

# Fizinio aktyvumo, medikamentinio gydymo, maisto papildų ir kognityvinių treniruočių įtaka Alzheimerio ligos, susijusių demencijų prevencijai ir kognityvinių gebėjimų išlaikymui

G. Navickaitė

Vilniaus universitetas,  
Medicinos fakultetas

**Santrauka.** Dėl senėjančios visuomenės, Alzheimerio liga ir susijusios demencijos tampa vis rimtesne problema. Iki šiol nėra atrastų nei efektyvių gydymo metodų, nei veiksmų, galinčių sumažinti tikimybę susirgti šiomis ligomis. Viešai diskutuojama apie galimą fizinio aktyvumo, vaistų, maisto papildų ar kognityvinių treniruočių naudą kognityviniams žmogaus gebėjimams. Tačiau šių metodų nauda nėra įrodyta susijusiais tyrimais. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti šių keturių sričių atliktų sisteminių analizų rezultatus, vertinant minėtų metodų efektą Alzheimerio ligos, susijusių demencijų ir lengvo kognityvinio sutrikimo prevencijai.

**Raktažodžiai:** Alzheimerio liga, demencija, lengvas kognityvinis sutrikimas, fizinis aktyvumas, medikamentinis gydymas, maisto papildai, kognityvinės treniruotės.

## ĮVADAS

Daugiau nei 40 milijonų žmonių visame pasaulyje serga Alzheimerio liga (AL) ar kitomis demencijų formomis [1]. AL ir susijusios demencijos (angl. *Alzheimer disease and related dementias*, ADRD) itin pablogina sergančiųjų gyvenimo kokybę ir sukuria papildomą našą bei rūpesčius sergančiojo artimiesiems. Dažnai asmenys, sergantys demencija, yra paliekami specifinių slaugos institucijų priežiūrai. JAV demenciją turinčių asmenų priežiūros išlaidos viršija širdies ligų ar vėžio gydymo išlaidas, kurias dažniausiai patiria jų artimieji [2]. Dabartinėmis prognozėmis, iki 2050 m. žmonių, turinčių demenciją ar sergančių AL, gali patrigubėti [3]. Dažniausia demencijos priežastis – Alzheimerio liga, tačiau diferencijuoti, ar demenciją sukėlė vien tik AL, ar prisidėjo ir kiti demenciją sukeltantys faktoriai, beveik neįmanoma. Dažnai prieš išsivystant demencijai, pacientai turi įgiję lengvą kognityvinį sutrikimą

(angl. *mild cognitive impairment*, MCI) [4]. Taigi, ieškoti efektyvių prevencijos priemonių nuo AL ir kitų demencijų rūšių yra vienas pagrindinių tikslų, norint užkirsti masišką šių susirgimų plitimą ateityje.

Yra kelios pagrindinės sritys, į kurias dedamos didelės viltys, siekiant užkirsti kelią AL ir kitoms demencijoms – tai fizinis aktyvumas, medikamentinis gydymas, maisto papildai ir kognityvinės treniruotės.

## FIZINIS AKTYVUMAS

Daugelis tiki, kad fizinis aktyvumas mažina demencijos ir kognityvinių gebėjimų blogėjimo tikimybę. Vis dėlto, ryšys tarp fizinio aktyvumo ir demencijos prevencijos nėra tiesioginis – fizinis aktyvumas mažina nutukimo, diabeto ar hipertenzijos galimybę, o šie veiksniai turi tiesioginę įtaką ADRD.

Brasure ir kolegų atlikta sisteminė fizinio aktyvumo ir ADRD prevencijos klinikinių tyrimų analizė nagrinėja 16 klinikinių tyrimų, atliktų 2009–2017 m. [5]. Remiantis nagrinėjamais tyrimais, sisteminėje analizėje išskiriamos dvi galimos fizinio aktyvumo grupės: fizinis aktyvumas,

### Adresas:

Gintarė Navickaitė  
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,  
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius  
El. paštas navickaitegintare@yahoo.com

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

neįtraukiant papildomų veiksnių, ir fizinio aktyvumo nau-  
da kartu su kitais veiksniais. Fizinis aktyvumas skirstomas  
į daugiakomponentį fizinį aktyvumą, aerobinį aktyvumą,  
jėgos pasipriešinimo treniruotes ir tai či. Fizinį aktyvumą  
papildantys veiksniai buvo sveika mityba ir kognityvinės  
treniruotės [5].

Iš 16 atrinktų tyrimų, 4 tyrimai (n = 1 885) siekė nusta-  
tyti daugiakomponentinio fizinio aktyvumo naudą, siekiant  
užkirsti kelią ADRD [6–9]. Klinikiniai tyrimai truko nuo  
6 mėnesių iki 2 metų, o tyrimo dalyviai dalyvavo lankstumo,  
jėgos, pusiausvyros, ištermės ir aerobinėse treniruotėse.  
Didžiausiame iš 4 tyrimų (n = 1 635) po dvejų metų  
nerasta reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės  
grupių galimybės susirgti demencija ar įgyti MCI. Vertin-  
nant šių 4 tyrimų rezultatus, atlikti 25 palyginimai, iš kurių  
tik 3 parodė statistiškai reikšmingą daugiakomponentinio fi-  
zinio aktyvumo įtaką mažinant tikimybę susirgti ADRD.

Kiti 6 tyrimai (n = 531) buvo atlikti siekiant įvertinti ae-  
robinių treniruočių veiksmingumą ADRD prevencijai  
[10–15]. Vienas tyrimas (n = 170) nustatė, kad, praėjus  
18 mėnesių nuo tyrimo pabaigos, tų asmenų, kurie aktyviai  
dalyvavo aerobinėse treniruotėse, tikimybė susirgti de-  
mencija buvo sumažėjusi, lyginant su kontroline tyrimo  
grupe. Tačiau iš visų 35 rezultatų, gautų iš šių 6 tyrimų, tik  
11 rezultatų buvo statistiškai reikšmingi ir rodė teigiamą  
įtaką, lyginant su kontroline grupe. Trys tyrimai (n = 315)  
tyrė jėgos pasipriešinimo treniruočių efektyvumą, siekiant  
sustabdyti kognityvinių gebėjimų pablogėjimą [16–18].  
Nė vienas iš trijų tyrimų neparodė reikšmingų rezultatų.  
Vienas tyrimas (n = 93) lygino rezultatus, kai vieni tyrimo  
dalyviai dalyvavo tai či treniruotėse, o kontrolinės grupės  
dalyviai nebuvo fiziškai aktyvūs, tačiau šio tyrimo rezulta-  
tai nebuvo vienareikšmiškai teigiami [8].

Tyrimų metu, kuriuose fizinis aktyvumas buvo derina-  
mas su tinkama mityba (du tyrimai, n = 79), dalyviai buvo  
lyginami su kontroline grupe [6, 19]. Vienas tyrimas su-  
jungė tinkamą mitybą su 90 minučių daugiakomponentė-  
mis fizinėmis treniruotėmis tris kartus per savaitę, viene-  
rius metus. Kitas tyrimas sujungė tinkamą mitybą ir grupi-  
nes aerobines treniruotes ir truko 6 mėnesius. Nė vieno ty-  
rimo rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi. Van de Rest  
su kolegomis išanalizavo du tyrimus, kurių metu daly-  
viams buvo paskirtas fizinis aktyvumas ir maisto papildai,  
turintys baltymų [20, 21]. Abu tyrimai truko po 24 savai-  
tes. Tik vienas iš 11 dėmesio koncentraciją ir informacijos  
apdorojimą vertinančių kognityvinių testų ir nė vienas iš  
6 atmintį vertinančių kognityvinių testų nustatė statistiškai  
reikšmingą teigiamą efektą, lyginant su kontroline grupe.  
Vienas tyrimas (n = 134) kontrolinę grupę lygino su grupe,  
dalyvaujančia struktūruotuose muzikiniuose užsiėmimuose,  
kuriuose derintas fizinis aktyvumas ir kognityvinių ge-  
bėjimų treniravimas, remiantis muzikos intensyvumu  
[22]. Tyrimo metu šešis mėnesius dalyviai lankydavo vie-  
ną 60 minučių treniruotę per savaitę. Šio, kaip ir ankstesnių  
tyrimų, rezultatai, siekiant įrodyti naudą išvengiant  
ADRD, buvo statistiškai nereikšmingi.

Paskutinis klinikiniais tyrimais nagrinėtas fizinio akty-  
vumo būdas – fizinio aktyvumo, sveikos mitybos ir kogni-

tyvinių treniruočių derinimas. FINGER (angl. *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) tyrime (n = 1 260) lygintos kontrolinė  
grupė ir grupė, kuriai pritaikyta ADRD prevencinė progra-  
ma, į kurią įėjo asmeninio mitybos plano sudarymas, nuo  
1 iki 3 aerobinių treniruočių per savaitę, nuo 2 iki 5 jėgos  
pasipriešinimo treniruočių per savaitę ir grupinių bei indi-  
vidualių kognityvinių gebėjimų gerinimo treniruočių [23].  
Tyrimo trukmė – dveji metai. Po dvejų metų tyrimo daly-  
vių neuropsichologinių testų rezultatai buvo 25 % geresni  
nei kontrolinės grupės. Vertinant kontrolinės grupės ir ak-  
tyvių tyrimo dalyvių atmintį, statistiškai reikšmingo skir-  
tumo nerasta.

Remiantis Brasure su kolegomis atlikta sisteminė ana-  
lize [5], vien fizinio aktyvumo taikymas ADRD prevenci-  
jai nėra efektyvus. Vienintelis tyrimas, kurio teigiamais  
rezultatais pakako duomenų ir įrodymų, yra FINGER ty-  
rimas. Jo metu fizinis aktyvumas, tinkama mityba ir kogni-  
tyvinės treniruotės taikytos kompleksiskai, siekiant už-  
kirsti kelią keliems rizikos veiksniams iš karto (ADRD,  
širdies ir kraujagyslių ligoms, nutukimui, diabetui). Nagri-  
nėtiems tyrimams, kurių metu ADRD prevencijai taikytas  
tik fizinis aktyvumas, trūksta įrodymų dėl tiesioginės įta-  
kos kognityviniams gebėjimams [5]. Tačiau tai neįrodo,  
kad vien tik fizinis aktyvumas nėra efektyvi ADRD pre-  
vencijos priemonė – atlikti tyrimai nebuvo pakankamai il-  
gi ar pakankamai svarūs, siekiant įvertinti tikrą fizinio ak-  
tyvumo naudą. Fizinis aktyvumas gali sumažinti riziką su-  
sirgti ADRD tiek tiesiogiai (pagerina kraujotaką), tiek ne-  
tiesiogiai (veikdamas kitus ADRD skatinančius rizikos  
faktorius, tokius kaip širdies ir kraujagyslių ligos, nutuki-  
mas, diabetas). Nagrinėtuose tyrimuose dauguma dalyvių  
tapo fiziškai aktyvūs po daugybės metų fiziškai neakty-  
vaus gyvenimo būdo, taigi mažai tikėtina, kad tai efekty-  
viai apsaugotų nuo ADRD ir MCI. Taip pat sunku lyginti  
rezultatus dėl nevienodos tyrimų trukmės, dalyvių skai-  
čiaus, stipriai kintančio fizinio krūvio ir sudėtingo kogni-  
tyvinių gebėjimų vertinimo dėl skirtingų testų ir skalių.  
Siekiant išsiaiškinti, ar fizinis aktyvumas yra efektyvi pre-  
vencijos priemonė, tai turėtų gana anksti tapti žmogaus gy-  
venimo būdo dalimi. Ateities tyrimai galėtų koncentruotis  
į asmenis, kurie fizinį aktyvumą pavertė savo gyvenimo  
dalimi, ir ilgesnį laiką stebėti, ar šis fizinis aktyvumas turi  
teigiamos įtakos kognityviniams gebėjimams. Remiantis  
nagrinėtais tyrimais, fizinis aktyvumas vyresnio amžiaus  
žmonėms gali būti efektyvi prevencijos priemonė, siekiant  
išvengti ADRD, tik jei jis inkorporuojamas kartu su kitais  
veiksniais (sveika mityba ir kognityvinėmis treniruotė-  
mis), kaip ir buvo parodyta FINGER tyrime. Išvadų, kad  
vien fizinis aktyvumas yra efektyvi prevencinė ADRD  
priemonė, negalima daryti dėl įrodymų trūkumo.

## MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Kartu su fiziniu aktyvumu, kitas dažnai įvardijamas pre-  
vencinis demencijų, AL ir lengvo kognityvinio sutrikimo  
gydymas yra farmakologinis (medikamentinis). Apžvel-

giamas 51 klinikinis tyrimas, kurio metu buvo bandoma įsitikinti specifinio medikamentinio gydymo efektyvumu bei saugumu siekiant užkirsti kelią ADRD [24]. Dalis iš 51 atrinkto tyrimo pašalinta dėl didelės šališkų rezultatų tikimybės. Medikamentinis gydymas taikytas tiek normalių kognityvinių gebėjimų dalyviams, tiek dalyviams su lengvu kognityviniu sutrikimu. Klinikinių tyrimų medikamentinį gydymą ADRD prevencijai sudarė vaistai demencijai, hipertenzijai ir cukriniam diabetui gydyti, cholesterolio koncentraciją mažinantys vaistai, nesteroidiniai priešūždegiminiai vaistai (NVNU) ir hormonų terapija.

Tyrimuose, kuriuose taikyti vaistai demencijai gydyti, rasta, kad dalyviai, turintys MCI ir gavę acetilcholinesterazės inhibitorių, rodė tokius pat rezultatus, kaip ir dalyviai, turintys MCI, bet gavę placebo. Didžioji dalis išvadų gauta tyrime [25, 26], kurio dalyviams (n = 512) atsitiktiniu būdu buvo paskirtas donepezilis arba placebo. Visgi, po trejus metus trukusio tyrimo nebuvo rasta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp abiejų tyrimo grupių kognityvinių gebėjimų ar AL progresavimo. Rasta, kad tų dalyvių, kurie turėjo mažiausiai 1 apolipoproteino e4 alelį ir vartojo donepezilį, būklė rečiau progresuodavo į Alzheimerio ligą nei tų, kurie vartojo placebo. Galiausiai nustatyta, kad ši išvada statistiškai nereikšminga. Vienintelės tikslios išvados – dalyviai, vartoję donepezilį, dažniau kentėjo nuo šalutinio poveikio, kaip skrandžio veiklos sutrikimai, miego sutrikimai ar artritas [24].

Kita tyrimų grupė tyrė galimą vaistų nuo hipertenzijos naudą, siekiant išvengti ADRD. 8 unikaliuose tyrimuose (n = 31 287) ieškota skirtumų tarp kontrolinės grupės, vartojančios placebo, ir grupės, vartojančios vaistus nuo hipertenzijos. Nustatyta, kad asmenims, dalyvavusiems tyrime ir turintiems normalius kognityvinius gebėjimus, antihipertenzinis gydymas, palyginti su kontroline placebo grupe, nesumažina demencijų pavojaus. Taip pat nerasta jokio skirtumo tarp abiejų grupių rezultatų, atlikus kognityvinių gebėjimų vertinimo testus. Kitas tyrimas (n = 1 439, vidutinis dalyvių amžius – 62,4 metų) siekė išsiaiškinti standartinio ir intensyvaus antihipertenzinio gydymo naudą ADRD prevencijai [27]. Dalyviai nesirgo ADRD ir neturėjo MCI, sirgo diabetu ir turėjo padidėjusią kardiovaskulinių ligų riziką. Dvieju tyrimo grupių dalyviai turėjo 40 mėnesių palaikyti mažesnę nei 120 mmHg ir mažesnę nei 140 mmHg sistolinį kraujo spaudimą, vartodami antihipertenzinius vaistus. Pasibaigus tyrimui, skirtumų tarp abiejų grupių, vertinant ADRD susirgimus ir įgytą lengvą kognityvinį sutrikimą, nerasta. Dar 9 tyrimuose (n = 28 933) siekta išsiaiškinti antihipertenzinių vaistų įtaką ADRD prevencijai, lyginant skirtingus vaistus. Tyrimų išvados parodė, kad skirtingi antihipertenziniai vaistai neturėjo įtakos dalyvių kognityvinių testų rezultatams. Didžiausias iš šių tyrimų – ONTARGET (angl. *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), kuriame dalyvavo 25 620 pacientų, nerado statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių, vertinant ADRD riziką. Tyrimai neatskleidė jokio galimo antihipertenzinių vaistų vartojimo teigiamo poveikio ADRD prevencijai [24].

Keturiuose tyrimuose siekta nustatyti galimą cukriniam diabetui gydyti skirtų vaistų efektą, vertinant jų naudą ADRD prevencijai [24]. Didžioji dalis rezultatų gauti iš dviejų pagrindinių tyrimų, ACCORD-MIND (angl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes–Memory in Diabetes*) [28, 29] ir ORIGIN (angl. *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) [30]. Bendras šių dviejų tyrimų dalyvių skaičius – 14 662. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi grupes, kurioms paskirtas skirtingo intensyvumo vaistas cukriniam diabetui gydyti (intensyvesnį gydymo kursą gavusi grupė stebėta 3,3 metų, o standartinį gydymo kursą – 6,2 metų). Vertinant šių tyrimų rezultatus, nepakanka įrodymų ryšiui tarp skirtingo intensyvumo vaistų cukriniam diabetui gydyti ir ADRD prevencijos įrodyti. ORIGIN tyrimas nerado skirtumų tarp grupių, atsižvelgiant į ADRD sergamumą, o vertinant abiejų tyrimų dalyvių kognityvinių testų rezultatus prieita prie vienodos išvados – reikšmingų skirtumų nerasta [31, 32].

7 tyrimuose (n = 23 097) buvo nagrinėta cholesterolio koncentraciją mažinančių vaistų įtaka ADRD sergamumui ir prevencijai. Šie tyrimai nepateikė pakankamai duomenų, kad būtų įrodytos HMG-KoA reduktazės inhibitorių demencijos ar MCI prevencinės savybės. Didžiausias tyrimas (n = 20 536) suskirstė dalyvius į dvi grupes ir penkerius metus vienai iš grupių skyrė kasdien vartoti 40 mg simvastatino, o kitai – placebo. Šiame tyrime taip pat negauta reikšmingų skirtumų tarp dviejų tiriamųjų grupių vertinant ADRD prevenciją, susirgimus ar kognityvinių testų rezultatus. Atskiras tyrimas (n = 503) lygino rezultatus grupių, kurių vienai skirtas medikamentinis gydymas statinais ir fenofibratu, o kitai – gydymas vien statinais. Tyrimo išvadose teigiama, kad reikšmingo skirtumo, lyginant abiejų grupių kognityvinių testų rezultatus, nerasta [27].

Dviejuose klinikiniuose tyrimuose tirta nesteroidinių priešūždegiminių vaistų (NVNU) įtaka, siekiant užkirsti kelią Alzheimerio ligai ir susijusioms demencijoms. Tyrimuose dalyvavo vyresnio amžiaus žmonės, turintys normalius kognityvinius gebėjimus. Remiantis abiejų tyrimų išvadomis, nei NVNU, nei aspirinas neturi įtakos ADRD rizikos mažinimui ar kognityvinių testų rezultatams. ADAPT (angl. *Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial*) tyrime dalyvavo 2 528 žmonės (vidutinis amžius – 74 metai). Jie buvo suskirstyti į tris grupes, kurių dalyviai vartojo naprokseną, celekoksibą arba placebo [33]. Po vidutiniškai 15 mėnesių tyrimo dalyviams buvo atskleista, kuriai grupei jie priklauso. ADAPT tyrimas parodė, kad, vertinant demencijų sergamumą (tikrinta 8 metai nuo tyrimo pradžios) ir kognityvinių gebėjimų testų rezultatus (testai atlikti po 4 metų nuo tyrimo pradžios), nėra reikšmingo skirtumo tarp grupės, gavusios placebo, ir kitų dviejų grupių, vartojusių vieną iš NVNU. Vis dėlto, tyrimo dalyviai, vartoję kurį nors iš dviejų NVNU, turėjo daug didesnę riziką susirgti hipertenzija [34]. Rezultatai apie aspirino įtaką ADRD yra gauti iš Moterų sveikatos tyrimo (angl. *Women's Health Study*) subtyrimo, kurio metu 6 377 dalyviams buvo paskirta maža aspirino dozė arba placebo [35].

Daugiausia tyrimų atlikta siekiant iširti hormoninės terapijos pritaikymą ADRD prevencijai. Hormoninės terapijos tyrimai suskirstyti į estrogenų terapiją, estrogenų ir progesterono terapiją, selektyvių estrogenų receptorių moduliatorių terapiją ir testosterono terapiją. 6 tyrimai nagrinėjo estrogeno poveikį ADRD. Bendra visų tyrimų išvada: estrogenų hormoninė terapija paskatino MCI ir demencijų vystymąsi, tačiau neturi jokios įtakos kognityvinių testų rezultatams. Tyrimuose dalyvavo moterys, turinčios normalius kognityvinius gebėjimus. Daugiausia informacijos gauta iš WHIMS (angl. *Women's Health Initiative Memory Study*) tyrimo (n = 2 947), kuriame dalyvavo moterys nuo 65 metų amžiaus. Tyrimo dalyvėms atsitiktine tvarka paskirtas estrogenas arba placebo, kurį jos vartojo vidutiniškai 5,2 metų. Rezultatai patvirtino padidėjusią riziką susirgti ir MCI, ir ADRD kartu, bet ne atskirai.

5 tyrimai nagrinėjo estrogeno ir progesterono poveikį ADRD. Kaip ir tyrimuose, kuriuose vartotas tik estrogenas, estrogeno ir progesterono hormoninė terapija paskatino tam tikras ADRD, tačiau neturėjo įtakos kognityvinių testų rezultatams. Estrogenas ir progesteronas padidino riziką susirgti demencija. Tyrimuose dalyvavo moterys nuo 65 metų amžiaus, turinčios normalius kognityvinius gebėjimus. 4 532 tyrimo dalyvėms vidutiniškai 4,1 metų atsitiktine tvarka buvo paskirta estrogeno ir progesterono terapija arba placebo. Estrogeną ir progesteroną vartojusioms tyrimo dalyvėms labai padidėjo rizika susirgti demencija, tačiau tikimybė susirgti MCI arba ir MCI, ir demencija liko nepakitusi.

Du išskirtiniai tyrimai nagrinėjo selektyvių estrogenų receptorių moduliatorių terapijos (raloksifeno) įtaką ADRD. Tyrimo dalyvėms – vyresnio amžiaus moterims, sergančioms osteoporoze, buvo skirta 60 mg raloksifeno per dieną, 120 mg/d raloksifeno per dieną arba placebo [36–38]. Rezultatai gauti kaip MORE (angl. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) tyrimo subtyrimas [36, 37]. Rasta, kad tyrime dalyvavusios normalių kognityvinių gebėjimų moterys, gavusios 120 mg raloksifeno kasdien, turėjo mažesnę riziką įgyti lengvą kognityvinį sutrikimą (MCI), tačiau gydymas neturėjo įtakos tikimybei susirgti ADRD ar MCI ir ADRD kartu. Reikšmingų skirtumų tarp tyrimo dalyvių, gavusių 60 mg raloksifeno dozes ir placebo, nerasta. Trijuose tyrimuose buvo aiškinamasi testosterono įtaka ADRD sergamumui ir kognityviniams gebėjimams, tiriant vyresnio amžiaus vyrus su žema testosterono koncentracija. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi grupes, kurių vienai skirta testosterono terapija, o kitai – placebo. Reikšmingų skirtumų tarp dviejų grupių nerasta. Nustatyta, kad vyrams, praėjusiems testosterono hormonų kursą, padidėjo eritrocitozės tikimybė [39].

Taigi, visi aptarti tyrimai, kurie nagrinėjo ryšį tarp medikamentinio gydymo ir ADRD, padarė tris išvadas: a) estrogenų hormonų terapija galimai padidina riziką susirgti MCI ir demencija kartu (bet ne atskirai); b) estrogenų ir progesterono hormonų terapija galimai labai padidina riziką susirgti demencija (bet ne MCI atskirai ar MCI ir demencija kartu); c) gydymas didesne doze raloksifeno (120 mg per dieną) sumažina tikimybę susirgti MCI (bet ne

demencija ar MCI ir demencija kartu). Norint gauti tikslesnius rezultatus, tyrimai turėtų kuo labiau atitikti optimalius kriterijus: medikamentinio gydymo tyrimas turėtų nagrinėti kelis rizikos faktorius tuo pat metu, prasidėti, kai tyrimo dalyvis įpusėja gyvenimą, tęstis iki gyvenimo pabaigos, nuolat fiksuoti aktualius duomenis ir pokyčius, reguliariai tikrinti kognityvinius dalyvių gebėjimus standartizuotais testais, rezultatus interpretuoti pritaikant visiems tyrimo dalyviams ir iš anksto numatytoms tyrimo dalyvių subgroupėms. Visų minėtų sąlygų neįmanoma įgyvendinti dėl per didelių išlaidų ir sudėtingos tyrimo struktūros, tačiau ateities tyrimams rekomenduojama pasistengti orientotis į daugiau kriterijų [24].

## MAISTO PAPILDAI

Didėjantis sergamumas AL, taip pat didėjantis MCI ir demencijų skaičius daro reikšmingą įtaką sparčiai augančiai maisto papildų industrijai. Produktų, galimai mažinančių Alzheimerio ligos ir kognityvinių gebėjimų pablogėjimo riziką, paklausa didėja – 63 % vyresnio amžiaus žmonių vartoja maisto papildus, galimai gerinančius atmintį ir kognityvinius gebėjimus [40]. Vis dėlto, šių produktų reklamuojamas poveikis nėra įrodytas. Sisteminiame Butler ir kolegų apžvalgoje atrinkti klinikiniai bandymai, vykdyti nuo 2009 iki 2017 m. liepos mėnesio [41]. Iš viso atrinkti ir susisteminti 38 tyrimai, kurie nagrinėja maisto papildų galimą naudą ADRD prevencijai ir kognityvinių gebėjimų išlaikymui. Tyrimo dalyviai – normalių kognityvinių gebėjimų žmonės arba asmenys, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą, bet ne demenciją ir nesergantys AL. Maisto papildai suskirstyti į omega-3 riebalų rūgštis, soją, ginkmedį, B grupės vitaminus (folio rūgštį, folio rūgštį ir vitaminą B<sub>12</sub>, folio rūgštį kartu su vitaminais B<sub>6</sub> ir B<sub>12</sub>), vitaminą D ir kalcį, vitaminą C arba -karoteną, multivitaminus ir kelių komponentų papildus bei kitus maisto papildus.

7 klinikiniuose tyrimuose (n = 21 027) tirta omega-3 riebalų rūgščių nauda kognityviniams gebėjimams ir galimybės taikyti šį papildą ADRD prevencijai. Tyrimuose dalyvavo normalius kognityvinius gebėjimus turintys asmenys, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skirtos omega-3 riebalų rūgštys arba placebo. Preparatai vartoti nuo 6 mėnesių iki 6 metų. Viename iš tyrimų kaip papildas buvo skiriama dokozaheksaeno rūgštis (DHR) [42], likusiuose šešiuose tyrimuose papildas buvo sudarytas kombinuojuant eikozapentaeno rūgštį (EPR) su DHR. Bendra visų septynių tyrimų išvada – nerasta pakankamai svirių įrodymų, rodančių teigiamą omega-3 riebalų rūgščių įtaką dalyvių kognityviniams gebėjimams. Statistiškai reikšmingų skirtumų kognityvinių testų rezultatuose tarp abiejų grupių nerasta, o iš bendrai atliktų 67 testų (9 trumpi kognityviniai testai; 1 neuropsichologinis testas; 32 testai, tikrinantys dėmesio sutelkimą ir informacijos vertinimo greitį; 25 atminties testai) tik 5 testai rodė daug geresnį rezultatą, lyginant EPR ir DHR papildus vartojusias grupes su placebo grupėmis. Tačiau teigiami rezultatai gauti iš dviejų tyrimų, kurie buvo vieni trumpiausių ir kurių dalyviai sudarė apie 5 %

nuo visų minėtų 7 tyrimų [42, 43]. Informacijos apie gali-  
mą prevencinį poveikį tyrimuose nepateikta. Taip pat iš-  
nagrinėtas vienas papildomas tyrimas, kuriame dalyvavo  
asmenys, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą (MCI)  
[41]. Tarp dalyvių grupių, kurios metus vartojo arba ome-  
ga-3 riebalų rūgštis, arba placebo, reikšmingų skirtumų ne-  
rasta dėl trumpos tyrimo trukmės ir mažo dalyvių skaičiaus  
(n = 36) [44].

Penki tyrimai, kurių kiekviename dalyvavo nuo 35 iki  
350 dalyvių (n = 829) ir truko nuo 6 mėnesių iki 2,5 metų,  
lygino sojos maisto papildų įtaką kognityviniams gebėji-  
mams su placebo. Tyrimuose dalyvavo normalių kognity-  
vinių gebėjimų vyresnio amžiaus asmenys, kurių protinės  
būklės mini tyrimo (angl. *Mini-Mental State Examination*,  
MMSE) rezultatai svyravo nuo 28 iki 29 [45–48]. Tyrimų  
pabaigoje nefiksuotas nė vienas ADRD ar MCI susirgi-  
mas. Nustatyta, kad nepakanka įrodymų spręsti apie sojos  
maisto papildų įtaką trumpų kognityvinių ir neuropsicho-  
loginių testų rezultatams. Po 2,5 metų atlikus dėmesio su-  
telkimą, informacijos vertinimo greitį ir atmintį vertinan-  
čius kognityvinius testus, sojos maisto papildai šių testų re-  
zultatams reikšmingos įtakos neturėjo [41]. Įvertintas ir  
vienas papildomas tyrimas (n = 78), kuriame dalyvavo as-  
menys, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą. Dalyviai bu-  
vo suskirstyti į tris grupes, kurių kiekviena kasdien vartojo  
placebą arba 100/300 mg iš sojų pupelių išgautą fosfatidil-  
seriną. Palyginus visų tiriamųjų grupių kognityvinių testų  
rezultatus po 9 tyrimų mėnesių, reikšmingų skirtumų tarp  
grupių nerasta [47].

Trijuose tyrimuose (n = 5 559) siekta rasti galimą dvi-  
skiaučio ginkmedžio (*ginkgo biloba*) teigiamą efektą, gerin-  
ant ar palaikant kognityvinius žmogaus gebėjimus. Tyri-  
mų trukmė – iki 6 metų. Dalyviai buvo suskirstyti į grupes,  
kurioms skiriamas ginkmedžio ekstraktas (240 mg per die-  
ną), ir placebo grupę [49–52]. Tyrimuose dalyvavo nuo  
118 iki 3 069 asmenų, kurie pagal amžių buvo suskirstyti į  
grupes: nuo 70 metų [52], nuo 75 metų [49, 51] ir nuo  
85 metų [50]. Dviejuose iš trijų tyrimų buvo nustatyta, kad  
ginkmedžio ekstrakto vartojimas neturėjo įtakos kognity-  
vinių gebėjimų gerinimui ar išlaikymui [49–52]. Reikš-  
mingo skirtumo tarp tyrimo grupių, vertinant kognityvinių  
gebėjimų rezultatus, nerasta [41]. Papildomame 6 mėne-  
sius trukusiame tyrime (n = 160) analogiškai buvo tiriama  
ginkmedžio teikiama nauda kognityviniams žmonių gebė-  
jimams, tačiau, priešingai nuo ankstesnių trijų tyrimų, da-  
lyviais pasirinkti asmenys, turintys lengvą kognityvinį su-  
trikimą. Ginkmedžio ekstrakto vartojimas neturėjo įtakos  
ADRD sergamumui MCI turintiems tyrimo dalyviams, ta-  
čiau rastas mažas teigiamas poveikis vertinant dalyvių dė-  
mesio sutelkimą ir informacijos vertinimo greitį [53].

B grupės vitaminų poveikis ADRD, MCI ir kognityvi-  
niams žmonių gebėjimams tirtas skaidant B grupės vitam-  
inų elementus į šias grupes – folio rūgštį, folio rūgštį ir vita-  
miną B<sub>12</sub> bei folio rūgštį kartu su vitaminais B<sub>6</sub> ir B<sub>12</sub>. Vie-  
ninteliu klinikiu tyrimu (n = 818) siekta nustatyti folio  
rūgšties poveikį Alzheimerio ligai, susijusioms demenci-  
joms ir normalių kognityvinių gebėjimų palaikymui [54].  
Tyrime dalyvavo normalių kognityvinių gebėjimų asme-

nys (vidutinis MMSE vertinimas – 29/30), kuriems trejus  
metus kasdien buvo skiriama 0,8 mg folio rūgšties arba  
placebo. Folio rūgšties nauda, vartojant šį maisto papildą  
ADRD ir MCI prevencijai ir normalių kognityvinių gebėji-  
mų išlaikymui, neįrodyta.

Du klinikiniai tyrimai (n = 3 819) lygino dalyvių kogni-  
tyvinių testų rezultatus (dėmesio sutelkimo, informacijos  
vertinimo greičio ir atminties) po dvejus metus trukusių ty-  
rimų, kurių metu vienai grupei kasdien buvo skiriama  
0,4 mg folio rūgšties ir nuo 0,1 iki 0,5 mg vitamino B<sub>12</sub>, o ki-  
tai – placebo [55, 56]. Nors tyrimo pabaigoje neužfiksuotas  
nė vienas susirgimas AL ar MCI, reikšmingo skirtumo tarp  
grupių, vertinant dėmesio sutelkimo ir informacijos verti-  
nimo greičio testų rezultatus, nerasta. Taip pat nustatyta,  
kad dalyvių, vartojusių folio rūgštį ir vitaminą B<sub>12</sub>, atmin-  
ties testų rezultatai buvo šiek tiek geresni nei placebo gru-  
pės [41]. Atlikti du tyrimai (n = 1 524), siekiant iširti trijų  
elementų naudą kognityviniams žmogaus gebėjimams [57,  
58]. Normalių kognityvinių gebėjimų tyrimų dalyviai su-  
skirstyti į dvi grupes, kurios nuo 2 iki 4 metų kasdien varto-  
jo placebo arba folio rūgštį (nuo 0,56 iki 1,0 mg), vitam-  
iną B<sub>6</sub> (nuo 3 iki 10 mg) ir vitaminą B<sub>12</sub> (nuo 0,2 iki 0,5 mg).  
Tyrimų rezultatai neparodė reikšmingo skirtumo, vertinant  
dalyvių trumpų kognityvinių ar atminties testų rezultatus.  
Įrodymų, norint daryti prielaidas apie folio rūgšties, vitam-  
ino B<sub>6</sub> ir vitamino B<sub>12</sub> efektą dalyvių dėmesio sutelkimui ir  
informacijos vertinimo greičiui, nepakako. Dar vienas pa-  
pildomas tyrimas (n = 217) tyrė folio rūgšties, vitamino B<sub>6</sub>  
ir vitamino B<sub>12</sub> efektą, tačiau šio tyrimo dalyviai turėjo  
lengvą kognityvinį sutrikimą. Statistiškai reikšmingų skir-  
tumų, vertinant dalyvių kognityvinių gebėjimų pokyčius  
tarp grupių, nerasta; tiksliai tyrimo rezultatų interpretavi-  
mui trukdė ir maža imtis (mažiau nei 500 dalyvių) [59–62].

Vienas tyrimas (n = 4 143) aiškino galimą vitamino D  
ir kalcio teigiamą efektą MCI bei ADRD prevencijai. Dvi  
dalyvių grupės kasdien vartojo 0,01 mg vitamino D<sub>3</sub> ir  
1000 mg kalcio arba placebo [63]. Tyrimas truko vidutiniš-  
kai 7,8 metų, o dalyviai, kuriems buvo paskirta vartoti vita-  
miną D<sub>3</sub> ir kalcį, savo noru papildomai galėjo vartoti iki  
600 mg vitamino D ir 1 000 mg kalcio kasdien. Tyrimo re-  
zultatai neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp  
grupių, vertinant riziką susirgti ADRD ar MCI [41].

Trys tyrimai (n = 12 830), kurių trukmė – nuo 9 iki  
10 metų, tyrė galimą vitamino E įtaką ADRD sergamumui,  
kasdien vartojant nuo 270 iki 400 mg. Tyrimuose dalyvavo  
normalių kognityvinių gebėjimų vyrai [64] ir moterys [65,  
66]. Tyrime, kuriame dalyvavo vyrai, nustatyta, kad, lygi-  
nant su placebo grupe, vitamino E vartojimas nedarė jo-  
kios įtakos tikimybei susirgti demencija. Likusių dviejų ty-  
rimų rezultatai neparodė reikšmingo skirtumo tarp grupių,  
vertinant dalyvių trumpų kognityvinių testų, neuropsicho-  
loginių testų ar atminties testų rezultatus. Vieno papildomo  
tyrimo metu (n = 516, dalyviai, turintys MCI) nustatyta,  
kad dalyviams, 3 metus kasdien vartojusiems 2 000 TV vi-  
tamino E [25], ir dalyviams, tą patį laikotarpį vartojusiems  
placebą, tikimybė susirgti ADRD nesiskyrė.

Viename tyrime (n = 2 824) siekta rasti ryšį tarp kasdie-  
nio vitamino C ir -karoteno vartojimo bei kognityvinių

gebėjimų kitimo. Dalyviams buvo paskirta kasdien vartoti 500 mg vitamino C, 50 mg  $\beta$ -karoteno arba placebo [65]. Nors tyrimas truko devynerius metus, pagrindiniai rezultatai buvo gauti po ketverių metų nuo tyrimo pradžios. Tyrimo rezultatai nerodė reikšmingų skirtumų tarp visų trijų grupių, vertinant jų trumpų kognityvinių testų, neuropsichologinių testų ir atminties testų rezultatus.

Dar viena tirta maisto papildų kategorija ir jos efektas ADRD, MCI ir kognityviniams gebėjimams – multivitaminai. Keturi tyrimai ( $n = 27\ 613$ , dalyviai yra normalių kognityvinių gebėjimų) vertino kognityvinius gebėjimus ir sergamumą ADRD bei MCI, lygindami dalyvių grupes, vartojusias multivitaminus, su grupėmis, vartojusiomis placebo [67–70]. Nagrinėjamuose keturiuose tyrimuose dalyvių grupės vartojo multivitaminus skirtingomis dozėmis ir šių medžiagų kombinacijomis: vitaminus A, B, C, D, ir E,  $\beta$ -karoteno, biotiną, kobalaminą, varį, folio rūgštį, jodą, geležį, magnį, manganą, niaciną, pantoteno rūgštį, piridoksino, riboflavino, seleną, tiaminą ir cinką. Tyrimų dalyvių skaičius svyravo nuo 1 130 iki 20 536, trukmė – nuo 6 mėnesių iki 8,5 metų. Didžiausio tyrimo ( $n = 20\ 536$ ) išvadose teigiama, kad, pasibaigus tyrimui, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dviejų grupių, vertinant ADRD ir MCI sergamumą, nerasta [68]. Vertinant kognityvinių gebėjimų testų (neuropsichologinio testo, testų, tikrinančių dėmesio sutrikimą ir informacijos vertinimo greitį, ir atminties testo) rezultatus, tarp abiejų grupių reikšmingų skirtumų nerasta [41]. Papildomo tyrimo ( $n = 256$ , dalyviai, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą) įrodymai buvo nepakankami, siekiant įvertinti vitamino E (300 mg kasdien) ir vitamino C (400 mg kasdien) įtaką asmenų, turinčių MCI, kognityviniams gebėjimams po vienerių metų [71]. Po viena tyrimą atlikta, siekiant įrodyti ryšį tarp kognityvinių gebėjimų ir dehidroepiandrosterono, raudonųjų dobilų, resveratolio ar augalinių sterolių ir stanolių vartojimo, tačiau dėl mažos imties ir mažo kiekio tyrimų nepakanka rezultatų ryšiui įrodyti [41].

Nagrinėtuose tyrimuose apžvelgta gana maža pasiūloje esančių maisto papildų, galimai gerinančių ar palaikančių kognityvinius gebėjimus, dalis. Dauguma minėtų tyrimų siekė išsiaiškinti ryšį tarp maisto papildų vartojimo ir kognityvinių gebėjimų testų rezultatų, bet ne maisto papildų taikymo ADRD ir lengvo kognityvinio sutrikimo prevencijai, be to, tik maža dalis tyrimų įtraukė asmenis, turinčius lengvą kognityvinį sutrikimą. Apibendrinant nagrinėtų tyrimų rezultatus, minėtų maisto papildų nauda, siekiant palaikyti ar pagerinti kognityvinius gebėjimus, yra labai menka arba jos apskritai nėra. Nėra pakankamai įrodymų, kad plačiai reklamuojami maisto papildai, galimai gerinantys ar palaikantys kognityvinius gebėjimus, galėtų būti rekomenduojami.

## KOGNITYVINĖS TRENIRUOTĖS

Analogišką maisto papildų industrijai augimą šiuo metu išgyvena ir kognityvinių treniruočių sritis. Kognityvinės treniruotės pirkėjams žada išlaikyti esamus kognityvinius ge-

bėjimus arba juos pagerinti. Tačiau nėra iki galo įrodyta, ar kognityvinės treniruotės tikrai duoda teigiamą efektą kognityviniams žmonių gebėjimams ir ar gali būti naudojamos ADRD ir MCI prevencijai. Iš 35 identifikuotų klinikinių bandymų, remiantis šališkumo kriterijumi, atrinkta 11 tyrimų, iš kurių 6-iose dalyvavo normalių kognityvinių gebėjimų asmenys, o likusiuose 5 tyrimuose – dalyviai, turintys lengvą kognityvinį sutrikimą [72].

Tyrimuose, kuriuose dalyvavo normalių kognityvinių gebėjimų asmenys, dalyvių skaičius svyravo nuo 40 iki 2 832, o kognityvinės treniruotės buvo vykdomos nuo 2 savaitių iki 6 mėnesių. Trys tyrimai treniruotėms naudojo vien kompiuterius [73–75], 2 tyrimuose pasitelkti tiek kompiuteriai, tiek nekompiuterinės mokymo priemonės [76, 77], o viename tyrime vykdyti grupiniai užsiėmimai [78]. Didžiausias iš 6 tyrimų ( $n = 2\ 832$ ) – ACTIVE, suskirstė dalyvius (vidutinis amžius – 74 metai) į 4 grupes. 3 tyrimo dalyvių grupės gavo aktyvias kognityvines treniruotes atminties, mąstymo arba informacijos apdorojimo greičio srityje, o paskutinė grupė buvo palikta kontrolei [76]. Iš viso dalyviams skirta per 6 savaites 10 treniruočių po 60–70 minučių. Dalyviai buvo testuojami tik toje kognityvinėje srityje, kurios treniruotėse jie dalyvavo. Vertinant tyrimo rezultatus, nustatyta, kad asmenų, dalyvavusių kognityvinėse treniruotėse, rezultatai pagerėjo, lyginant su kontroline grupe, tačiau tik toje srityje, kuri buvo priskirta. Įrodymų apie šiame tyrime pasitelktų kognityvinių treniruočių įtaką ADRD ir MCI prevencijai nerasta.

IHAMS tyrime (angl. *the Iowa Healthy and Active Minds Study*) ( $n = 681$ ) dalyviai buvo suskirstyti pagal amžių (grupė nuo 50 iki 64 metų ir grupė, kuriems per 65 metus) ir jiems paskirtos specifinės kognityvinės treniruotės: kognityvinės vaizdinės informacijos apdorojimo treniruotės mokymo centre, kognityvinės vaizdinės informacijos apdorojimo treniruotės dalyvių namų kompiuteriuose arba kompiuterinių kryžiažodžių sprendimas (kontrolinė grupė) [73]. Mokymai truko dvi valandas kartą per savaitę ir tęsėsi 5 savaites. Treniruočių efektas tirtas naudojantis taškų jungimo (angl. *trail making test*) testo A ir B dalimis. A dalyje dalyviai turi kuo greičiau ir tiksliau jungti skaičiais pažymėtus taškus, o B dalyje taškai yra pažymėti tiek skaičiais, tiek raidėmis. Remiantis tyrimo išvadomis, dalyviai, kurie treniravosi prie kompiuterių namuose, po mokymų pagerino tiek A, tiek B dalies testų rezultatus, lyginant su kontroline grupe. Dalyviai, kurie dalyvavo treniruotėse, rengiamose mokymo centruose, pagerino tik A dalies rezultatus, lyginant su kontroline grupe. Įrodymų apie šiame tyrime pasitelktų kognityvinių treniruočių įtaką ADRD ir MCI prevencijai nerasta.

Kito tyrimo ( $n = 84$ ) metu dalyviai buvo suskirstyti į kontrolinę ir treniruočių grupes. 8 savaites (5 kartus per savaitę) vykdytos 20–25 minučių 6 sričių kognityvinės treniruotės (trumpalaikės ir ilgalaikės atminties, kalbos, erdvės, mąstymo ir skaičiavimo) [75]. Gauti tyrimo rezultatai, kad minėtos treniruotės pagerino tik ilgalaikės atminties rezultatus. Lyginant kitus rezultatus su kontroline grupe, statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta.

Carretti su kolegomis atliktame tyrime [77] (n = 40) individualias kognityvines treniruotes gavę dalyviai lyginti su kontroline grupe. Treniruotėse atmintis lavinta pasitelkiant garso įrašus ir tekstą. Per dvi savaites dalyviai turėjo dalyvauti trijose kognityvinėse treniruotėse, kurių trukmė svyravo nuo 50 iki 70 minučių. Vertinant tyrimo rezultatus po 6 mėnesių, nustatyta, kad dalyvių rezultatai, apdorojant garsinę informaciją, buvo geresni nei kontrolinės grupės. Po 6 mėnesių vertinant teksto apdorojimo gebėjimus, reikšmingo skirtumo tarp grupių nerasta.

Klusmann su kolegomis [74] (n = 259) tyrime nagrinėjo grupės, kuriai paskirtos kompiuterizuotos kognityvinės treniruotės, ir kontrolinės grupės skirtumus. Treniruotės vykdavo apie 90 minučių 3 kartus per savaitę pusę metų. Treniruotės apėmė mokymąsi naudoti el. paštu ir internetu, fotografuoti ar redaguoti nuotraukas ir vaizdo įrašus, žaisti žaidimus, apdoroti tekstus ir piešti. Vertinant rezultatus po 6 mėnesių, kognityvinėse treniruotėse dalyvavusi grupė statistiškai reikšmingai pagerino trumpalaikės ir ilgalaikės atminties testų rezultatus, palyginti su kontroliniais dalyviais.

Paskutinis iš 6 tyrimų [78] (n = 461, vidutinis dalyvių amžius – 73 metai) lygino grupinių ir individualių kognityvinių treniruočių rezultatus su kontroline grupe. Tiek grupinės, tiek individualios treniruotės vykdavo kartą per savaitę. Grupinių treniruočių metu dalyviai buvo skirstomi į komandas, kurios buvo vertinamos pagal gebėjimą priimti inovatyvius problemų sprendimus. Individualios treniruotės koncentravosi ties indukcinio mąstymo lavinimu. Treniruotės truko 16 savaičių. Atlikus kognityvinius testus po 8 mėnesių nuo tyrimo pradžios, nustatyta, kad, lyginant su kontroline grupe, tiek individualių, tiek grupinių treniruočių dalyviai rodė geresnius testų rezultatus toje srityje, kurioje buvo lavinami.

Penki tyrimai atlikti su asmenimis, turinčiais lengvą kognityvinį sutrikimą. Dalyvių skaičius svyravo nuo 19 iki 223. Beveik visų tyrimų vienas pagrindinių kognityvinių treniruočių komponentų buvo atminties lavinimas, o tyrimai truko nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių. Kwok su kolegomis tyrime (n = 223, vidutinis MMSE įvertis – 26/30) vadovavosi ACTIVE tyrimo gairėmis [79]. Kognityvinės treniruotės vykdavo apie 1,5 valandos kartą per savaitę, 12 savaičių. Atliekant kognityvinius testus po metų nuo tyrimo pradžios, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių nerasta. Kitas tyrimas (n = 160) koncentravo treniruotes į dėmesio sutelkimą, atmintį ir informacijos apdorojimą [80]. Dalyviams du kartus per savaitę, 5 savaites buvo rengiamos 90 minučių trukmės sesijos. Besibaigiant tyrimui, iš viso atlikta 11 kognityvinių testų, kurių nė vienas rezultatas nerodė reikšmingo skirtumo, lyginant su kontroline grupe.

Buschert su kolegomis (n = 24, vidutinis MMSE įvertis – 26/30) tyrimo dalyviams 6 mėnesius rengė 2 valandų trukmės savaitinius ir socialinio įsitraukimo mokymus. Tyrimo dalyviai rodė nedaug geresnius 1 iš 2 kognityvinių testų rezultatus, tačiau dėl mažos imties yra sunku vertinti rezultatus.

Kitas tyrimas (n = 22, vidutinis MMSE įvertis – 27/30) skyrė dalyviams kompiuterizuotas atmintį ir dėmesį lavinančias kognityvines treniruotes [81]. Treniruotės vykdavo dvi valandas per savaitę, 12 savaičių. Kognityvinėse treniruotėse dalyvavę asmenys kognityvinių gebėjimų gerėjimą rodė 4 iš 9 kognityvinių testų. Paskutiniame tyrime (n = 19, vidutinis MMSE įvertis – 28/30) Rapp su kolegomis siekė nustatyti atmintį gerinančių kognityvinių treniruočių įtaką asmenims, turintiems lengvą kognityvinį sutrikimą. Tyrimo dalyviai 6 savaites dalyvavo 2 valandų trukmės atminties treniruotėse. Vertinant testų rezultatus po 6 mėnesių, reikšmingų skirtumų tarp grupių nerasta [82].

Dauguma žmonių, dalyvaujančių kognityvinėse treniruotėse, tikisi išvengti demencijos ar susijusių kognityvinių sutrikimų, tačiau, remdamiesi nagrinėtais tyrimais, negalime daryti išvadų, kad kognityvinės treniruotės turi įtakos tikimybei susirgti ADRD ar MCI [72]. Dauguma tyrimų neminėjo rezultatų, susijusių su ADRD ar MCI, o pagrindiniai sėkmingų kognityvinių treniruočių rodikliai buvo kognityvinių testų rezultatai. Remiantis tyrimais, nustatyta, kad normalių kognityvinių asmenų rezultatai treniruotoje srityje buvo geresni sudalyvavus kognityvinėse treniruotėse. Dalyvių rezultatai kito tik tose srityse, kurių treniruotėse jie dalyvavo [73, 76–78]. Reikšmingų skirtumų tarp kontrolinės ir tiriamosios grupių, kai tyrimo dalyviai turėjo lengvą kognityvinį sutrikimą, nerasta. Remiantis esamais tyrimais, nepakanka įrodymų, kad kognityvinės treniruotės darytų įtaką ADRD ir MCI sergamumui ar padėtų sulėtinti kognityvinių gebėjimų prastėjimą [72].

## IŠVADOS

Vertinant nagrinėtų 4 sisteminių analizių rezultatus, nerasta nė vieno efektyvaus gydymo metodo, užkertančio kelią ADRD ir MCI. Kai kurie nagrinėti tyrimai rodė teigiamus rezultatus – fizinis aktyvumas kartu su kitais riziką mažinančiais veiksniais FINGER tyrime lėmė 25% geresnius neuropsichologinių testų rezultatus nei kontrolinės grupės, o kognityvinių treniruočių tyrimai parodė, kad asmenų, turinčių normalius kognityvinius gebėjimus, kognityvinių testų rezultatai gerėjo toje srityje, kurioje tyrimo metu buvo treniruotasi. Deja, šie rezultatai neįrodo naudos, taikant minėtus gydymo metodus ADRD ir MCI prevencijai. Medikamentinis gydymas ir maisto papildų vartojimas neįrodė savo naudos išlaikant ar pagerinant kognityvinius gebėjimus [83]. Dauguma tyrimų ne tik nenustatė nagrinėjamo gydymo metodų teigiamo efekto Alzheimerio ligos ir susijusių demencijų prevencijai, bet ir daugeliu atvejų trūko įrodymų pagrindimo [83]. Vertingų išvadų trūkumas įrodo Alzheimerio ligos ir demencijų rizikos veiksnių tyrimų komplikacijas ir apribojimus – atliekami sąlyginai trumpi tyrimai, nors liga atsiranda gerokai prieš pasireiškiant simptomams. Siekiant atlikti efektyvesnius tyrimus, turėtų būti atrinkti vidutinio amžiaus dalyviai ir iki jų senatvės stebimi riziką didinantys ar mažinantys veiksniai. Tačiau

tokie tyrimai yra mažai tikėtini dėl sudėtingos priežiūros, didelių sąnaudų ir galimai didelės dalyvių kaitos. Dėl įrodymų trūkumo, nei fizinis aktyvumas, nei medikamentinis gydymas, nei maisto papildų vartojimas, nei kognityvinės treniruotės nesumažina tikimybės susirgti ADRD ir MCI, naudojant šiuos metodus atskirai. Didžiausia tikimybė užkirsti kelią ADRD ar bent jau atidėti ligą yra kompleksiškas sveikos gyvensenos palaikymas – būti fiziškai aktyviam, nerūkyti, bendrauti ir būti socialiam, vengti veiksnių, didinančių riziką susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis ir diabetu, palaikyti tinkamą mitybą ir sveiką svorį, taip pat koreguoti suprastėjusią klausą ar regą [83].

## Literatūra

- Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8: 23. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8>
- Kelley A, McGarry K, Gorges R, Skinner J. The burden of health care costs for patients with dementia in the last 5 years of life. *Ann Intern Med* 2015; 163: 729–36. <https://doi.org/10.7326/M15-0381>
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, et al. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia. A systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 30–9. <https://doi.org/10.7326/M17-1528>
- Napoli N, Shah K, Waters DL, Sinacore DR, Qualls C, Villareal DT. Effect of weight loss, exercise, or both on cognition and quality of life in obese older adults. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 189–98. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082883>
- Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, et al; LIFE Study Investigators. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The LIFE randomized trial. *JAMA* 2015; 314: 781–90. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9617>
- Taylor-Piliae RE, Newell KA, Cherin R, Lee MJ, King AC, Haskell WL. Effects of Tai Chi and Western exercise on physical and cognitive functioning in healthy community-dwelling older adults. *J Aging Phys Act* 2010; 18: 261–79. <https://doi.org/10.1123/japa.18.3.261>
- Williamson JD, Espeland M, Kritchevsky SB, Newman AB, King AC, Pahor M, et al; LIFE Study Investigators. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 688–94. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp014>
- Antunes H, De Mello M, Santos-Galduro R, Galduro J, Lemos V, Tufik S, et al. Effects of a physical fitness program on memory and blood viscosity in sedentary elderly men. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 805–12. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154529>
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027–37. <https://doi.org/10.1001/jama.300.9.1027>
- Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, Berzigotti A, Maietta P, Foschi E, et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1055–64. <https://doi.org/10.1002/gps.2462>
- Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, Flegal K, Dehen C, Haas M, et al. Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med* 2006; 12: 40–7.
- Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Kimura S, Doi Y, Ozawa T. Effects of exercise on neurobehavioral function in community-dwelling older people more than 75 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 569–72. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb01444.x>
- Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warncke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1304–19. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.001>
- Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1401–7. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318060111f>
- Lachman ME, Neupert SD, Bertrand R, Jette AM. The effects of strength training on memory in older adults. *J Aging Phys Act* 2006; 14: 59–73. <https://doi.org/10.1123/japa.14.1.59>
- van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M, Adam JJ, Hiddink GJ, van Loon LJ, et al. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev* 2014; 136–137: 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2013.12.005>
- Martin CK, Anton SD, Han H, York-Crowe E, Redman LM, Ravussin E, et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res* 2007; 10: 179–90. <https://doi.org/10.1089/rej.2006.0502>
- Tieland M, Borgonjen-Van den Berg KJ, van Loon LJ, de Groot LC. Dietary protein intake in community-dwelling, frail, and institutionalized elderly people: scope for improvement. *Eur J Nutr* 2012; 51: 173–9. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0203-6>
- Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 713–9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.05.020>
- Hars M, Herrmann FR, Gold G, Rizzoli R, Trombetti A. Effect of music-based multitask training on cognition and mood in older adults. *Age Ageing* 2014; 43: 196–200. <https://doi.org/10.1093/ageing/af163>
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, 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 el-



- derly people (FINGER): a randomised control trial. *Lancet* 2015; 385: 2255–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
24. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, et al. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia. A systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 39–53. <https://doi.org/10.7326/M17-1529>
  25. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Alzheimer’s Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352(23): 2379–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050151>
  26. Jack CJ, Petersen R, Grundman M, Jin S, Gamst A, Ward C, et al. Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. *Neurobiol Aging* 2008; 29(9): 1285–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.004>
  27. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Investigators. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 324–33. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13656>
  28. Seaquist E, Miller M, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer L, Punthakee Z. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 485–91. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005>
  29. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 969–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70188-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70188-0)
  30. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, Dyal L, Hancu N, Hildebrandt P, et al; ORIGIN Investigators. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 562–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70062-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70062-2)
  31. Hildreth KL, Van Pelt RE, Moreau KL, Grigsby J, Hoth KF, Pelak V, et al. Effects of pioglitazone or exercise in older adults with mild cognitive impairment and insulin resistance: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5: 51–63. <https://doi.org/10.1159/000371509>
  32. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2016; 51: 501–14. <https://doi.org/10.3233/JAD-150493>
  33. Breitner JC, Martin BK, Meinert CL. The suspension of treatments in ADAPT: concerns beyond the cardiovascular safety of celecoxib or naproxen. *PLOS Clin Trials* 2006; 1: e41. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010041>
  34. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer’s Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLOS Clin Trials* 2006; 1: e33. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010033>
  35. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. Low dose aspirin and cognitive function in the women’s health study cognitive cohort. *BMJ* 2007; 334: 987. <https://doi.org/10.1136/bmj.39166.597836.BE>
  36. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 683–90. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.683>
  37. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, Grady D, Barrett-Connor E, Cox DA, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001; 344: 1207–13. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104193441604>
  38. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 115–28. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(98\)00041-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00041-9)
  39. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017; 317: 717–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044>
  40. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 473–82. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.8581>
  41. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia. A systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 52–63. <https://doi.org/10.7326/M17-1530>
  42. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al; MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456–64. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.01.013>
  43. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex* 2014; 24: 3059–68. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht163>
  44. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 605–12. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2848-0>
  45. Gleason CE, Carlsson CM, Barnet JH, Meade SA, Setchell KD, Atwood CS, et al. A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing* 2009; 38: 86–93. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn227>
  46. Ho SC, Chan AS, Ho YP, So EK, Sham A, Zee B, et al. Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14: 489–99. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802c4f4f>

47. Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C, Asano T, Miyamori T. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47: 246–55. <https://doi.org/10.3164/jcbn.10-62>
48. Kritz-Silverstein D, Von Mühlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003; 10: 196–202. <https://doi.org/10.1097/00042192-200310030-00004>
49. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2253–62. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.683>
50. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008; 70: 1809–17. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303814.13509.db>
51. Snitz BE, O’Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 2663–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1913>
52. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al; GuidAge Study Group. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer’s disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 851–9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70206-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70206-5)
53. GavriloVA SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 1087–95. <https://doi.org/10.1002/gps.4103>
54. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60109-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60109-3)
55. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 194–203. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007799>
56. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, In ‘t Veld PH, et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014; 83: 2158–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001050>
57. Andreeva V, Kesse-Guyot E, Barberger-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P. Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 278–86. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006320>
58. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354: 2764–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054025>
59. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>
60. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 592–600. <https://doi.org/10.1002/gps.2758>
61. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer’s disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9523–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301816110>
62. Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2016; 50: 547–57. <https://doi.org/10.3233/JAD-150777>
63. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women’s Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2197–205. <https://doi.org/10.1111/jgs.12032>
64. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, et al. Association of antioxidant supplement use and dementia in the Prevention of Alzheimer’s Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE). *JAMA Neurol* 2017; 74: 567–73. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5778>
65. Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM, Grodstein F. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: the Women’s Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009; 119: 2772–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816900>
66. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2462–8. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.22.2462>
67. Wolters M, Hickstein M, Flintermann A, Tewes U, Hahn A. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women – the effect of 6-month multivitamin supplementation. *Prev Med* 2005; 41: 253–9. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.11.007>
68. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09328-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09328-5)
69. Grodstein F, O’Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 806–14. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00006>
70. McNeill G, Avenell A, Campbell MK, Cook JA, Hannaford PC, Kilonzo MM, et al. Effect of multivitamin and multiminer supplementation on cognitive function in men and women aged 65 years and over: a randomised controlled trial. *Nutr J* 2007; 6: 10. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-6-10>

71. Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatin M, Ghazvini MR, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1255–62. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0628-1>
72. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 63–9. <https://doi.org/10.7326/M17-1531>
73. Wolinsky FD, Vander Weg MW, Howren MB, Jones MP, Dotson MM. A randomized controlled trial of cognitive training using a visual speed of processing intervention in middle aged and older adults. *PLoS One* 2013; 8: e61624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061624>
74. Klusmann V, Evers A, Schwarzer R, Schlattmann P, Reischies FM, Heuser I, et al. Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: a 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 680–8. <https://doi.org/10.1093/gerona/gkq053>
75. Miller KJ, Dye RV, Kim J, Jennings JL, O’Toole E, Wong J, et al. Effect of a computerized brain exercise program on cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 655–63. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.077>
76. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, et al; Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2271–81. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271>
77. Carretti B, Borella E, Zavagnin M, de Beni R. Gains in language comprehension relating to working memory training in healthy older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 539–46. <https://doi.org/10.1002/gps.3859>
78. Stine-Morrow EA, Payne BR, Roberts BW, Kramer AF, Morrow DG, Payne L, et al. Training versus engagement as paths to cognitive enrichment with aging. *Psychol Aging* 2014; 29: 891–906. <https://doi.org/10.1037/a0038244>
79. Kwok TC, Bai X, Li JC, Ho FK, Lee TM. Effectiveness of cognitive training in Chinese older people with subjective cognitive complaints: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 208–15. <https://doi.org/10.1002/gps.3812>
80. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, Clare L, McCaul K, Almeida OP. The PACE study: a randomized clinical trial of cognitive activity strategy training for older people with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 360–72. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.04.002>
81. Herrera C, Chambon C, Michel BF, Paban V, Alescio-Lautier B. Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1871–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.012>
82. Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6: 5–11. <https://doi.org/10.1080/13607860120101077>
83. Larson EB. Prevention of late-life dementia: no magic bullet. *Ann Intern Med* 2018; 168(1): 77–9. <https://doi.org/10.7326/M17-3026>

### G. Navickaitė

#### THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY, PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS, OVER-THE-COUNTER SUPPLEMENTS AND COGNITIVE TRAINING IN PREVENTING ALZHEIMER’S DISEASE, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND RELATED DEMENTIAS: AN OVERVIEW

#### Summary

Due to the aging population, the incidence of Alzheimer’s disease and related dementias (ADRD) and mild cognitive impairment (MCI) is likely to increase. Currently, there is no hard evidence neither on effective methods of their treatment nor on even prevention. However, the potential benefits of physical activity, pharmacologic interventions, over-the-counter supplements and cognitive training are publicly discussed. Nonetheless, positive effects of such methods are not based on the evidence obtained from the related studies. This article presents an overview of the results of systematic analyses of the four methods – physical activity, pharmacologic interventions, over-the-counter supplements and cognitive training – and their effect in preventing ADRD and MCI.

**Keywords:** Alzheimer’s disease, dementia, mild cognitive impairment, physical activity, pharmacologic intervention, over-the-counter supplements, cognitive training.

Gauta:  
2018 02 16

Priimta spaudai:  
2018 02 27