu. Post i HFD miały rozbieżne działanie w transkryptomie mózgu

u starych myszy. Zaobserwowano, że transkryptom mózgu myszy po HFD przypomina w 30% mózg myszy w podeszłym wieku. Autorzy doszli do wniosku, że przerywany post oraz stosowanie diety niskotłuszczowej mogą zapobiegać starzeniu, utarcie pamięci i zapaleniu tkanki nerwowej [42]. W badaniu N. Pitsikas i wsp. w modelach zwierzęcych podzielono szczury na dwie grupy ze względu na rodzaj diety: w jednej zastosowano dietę standardową *ad libitum* (AL), w drugiej zaś dietę o obniżonej podaży energii o 50% (zredukowano o 50% tłuszcze, o 35% węglowodany oraz zwiększono ilość błonnika o 24%). Badanie przeprowadzono u młodych i dorosłych szczurów z wykorzystaniem testu do badania pamięci przestrzennej. Polegał on na określeniu miejsca, które zwierzę miało zapamiętać. Następnie na niewielkich platformach umieszczano pokarm, po który szczur mógł wejść. W ten sposób zbadano ich zdolność do uczenia się oraz oceniono umiejętności przestrzenne. Szczury na diecie podstawowej wykazywały pewne zaburzenia pamięci referencyjnej oraz uszkodzenie pamięci roboczej. Starsze szczury karmione dietą standardową popełniały znaczenie więcej błędów, co wskazywało na silne upośledzenie funkcji poznawczych. Natomiast szczury w tym samym wieku karmione dietą hipenergetyczną nie wykazały podobnych trudności, a ich wyniki były takie same jak u młodych i dorosłych szczurów [43]. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu M. Adams i wsp. W tym przypadku szczury będące na diecie CR również wykazywały związane z wiekiem spadek funkcji poznawczych, natomiast różnice te były znacznie mniejsze niż w grupie AL. Zależność ta uwarunkowana jest prawdopodobnie spadkiem receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginowych) w hipokampie wraz z wiekiem. Dodatkowo obniżenie białek pęcherzyków synaptycznych w polu CA3 hipokampa może być stabilizowane przez CR [44]. Wykazano, że dużą rolę w plastyczności mózgu odgrywa sygnalizacja insulinowa, która zachodzi m.in. poprzez modulowanie aktywności receptorów pobudzających i hamujących, takich jak receptory glutaminianowe i GABA. Upośledzona sygnalizacja receptora insuliny może powodować zwyrodnienie mózgu, wpływać na pogorszenie funkcji poznawczych i rozwój AD [45]. Niemniej jednak uważa się, że pewnym ograniczeniem w tych badaniach są grupy kontrolne AL, gdyż osobniki z tych grup mają tendencję do przejadania się [46].

Inne dane wskazują, że wysokie ciśnienie tętnicze krwi ściśle wiąże się z wystąpieniem zaburzeń poznawczych i AD. W randomizowanym badaniu P. Smith i wsp. zbadano, jak styl życia, w tym dieta DASH (ang. Dietary Approach to Stop Hypertension) i aktywność fizyczna wpływają na funkcje neurokognitywne. W badaniu udział wzięło 124 pacjentów z nadwagą i zdiagnozowanym wysokim ciśnieniem tętniczym krwi. Wszyscy badani deklarowali także siedzący tryb życia. Uczestnicy zostali poddani testom neurokognitywnym w celu oceny wydajności funkcji poznawczych (ang. *executive function-memory-learning*, EFML) i prędkości psychomotorycznej przed i po 4-miesięcznym programie leczenia. Wykazano, że dieta o obniżonej ilości energii wraz z ćwiczeniami aerobowymi, a co za tym idzie, obniżenie masy ciała, wiązały się z poprawą prędkości psychomotorycznej. Zaobserwowano także poprawę wydolności tlenowej, co było skorelowane ze zwiększeniem integralności istoty białej i objętości istoty szarej [47]. Dodatkowo w prospektywnym badaniu interwencyjnym przeprowadzonym przez A. Witte i wsp. z udziałem kobiet w średnim wieku (60 lat) z nadwagą sprawdzono, jak ograniczenie spożycia energii wraz z dietą oraz zwiększenie

nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) w ogólnej podaży tłuszczów wpływa na wydajność pamięci. Po 3-miesięcznym stosowaniu CR zaobserwowano znacząco poprawę wydajności pamięci. Dodatkowo poprawa pamięci u tych osób była istotnie dodatnio skorelowana ze spadkiem stężenia insuliny mierzonej na czczo i hs-CRP (ang. *high sensitivity C-reactive protein*), czego nie zaobserwowano w przypadku tylko jednej modyfikacji (polegającej na włączeniu tylko większej podaży nienasyconych kwasów tłuszczowych) [48]. A. Flöel i wsp. zbadali wpływ stylu życia na pamięć. W badaniu udział wzięło 198 zdrowych osób w wieku 65–84 lata, które prowadziły zdrowy styl życia oraz charakteryzowały się BMI < 22, a ich dieta bogata była w owoce, warzywa, pełnoziarniste produkty zbożowe oraz NNKT. Badani nie palili tytoniu, ograniczali ilość spożywanego alkoholu do 4 drinków tygodniowo, a także ich wydatek energetyczny związany z aktywnością fizyczną sięgał 13 000 kcal/tydzień. Badani odznaczający się zdrowszym stylem życia cechowali się lepszą wydajnością pamięci [49].

Post przerywany a starzenie się mózgu

Już wcześniejsze odkrycia dowodziły, że obniżenie wartości energetycznej diety może zwiększać długowieczność wśród ludzi [50]. Post przerywany polega na całkowitym lub częściowym ograniczeniu przyjmowania pożywienia naprzemiennie ze spożyciem pożywienia bez ograniczeń, *ad libitum* (AL) [51]. Prawdopodobnie podczas zastosowania postu przerywanego wykorzystywane są podobne szlaki sygnalizacji komórkowej jak w CR, tłumiąc tym samym adaptacyjne reakcje na stres komórkowy, nadmierną konsumpcję energii czy siedzący styl życia. Wszystkie te czynniki sprzyjają rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych [52]. Według D. Wahl i wsp. ograniczenie spożycia energii może wydłużać życie oraz wywiera korzystny wpływ na działanie układu nerwowego [5]. W badaniu L. Heilbronn i wsp. z udziałem 16 osób (8 kobiet i 8 mężczyzn) z prawidłową masą ciała zastosowano 22-dniowy post przerywany, polegający na wprowadzeniu głodówki co drugi dzień. Badani zredukowali 2,5 kg \pm 0,5% swojej początkowej masy ciała. Stężenie insuliny na czczo zmniejszyło się o 57 \pm 4%, co sugeruje poprawę wrażliwości na insulinę. Jednak odczucie głodu było wysokie przez cały okres badania [53].

W innym badaniu z udziałem 32 mężczyzn oceniono wpływ zastosowania 2-dniowego postu dziennego dwa razy w tygodniu i jednocześnie zmniejszenie wartości energetycznej diety zwyczajowej o 300–500 kcal. Czas trwania obserwacji wyniósł 3 miesiące. Po zakończeniu badania odnotowano znaczny spadek napięcia, gniewu, splątania i całkowitego zaburzenia nastroju oraz poprawę wigoru w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną [54].

W badaniu A. Bruce-Keller i wsp. zaobserwowano, że post przerywany wprowadzony na 2–4 miesiące spowodował oporność neuronów hipokampu na zwyrodnienie neuronalne wywołane ekscytotoksyną oraz toksyną mitochondrialną, takie jak kwas 3-nitropropionowy lub malonian [55]. Z kolei w badaniu R. Anson i wsp. porównano IF z dziennym ograniczeniem energii w diecie (ang. *limited daily feeding*, LDF) do 60% i spożyciem AL. W ciągu 48 godzin myszy, u których wprowadzono AL i IF, spożywały taką samą ilość pożywienia. Z kolei podczas dostępu do pożywienia myszy na IF spożywały dwa razy więcej niż grupa z dostępem AL. Ostatecznie grupa AL miała najwyższą masę ciała pod koniec badania. Grupy IF i LDF charakteryzowały się większą wrażliwością

na insulinę, jednak obniżony poziom IGF-1 (ang. *insulin-like growth factor 1*) zaobserwowano tylko w grupie LDF, co sugeruje wpływ ograniczenia energii w diecie na szlak sygnałowy insuliny. W dodatku u myszy, u których zastosowano IF, wykazano 2-krotny wzrost stężenia β -hydroksymaślanu w surowicy mierzony na czczo w porównaniu z myszami karmionymi AL, w przeciwieństwie do grupy LDF. Myszy na IF miały większą odpowiedź ketogenną niż myszy LDF, co może pełnić ważną rolę w cytoprotekcyjnym działaniu IF [56]. Jak się okazuje, już 3-miesięczna interwencja IF-DR (ang. *intermittent fasting dietary restriction*) może opóźnić negatywne skutki związane ze starzeniem się, takie jak: sprawność poznawcza i motoryczna oraz oksydacyjne uszkodzenie molekularne białek. IF-DR korzystnie wpływa na ekspresję białek synaptycznych regulujących homeostazę wapnia i inne mechanizmy regulacyjne, zarówno na poziomie ekspresji translacyjnej, jak i regulacji transkrypcji. Ma to pozytywny wpływ na funkcje poznawcze i koordynacyjno-ruchowe, a tym samym spowalnia związane z wiekiem pogorszenie czynności układu nerwowego [57].

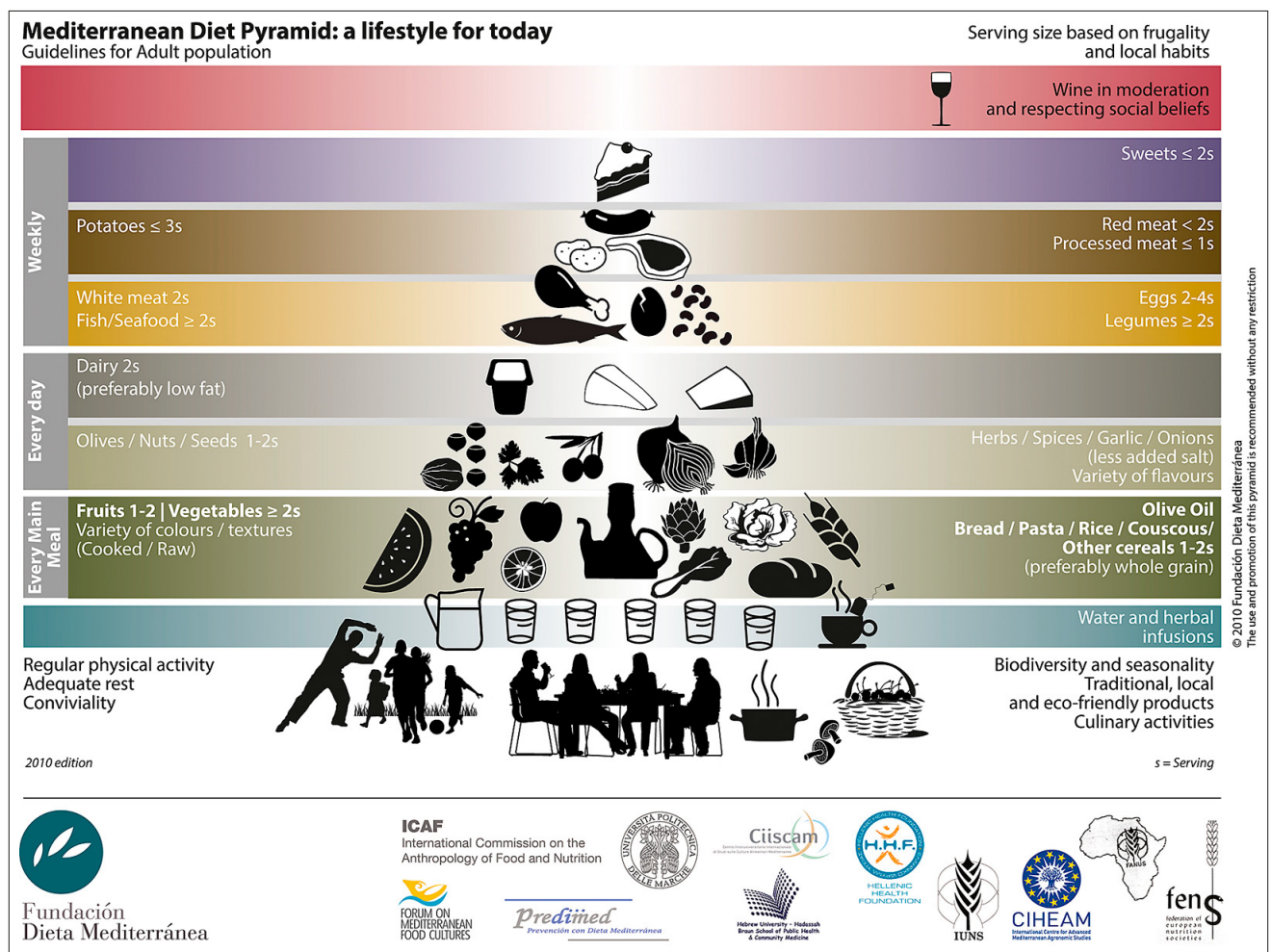
W przypadku choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) badania na modelach zwierzęcych wykazały, że strategie CF, IF mogą złagodzić związane z wiekiem deficyty funkcji poznawczych. Ograniczenie przyjmowanej wraz z dietą energii o 40% przez 14 miesięcy może polepszyć proces uczenia się oraz pamięć. V. Halagappa i wsp. w swym badaniu

wykazali znacznie niższe poziomy beta-amyloidu ($A\beta_{1-40}$ i $A\beta_{1-42}$) u potrójnie transgenicznych myszy AD będących na diecie CR w porównaniu do grupy *ad libitum* [58]. Jednak według M.L. Nasaruddin i wsp. należy zachować szczególną ostrożność przed wprowadzeniem interwencji żywieniowych w postaci IF ze względu na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie [59].

Dieta śródziemnomorska a funkcje poznawcze

Dieta śródziemnomorska (ang. *Mediterranean diet*, MD) ze względu na swoje właściwości prozdrowotne bardzo często jest zalecana w profilaktyce wielu chorób, np. układu krążenia, lub podczas redukcji masy ciała [60]. Opiera się ona na częstym włączaniu do diety warzyw, owoców, produktów zbożowych gruboziarnistych, orzechów, produktów zawierających nienasycone kwasy tłuszczowe, np. oliwę z oliwek. Zaleca ona natomiast ograniczenie spożycia czerwonego mięsa, alkoholu, unikanie palenia wyrobów tytoniowych. Podstawą piramidy przedstawiającej zasady diety śródziemnomorskiej jest odpowiedni poziom aktywności fizycznej (ryc. 1) [61].

Ze względu na właściwości prozdrowotne diety śródziemnomorskiej jest ona często stosowana w celu polepszenia funkcji poznawczych mózgu. M. Morris i wsp. przedstawili nową odmianę diety, która bazuje na zaleceniach diety śródziemnomorskiej oraz diety DASH. Dieta MIND (ang. *Mediterranean – DASH Diet Intervention for Neurodegenerative*



Rycina 1. Piramida zdrowia dla diety śródziemnomorskiej

Źródło: [62]

Delay) opracowana przez badaczy zakłada, oprócz ograniczenia spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, również zwiększenie spożycia zielonych warzyw liściastych oraz owoców jagodowych [63]. W wyniku starzenia się mózgu dochodzi do ograniczenia autofagii, zaburzeń mikronaczyniowych i zwiększenia stresu oksydacyjnego, a tym samym do powstawania stanów zapalnych. Niezbędne jest dostosowanie również odpowiedniej podaży kalorii oraz poszczególnych składników odżywczych, witamin oraz składników mineralnych. V. Berti i wsp. badali wpływ diety śródziemnomorskiej na występowanie markerów choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease*, AD) u osób dorosłych w wieku od 30. do 60. roku życia. Zaobserwowali oni, że w wyniku bardziej restrykcyjnego stosowania MD przez pacjentów odnotowano mniejsze nieprawidłowości dotyczące biomarkerów AD, takich jak odkładanie się A β czy tempo metabolizmu glukozy w mózgu, co może zwiększać ochronę przed zaburzeniami funkcji poznawczych mózgu i demencją [64]. Dieta śródziemnomorska może poprawiać funkcje poznawcze, opóźniać ich osłabienie oraz zmniejszać ryzyko ich wystąpienia [65]. S. Radd-Vagenas i wsp. w swojej pracy przeglądowej potwierdzili powyższe wnioski dotyczące korzystnego działania MD na funkcje poznawcze mózgu, jednak zwrócili uwagę na brak wystarczających dowodów na powiązanie MD z jej ochronnym działaniem na morfologię mózgu. Niezbędne są zatem dalsze badania w tym zakresie [66].

Zmieniony metabolizm L-argininy może prowadzić do zmian neurodegeneracyjnych. Wykazano, że 3-miesięczna suplementacja witaminy E może wywierać korzystny wpływ na pamięć i funkcje motoryczne u starszych osobników [67]. Ze względu na dobór produktów spożywczych w MD jest ona bogata w składniki, które korzystnie wpływają na funkcje poznawcze mózgu oraz przeciwdziałają chorobom neurodegeneracyjnym. Takimi składnikami są witaminy z grupy B, które znajdują się w pełnoziarnistych produktach zbożowych, orzechach, nasionach, a także antyoksydanty, takie jak witamina C, E, karotenoidy, polifenole. Niezbędnymi składnikami diety są również wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz błonnik pokarmowy [68–75].

Dieta niskobiałkowa i wysokowęglowodanowa a starzenie się mózgu

D. Wahl i wsp. zbadali wpływ diety o niskiej zawartości białka oraz o wysokiej ilości węglowodanów na długość życia, morfologię dendrytyczną oraz na procesy starzenia się mózgu. Zaobserwowali, że może ona wykazywać podobne działanie jak ograniczenie podaży kalorii, prowadząc tym samym do opóźnienia starzenia się mózgu w hipokampie [76]. Jednak badania w tym zakresie są sprzeczne. R. Roberts i wsp. przeprowadzili badanie określające ryzyko wystąpienia łagodnego upośledzenia funkcji poznawczych przy nieodpowiedniej podaży składników odżywczych. Wykazali oni, że dieta o niskiej zawartości białka może wpływać na wystąpienie otępienia u osób starszych [77]. Ponadto zaburzenia metabolizmu niektórych neuroprzekazników jest związane z szybszym tempem starzenia się mózgu. Zastosowanie diety bogatej w białko w młodym wieku może wywierać korzystny efekt immunologiczny poprzez zwiększenie aktywności GABA-energiicznej podwzgórza. Z kolei u osób starszych nadmiar białka w diecie może mieć działanie immunosupresyjne [78].

Dieta obfitująca w węglowodany może wykazywać działanie korzystne lub negatywne na starzenie się oraz funkcje

mózgu, w zależności od ich rodzaju. K. Moore i wsp. zwracają szczególną uwagę, że im wyższy jest indeks glikemiczny (IG) pożywienia, tym wyższe jest ryzyko pojawienia się zaburzeń, np. depresji. Dlatego też istotny jest rodzaj włączanych do diety produktów węglowodanowych mających na celu zahamowanie starzenia się mózgu oraz poprawę jego funkcjonowania [79]. Ponadto produkty węglowodanowe o niskim IG zawierają błonnik pokarmowy, który również jest wskazany dla prawidłowej pracy mózgu [80].

PODSUMOWANIE

Ścisłe stosowanie diety śródziemnomorskiej może zmniejszyć tempo degeneracji funkcji poznawczych mózgu. Stosując się do jej zasad, niezbędne jest włączenie do diety produktów bogatych w polifenole, witaminy z grupy B, witaminy C, E, błonnik pokarmowy. Dla prawidłowego funkcjonowania mózgu oraz opóźnienia jego starzenia niezbędny jest wybór węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym. Komponując dietę „dla mózgu”, należy również uwzględnić wprowadzenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.

Zarówno ograniczenie wartości energetycznej diety, jak i post przerywany w badaniach w modelu zwierzęcym wypadają znacznie korzystniej niż żywienie *ad libitum* w kontekście długości życia [81]. Wywierają one pozytywny wpływ na mózg poprzez zmniejszanie stanu zapalnego, poprawienie wrażliwości na insulinę, zwiększenie odporności na stres komórkowy [82, 83]. Dodatkowo ostatnie odkrycia sugerują, że powyższe interwencje mogą wpływać na zdrowie mózgu lub demencję u starszych ludzi. Mimo że wiele badań potwierdza, iż CR i IF przynoszą korzyści również w przypadku innych chorób, to jednak istnieją dane, które wskazują, że już odpowiednia zmiana proporcji makroskładników w diecie, np. na korzyść zwiększonej podaży węglowodanów złożonych, może przynieść poprawę w funkcjonowaniu mózgu oraz zwiększać działania kardioprotekcyjne [84, 85].

Odpowiedni styl życia ma ogromne znaczenie z punktu widzenia starzejącego się społeczeństwa. Dlatego wciąż istnieje potrzeba dalszych badań randomizowanych uwzględniających różne czynniki, takie jak: podłoże genetyczne, wiek, płeć czy ciężkość i czas trwania choroby, w celu wprowadzenia odpowiednich strategii, mających na celu spowolnienie starzenia się mózgu i zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu otępiennego. Badania te mogą zapewnić nowe podejście do interwencji dietetycznych w celu optymalizacji czynności układu nerwowego i zapobiegania zespołom otępiennym u osób starszych. Równie niezbędna jest prawidłowa edukacja wszystkich grup populacyjnych w tym zakresie.

PIŚMIENNICTWO

1. Castellano C, Paquet N, Dionne I, et al. A 3-Month Aerobic Training Program Improves Brain Energy Metabolism in Mild Alzheimer's Disease: Preliminary Results from a Neuroimaging Study. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56(4): 1459–1468. doi: 10.3233/JAD-161163
2. Jackson P, Pialoux V, Corbett D, et al. Promoting brain health through exercise and diet in older adults: a physiological perspective. *J Physiol.* 2016; 15; 594(16): 4485–98. doi: 10.1113/JP271270
3. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast.* 2017; 3589271. doi: 10.1155/2017/3589271

4. Di Liegro C, Schiera G, Proia P, et al. Physical Activity and Brain Health. *Genes* (Basel). 2019; 10; 9. doi: 10.3390/genes10090720
5. Wahl D, Cogger V, Solon-Biet S, et al. Nutritional strategies to optimise cognitive function in the aging brain. *Ageing. Res Rev.* 2016; 31: 80–92. doi: 10.1016/j.arr.2016.06.006
6. Chen X, Maguire D, Brodaty H, et al. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019; 67(2): 583–619. doi: 10.3233/JAD-180468
7. Mattson M, Arumugam T. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab.* 2018; 27(6): 1176–1199. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011
8. Mattson M, Moehl K, Ghena N, et al. Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity and Brain Health. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19(2): 63–80. doi: 10.1038/nrn.2017.156
9. Morrison CD, Hill CM, DuVall Mai, et al. Consuming a ketogenic diet leads to altered hypoglycemic counter-regulation in mice. *J Diabetes Complications.* 2020; 34(5): 107557. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107557
10. Paol A, Bianco A, Damiani E, et al. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 474296. doi: 10.1155/2014/474296
11. Vargas-Molina S, Petro JL, Romance R, et al. Effects of a ketogenic diet on body composition and strength in trained women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020; 10; 17(1): 19. doi: 10.1186/s12970-020-00348-7
12. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, et al. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 9; 20(16): 3892. doi: 10.3390/ijms20163892
13. McDonald T, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci.* 2018; 8(8): 148. doi: 10.3390/brainsci8080148
14. Rantalainen V, Lahti J, Henriksson M, et al. Cognitive ability in young adulthood predicts risk of early-onset dementia in Finnish men. *Neurology.* 2018; 10; 91(2): e171–e179. doi: 10.1212/WNL.00000000000005757
15. Paoli A, Bianco A, Damiani E, et al. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 474296. doi: 10.1155/2014/474296
16. Verdile G, Keane K, Cruzat V, et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance Obesity and Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 105828. doi: 10.1155/2015/105828
17. Batkulwar K, Godbole R, Banarjee R, et al. Advanced Glycation End Products Modulate Amyloidogenic APP Processing and Tau Phosphorylation: A Mechanistic Link between Glycation and the Development of Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2018; 9(5): 988–1000. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00410
18. Taylor M, Sullivan D, Sverdlow R, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(6): 1463–1470.
19. Croteau E, Castellano C, Richard A, et al. Ketogenic Medium Chain Triglycerides Increase Brain Energy Metabolism in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 64(2): 551–561. doi: 10.3233/JAD-180202
20. Vandenberghe C, Castellano C, Maltais M, et al. A Short-Term Intervention Combining Aerobic Exercise With Medium-Chain Triglycerides (MCT) Is More Ketogenic Than Either MCT or Aerobic Exercise Alone: A Comparison of Normoglycemic and Prediabetic Older Women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019; 44(1): 66–73. doi: 10.1139/apnm-2018-0367
21. Vandenberghe C, St-Pierre V, Courchesne-Loyer A, et al. Caffeine Intake Increases Plasma Ketones: An Acute Metabolic Study in Humans. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(4): 455–458. doi: 10.1139/cjpp-2016-0338
22. Klosinski L, Yao I, Yin F, et al. White Matter Lipids as a Ketogenic Fuel Supply in Aging Female Brain: Implications for Alzheimer's Disease. *EBioMedicine.* 2015. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.002
23. Fortier M, Castellano C, Croteau E, et al. A Ketogenic Drink Improves Brain Energy and Some Measures of Cognition in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(5): 625–634. doi: 10.1016/j.jalz.2018.12.01
24. Croteau E, Castellano CA, Fortier M, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2018; Jul 1; 107: 18–26. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.004
25. Spencer S, D'Angelo H, Soch A, et al. High-fat diet and aging interact to produce neuroinflammation and impair hippocampal- and amygdala-dependent memory. *Neurobiol Aging.* 2017; 58: 88–101. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.014
26. Xu J, Gao H, Zhang L, et al. Melatonin alleviates cognition impairment by antagonizing brain insulin resistance in aged rats fed a high-fat diet. *J Pineal Res.* 2019; 67; 2; e12584. doi.org/10.1111/jpi.12584
27. Crescenzo R, Spagnuolo M, Cancelliere R, et al. Effect of Initial Aging and High-Fat/High-Fructose Diet on Mitochondrial Bioenergetics and Oxidative Status in Rat Brain. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(11): 7651–7663. doi.org/10.1007/s12035-019-1617-z
28. Healy-Stoffel M, Levant B. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018; 17(3): 216–232. doi: 10.2174/1871527317666180412153612
29. Devassy J, Leng S, Gabbs M, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr.* 2016; 7(5): 905–916. doi: 10.2174/1871527317666180412153612
30. López-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol.* 2016; 15; 594(8): 2043–60. doi: 10.1113/JP270543
31. Nicolovius M, Garcia R. Caloric Restriction and Memory During Aging. *Rev Neurol.* 2018; 66(12): 415–422.
32. Shaffer J. Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. *Front Psychol.* 2016; 26; 7: 1118. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01118
33. Dauncey M. Genomic and epigenomic insights into nutrition and brain disorders. *Nutrients.* 2013; 15; 5(3): 887–914. doi: 10.3390/nu5030887
34. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J.* 2017; 1; 36(11): 1474–1492. doi: 10.15252/embj.201695810
35. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 24; 7(1): 17–44. doi: 10.3390/nu7010017
36. Qadir M, Anwar S. Sirtuins in Brain Aging and Neurological Disorders. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017; 27(4): 321–329. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019532
37. Martin B, Mattson M, Maudsley S. Review Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev.* 2006; 5(3): 332–53. doi: 10.1016/j.arr.2006.04.002
38. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab.* 2012; 16(6): 706–22. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.012
39. Lazarov O, Lee M, Peterson D, et al. Evidence that synaptically released beta-amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transgenic mice. *J Neurosci.* 2002; 22(22): 9785–9793. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-22-09785
40. Wu P, Shen Q, Dong S, et al. Calorie restriction ameliorates neurodegenerative phenotypes in forebrain-specific presenilin-1 and presenilin-2 double knockout mice. *Neurobiol Aging.* 2008; Oct; 29(10): 1502–11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.028
41. Stranahan A, Norman E, Lee K, et al. Diet-induced Insulin Resistance Impairs Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognition in Middle-Aged Rats. *Hippocampus.* 2008; 18(11): 1085–8. doi: 10.1002/hipo.20470
42. Castrogiovanni P, Li Voltin G, Sanfilippo C, et al. Aging, Fasting and Fast Food Diet Play an Opposite Role in Mice Brain. *Molecular Neurobiology.* 2018; 55(8): 6881–6893. doi: 10.1007/s12035-018-0891-5
43. Pitsikas N, Algeri S. Deterioration of spatial and nonspatial reference and working memory in aged rats: protective effect of life-long calorie restriction. *Neurobiol Aging.* 1992; 13(3): 369–73. doi: 10.1016/0197-4580(92)90110-j
44. Adams M, Sh L, Linville M, et al. Caloric restriction and age affect synaptic proteins in hippocampal CA3 and spatial learning ability. *Exp Neurol.* 2008; 211(1): 141–9. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.01.016
45. Zhao W, Chen H, Quon M, et al. Insulin and the Insulin Receptor in Experimental Models of Learning and Memory. *Eur J Pharmacol.* 2004; 19; 490(1–3): 71–81. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.045
46. Cauwenbergh CV, Vandendriessche C, Libert C, et al. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging. *Mamm Genome.* 2016; 27(7–8): 300–19. doi: 10.1007/s00335-016-9647-6
47. Smith P, Blumenthal J, Babyak MA, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension.* 2010; 55(6): 1331–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146795
48. Witte A, Fobker M, Gellner R, et al. Caloric Restriction Improves Memory in Elderly Humans. *Proc Natl Acad Sci US.* 2009; 27; 106(4): 1255–60. doi: 10.1073/pnas.0808587106
49. Flöel A, Witte A, Lohmann H, et al. Lifestyle and Memory in the Elderly. *Neuroepidemiology.* 2008; 31(1): 39–47. doi: 10.1159/000137378
50. Murphy T, Dias G, Thuret S. Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plast.* 2014; 563160. doi: 10.1155/2014/563160
51. Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, et al. Mechanisms of Lifespan Regulation by Calorie Restriction and Intermittent Fasting in Model Organisms. *Nutrients.* 2020; Apr 24; 12(4): 1194. doi: 10.3390/nu12041194

52. Baik SH, Rajeev V, Fann DY, et al. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav.* 2020; Jan; 10(1): e01444. doi: 10.1002/brb3.1444
53. Heilbronn L, Smith S, Martin C, et al. Alternate-day Fasting in Non-obese Subjects: Effects on Body Weight, Body Composition, and Energy Metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81(1): 69–73. doi: 10.1093/ajcn/81.1.69
54. Hussin N, Shahar S, Teng NF, et al. Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on Mood and Depression Among Ageing Men. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17(8): 674–80. doi: 10.1007/s12603-013-0344-9
55. Bruce-Keller A, Umberger G, McFall R, et al. Food Restriction Reduces Brain Damage and Improves Behavioral Outcome Following Excitotoxic and Metabolic Insults. *Ann Neurol.* 1999.
56. Anson R, Guo Z, Cabo R, et al. Intermittent Fasting Dissociates Beneficial Effects of Dietary Restriction on Glucose Metabolism and Neuronal Resistance to Injury From Calorie Intake. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(10): 6216–20. doi: 10.1073/pnas.1035720100
57. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Dordr).* 2012; Aug; 34(4): 917–33. doi: 10.1007/s11357-011-9289-2
58. Halagappa V, Guo Z, Pearson M, et al. Intermittent Fasting and Caloric Restriction Ameliorate Age-Related Behavioral Deficits in the Triple-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Dis.* 2007; 26(1): 212–20. doi: 10.1016/j.nbd.2006.12.019
59. Nasaruddin ML, Syed Abd Halim SA, Kamaruzzaman MA. Studying the Relationship of Intermittent Fasting and β -Amyloid in Animal Model of Alzheimer's Disease: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020; Oct 21; 12(10): 3215. doi: 10.3390/nu12103215
60. Chudzińska M, Wołowicz Ł, Zukow W, et al. Mediterranean diet recommended not only in cardiovascular diseases. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(6): 732–746.
61. Malikowska K, Grabańska-Martynska K. Historia diety śródziemnomorskiej w prewencji chorób układu krążenia. *Medicorum Polonorum.* 2016; 6,1; 41–49.
62. Posta A. Exploring adherence and attitude towards the Mediterranean diet in a Spanish population. *DHS.* 2019; 2(3); 59–34.
63. Morris M, Tangney C, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(9): 1015–1022. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011
64. Berti V, Walters M, Sterling J, et al. Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology.* 2018; 90(20): e1789–e1798. doi: 10.1212/WNL.0000000000005527
65. McGrattan A, McGuinness B, McKinley M, et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep.* 2019; 8(2): 53–65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4
66. Radd-Vagenas S, Duffy S, Naismith S, et al. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2018; 107(3): 389–404. doi: 10.1093/ajcn/nqx070
67. Giudetti A, Salzet M, Cassano T. Oxidative Stress in Aging Brain: Nutritional and Pharmacological Interventions for Neurodegenerative Disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; doi.org/10.1155/2018/3416028
68. Román G, Jackson R, Gadhia R, et al. Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(10): 724–741. doi: 10.1016/j.neurol.2019.08.005
69. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients.* 2017; 9(7): 670. doi: 10.3390/nu9070670
70. Castelli V, Grassi D, Bocale R, et al. Diet and Brain Health: Which Role for Polyphenols? *Curr Pharm Des.* 2018; 24(2): 227–238. doi: 10.2174/1381612824666171213100449
71. Weiser M, Butt C, Mohajeri M. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients.* 2016; 8(2): 99. doi: 10.3390/nu8020099
72. Scarmeas N, Anastasiou C, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 1006–1015. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30338-7
73. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, et al. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 7039816. doi: 10.1155/2017/7039816
74. Layé S, Nadjar, Joffre C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2018; 70(1): 12–38. doi: 10.1124/pr.117.014092
75. Matt S, Allen J, Lawson M, et al. Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice. *Front Immunol.* 2018; 9: 1832. doi.org/10.3389/fimmu.2018.01832
76. Wahl D, Solon-Biet S, Wang Q, et al. Comparing the Effects of Low-Protein and High-Carbohydrate Diets and Caloric Restriction on Brain Aging in Mice. *Cell Rep.* 2018; 25(8): 2234–2243. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.070
77. Roberts R, Roberts L, Geda Y, et al. Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012; 32(2): 329–339. doi: 10.3233/JAD-2012-120862
78. Pal S, Sen M, Poddar M. Dietary variation of protein-carbohydrate: effect on hypothalamic and hippocampal GABA-glutamate in relation to aging. *Nutr Neurosci.* 2006; 9(5–6): 241–249. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00012-9
79. Moore K, Hughes C, Ward M, et al. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc.* 2018; 77(2): 152–163. doi: 10.1017/S0029665117004177
80. Vauzour D, Camprubi-Robles M, Miquel-Kergoat S, et al. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev.* 2017; 35: 222–240. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.010
81. Brandhorst S, Longo VD. Protein Quantity and Source, Fasting-Mimicking Diets, and Longevity. *Adv Nutr.* 2019; Nov 1; 10(Suppl_4): S340–S350. doi: 10.1093/advances/nmz079
82. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017; Oct; 39: 46–58. doi: 10.1016/j.arr.2016.10.005
83. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, St-Pierre V, et al. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1367(1): 12–20. doi: 10.1111/nyas.12999
84. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016; Jun 20; 625: 56–63. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.009
85. Wahl, D, Coogan S, Solon-Biet S, et al. Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1419–1428. doi: 10.2147/CIA.S145247