

Danish University Colleges

Hvilken effekt har et langvarigt indtag af en sukkerholdig kost på kognitive evner og neurodegeneration hos ældre personer?

Borup, Vibeke Diness

Publication date:
2020

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
Borup, V. D. (2020, dec 18). Hvilken effekt har et langvarigt indtag af en sukkerholdig kost på kognitive evner og neurodegeneration hos ældre personer?

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Download policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Systematisk mini-review

DEL I

Titel

Hvilken effekt har et langvarigt indtag af en sukkerholdig kost på kognitive evner og neurodegeneration hos ældre personer?

Forfatter

Vibeke Diness Borup
Adjunkt, cand scient, ph.d
Sygeplejerskeuddannelsen i Vejle
Tlf. 5115 5090
vdbo@ucl.dk

Publiceringsdato

18. december 2020

Baggrund for det kliniske spørgsmål

Inden for de sidste mange år er der i den vestlige verden set en kraftig stigning i indtagelsen af sukkerholdige fødevarer og sukkerholdige drikkevarer. Ifølge de nordiske ernæringsanbefalinger (NNR2012) bør mængden af tilsat sukker ikke udgøre over 10% af kostens totale energiprocent (E%)(1), hvor tilsat sukker inkluderer alle former for raffinerede monosakkarider og disakkarider. Realiteten er, at der ses et betydeligt større sukkerindtag end anbefalet, ifølge NNR2012 udgør tilsat sukker 10-16 E% af en typisk nordisk kost (1). I forbindelse med et samarbejde mellem UCL og demensbyen i Svendborg er det ligeledes blevet registreret et indtag af sukker, der rækker ud over de daglige anbefalinger. I den forbindelse er der blevet rejst følgende spørgsmål: er det et problem, at ældre demente borgere indtager en kost, hvor sukkerindholdet overstiger sundhedsmyndighedernes anbefalinger? Især bør man overveje om en sukkerholdig kost har en negativ indflydelse på de ældre dementes kognitive færdigheder, på demensudvikling og deraf påvirkning af livskvalitet.

Demens er en samlet betegnelse for en række neurodegenerative sygdomme, der alle er kendetegnet ved et fald i kognitive færdigheder, som er større end hvad man vil se i en normal aldringsproces (2). Den hyppigste årsag til demens er Alzheimers sygdom, hvor der ses tab af nerveceller og atrofi af særlige områder i hjernen, i særdeleshed områder omkring hippocampus (3). Årsagen til svindet af nervevæv ved Alzheimers sygdom menes at relatere til den ophobning af beta-amyloid (*Aβ-plaques*) og dannelse af Tau-sammenfiltringer (*Tau-tangles*), der er kendetegnende for en Alzheimer-patologi (4).

Demens er således tegn på sygdom, og er yderligere defineret ved, at de kognitive færdigheder er blevet så forringet, at det påvirker den praktiske funktionsevne i hverdagen (4). For nuværende findes der ingen effektiv farmakologisk behandling af demens (5). Derfor er det attraktivt at lede efter nye, mere non-farmakologiske og livsstils-orienterede veje for at kunne bedre de kognitive færdigheder og muligvis også bremse demensudviklingen hos de ramte personer. Håbet er, at disse tiltag vil kunne forbedre funktionsevnen i hverdagen i en sådan grad, at det vil føre til øget livskvalitet for de ældre borgere med demens. Indledende forsøg med særlige kostinterventioner har vist lovende tendenser med en positiv indvirkning på kognitive evner og reduceret Alzheimer-demensudvikling, og særlige demens-venlige kostprogrammer er blevet udviklet, heriblandt Middelhavs-kosten (*Mediterranean diet*), DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) and den kombinerede MIND (*the Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay*)(6-14). Ligeledes kan sukkerindtag muligvis have indvirkning på kognition og demensudvikling. Viden fra interventionsforsøg i dyr har vist, at længerevarende, dvs. månedsvist, indtagelse af en sukkerholdig kost, i form af enten sukrose, glukose og/eller fruktose, er associeret med både reduceret hukommelse, neuroinflammation og øget ophobning af beta-amyloid i hjernen, især ses skader i hippocampus (15-21). Mængden af sukker, som dyrene dagligt fodres med, svarer til indtagelse af omkring 5 dåser sukkersødet sodavand om dagen hos et menneske, hvilket er værdier der er sammenlignelige med, hvad der kan optræde i en almindelig vestlig kost. Det interessante er imidlertid om noget tilsvarende er gældende for mennesker. Forsøg med kortvarige eksponeringer af høje mængder sukker, typisk et indtag mellem 25-50 g glukose i fastende tilstand, hvorefter kognitive evner er målt efter 20 minutter, har vist meget variable resultater (22-28). Tendensen er, at ældre personer har størst kognitivt udbytte af et kortvarigt højt sukkerindtag end yngre personer, men resultaterne er meget inkonsistente. Andre studier, der er observations-baserede på en baggrund af selv-rapportering af sukkerindtag over en kortere periode (omkring 7 dage) viser, at et højt sukkerindtag, især fra sukker-sødede drikkevarer, associerer med en dårligere score i kognitive tests (29). Ligeledes viser observationsstudier, at hyppige

høje blodglukoseniveauer, dvs. ofte forekommende hyperglykæmiske tilstande, både er associeret med et større fald i kognitive færdigheder, en øget mængde ophobning af beta-amyloid i cortex cerebri samt ændringer i hippocampus-strukturen end for velregulerede blodglukoseniveauer (30-38). Sukker og andre høj-glykæmiske fødevarer er netop kendt for at føre til hyperglykæmiske tilstande. Mekanismen bag sukkerets skadelige effekter er sandsynligvis en kombination af insulinresistens-udvikling, glykotoksisk dannelse af AGEs (*Advanced Glycation End products*) og systemisk low-grade inflammation, hvilke alle er risikofaktorer for udvikling af Alzheimers sygdom og andre former for neurologiske skader (16, 19, 36, 39-43). Alzheimers sygdom er ofte ledsaget af en insulinresistens, der minder så meget om klassisk type 2-diabetes mellitus, at man har kaldt Alzheimers sygdom for type 3-diabetes. Mangel på insulinpåvirkning i hjernen kan være medvirkende årsag til forværring af Alzheimer-patologien, idet insulin beskytter mod beta-amyloid-toksicitet samt har en positiv effekt på synapsedannelse og neuronalt vedligehold (21, 44). I tråd med dette viser et observationsstudie, at en reduktion i (selvrapporteret) sukkerindtag er associeret med en lavere demensrisiko 16.8 år efter kostændringen (45).

Alle disse observationsstudier med selv-rapporterede sukkerindtag over en kort periode, afspejler sandsynligvis et habituel højt indtag af sukker, og studierne kan derfor til dels benyttes som argumenter for, at høje sukkerindtag kan have betydning for de patologiske mekanismer og processer, der ligger bag de neurologiske skader, der observeres ved demens, i særdeleshed ved Alzheimer-demens. Langvarige effekter af et højt sukkerindtag kan imidlertid bedst verificeres ved langvarige studier, hvor man følger sygdomsprocessen i tilstrækkelig lang tid til, at de neurodegenerative skader får lov at udvikle og manifestere sig.

Dette systematiske mini-review har derfor til hensigt at undersøge om der er evidens for, at et langvarigt højt sukkerindtag har betydning for kognitive færdigheder og demensudvikling, med største fokus på de kognitive færdigheder. Hvis dette er tilfældet, kan det danne baggrund for en decideret anbefaling om reduktion af sukkerindtaget med kosten. Viden fra dette review kan således bidrage til opfyldelse af socialstyrelsens handleplan for måltider og ernæring til ældre. Denne nationale handleplan inkluderer 5 anbefalinger, herunder anbefalingen om, at mad og måltider indgår som element i den forebyggende og rehabiliterende indsats i hjemmeplejen og plejeboliger (anbefaling 2) samt anbefalingen om, at personalegrupper omkring den ældre har viden om, hvilken betydning mad og måltider og ernæring har for den enkelte ældres livskvalitet og funktionsevne (anbefaling 5)(46).

Det kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål er: *Hvad er effekten af et langvarigt højt sukkerindtag målt på kognitive færdigheder og markører for demensudvikling hos ældre personer?*

Population	Intervention (exposure)	Comparison	Outcome
Ældre > 65 år	Højt sukkerindtag via kosten	Lavere sukkerindtag	1) Nedgang i kognitive færdigheder 2) En stigning i demensmarkører

Tabel 1. PICO for det kliniske spørgsmål

Inklusions- og eksklusionskriterier

Studiedesign:

Ved en systematisk gennemgang af litteraturen om sukkers betydning for kognition og udvikling af neurodegenerative skader, er det slående så få studier, der er foretaget på humane populationer. Da et højt sukkerindtag i epidemiologiske studier er blevet sat i forbindelse med udvikling af bl.a. fedme, insulinresistens, type 2-diabetes mellitus, kardiovaskulær sygdom, metabolisk syndrom og flere cancerformer (39, 47-56) er det af etiske årsager ikke forsvarligt at udføre langvarige interventionsstudier på mennesker med et potentielt skadeligt stof som sukker. I stedet må man forlade sig på observationsstudier. Derudover vælges observationsstudier, der er af mindst 1 års varighed, da det er langtidseffekterne af et habituel, kronisk højt sukkerindtag, der ønskes undersøgt.

Population/patientgruppe:

Det har ikke været muligt at fremsøge studier, der undersøger effekten af et langvarigt sukkerindtag hos demente populationer. I stedet benyttes studier af sukkers betydning for demensudvikling hos kognitivt normale ældre personer. Problemet er imidlertid, om denne viden direkte kan overføres til en dement population. Dette diskuteres til sidst i reviewet.

I tabel 2 vises en oversigt over yderligere udvælgelseskriterier og kommentarer hertil.

	Inklusionskriterium	Eksklusionskriterium	Kommentarer
Studiedesign	Observationsstudier Langvarige interventionsstudier	Narrative reviews Reviews uden meta-analyse Non-systematiske reviews Kortvarige interventionsstudier Dyreforsøg	Langvarige interventionsstudier, især randomiserede kliniske undersøgelser (<i>randomized clinical trial</i> , RCT) vil være at foretrække, da de ligger højt i evidenshierakiet (57, 58), men disse udføres ikke af etiske årsager. Observationsstudier er imidlertid også velegnende til at undersøge for risikofaktors betydning for udvikling af en lidelse (52).
Population/ patientgruppe	Ældre personer over 65 år	Personer med diabetes Personer, der lider af svær overvægt/fedme	Fedme og diabetes er i sig selv risikofaktorer for demenssygdomme (36, 37), og vil bidrage med <i>confounding</i> . Derudover følger diabetes-patienter ofte en særlig diabetes-kost, der ofte er sukker-reduceret.
Intervention/ Eksponering	En sukkerholdig kost. Sukker inkluderer sukrose, glukose og fruktose. En hvilken som helst metode til at angive sukkerindhold i kosten accepteres. Heriblandt fx både selv-rapportering, udregning af glykæmisk index (GI) eller glykæmisk load (GL), mv. En follow-up tid på 1 år og derover.	Brug af kunstige sødemidler Studier på en blandet kost, hvor det ikke er muligt at adskille effekten af sukker. Fx en <i>high-fat, high sugar (HFHS)-diet</i> eller en <i>Western diet</i> .	En <i>Western diet</i> er kendetegnet ved et højt niveau af mættet fedt, raffineret sukker og ultra-forarbejdede fødevarer samt et lavt niveau af plantefibre (59).
Comparator	En population, der er sammenlignelig i alder og sygdomshistorie, men som indtager en kost, der indeholder en lavere mængde sukker.		
Outcome/effekt mål	1) Ændring af kognitive færdigheder målt ved validerede tests. Eksempelvis via Mini-mental State Examination (MMSE) Evt. 2) Påvisning af neurodegenerative markører som A β -plaques og Tau-neurofilamenter, der er kendetegnende for en Alzheimer-patofysiologi.		

Tabel 2. Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier

I dette review benyttes ordet *outcome* til at angive effektmålet.

DEL II

Søgestrategi

Databaser:

For at kvalificere valget af databaser, foretages en indledende samsøgning i alle EBSCO-databaserne med søgeordene *sugar* og *dementia*. De fleste hits fandtes i databaserne Academic Search Premier, Medline, APA PsycInfo og CINAHL Complete. Min søgning er meget bred og der er mange overlap mellem databaserne. Derfor undlader jeg at bruge resultaterne fra Academic Search Premier, da denne database ikke har mulighed for at indsnævre søgningen ved brug af filtre som *age* og *humans*. Derudover foretages en hurtigsøgning i Cochrane Library, der er en samling af databaser med høj-kvalitets systematiske reviews og randomiserede kliniske undersøgelser (58). Som forventet, kunne der ikke i Cochrane Library fremsøges studier, der er relevante for dette kliniske spørgsmål. Jeg vælger at gå videre med en systematisk søgning i databaserne: Medline via Pubmed, CINAHL complete og APA PsycInfo.

Søgeordstrategi

Der benyttes bloksøgning, og med engelske søgeord, da der ønskes internationale artikler. Synonymerne til bloksøgningsprocessen er fortrinsvis fremfundet ved gennemlæsning af baggrundsartikler og ved inspiration fra databasernes kontrollerede emneord. Søgningerne foregår ved frittekstsøgning ([All fields]), for at få så bredt et søgeområde som muligt. For at indsnævre søgeresultaterne vælges filtre med alder (alt over 65 år), artstype (*humans* – for at frasortere de mange dyreforsøg), publikationsdato på de seneste 10 år (*publication date*) samt sprog på engelsk, dansk, norsk og svensk. Da de allernyeste artikler muligvis ikke endnu er blevet indekseret i databaserne med et filter, udfører jeg efterfølgende en søgning uden filtre, hvor jeg gennemser de artikler, der er udgivet inden for det seneste år. Bloksøgningsmatricen for søgning i Medline via PubMed vises i tabel 3. Søgmatricerne til EBSCO-databaserne CINAHL Complete og APA PsycInfo vises i tabel 4.

Blok 1	Blok 2	Blok 3
sugar	diet	cognition
sugary	dietary	neurocognition
High-sugar	Consumption	cognitive
Refined	Intake	neurocognitive
Sucrose		neurodegeneration
High-sucrose		neurodegenerative
Glycemic		dementia
High-glycemic		Alzheimer
Sweetened		Memory
Sugar-sweetened		
Carbohydrate-rich		
Filtre (<i>limits</i>) anvendt:		

Publications date: 10 years
Species: humans
Language: Danish, English, Norwegian, Swedish
Age: Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

Tabel 3. Søgematrix for søgning i PubMed

Blok 1	Blok 2	Blok 3
sugar	Diet*	*cogniti*
glycemic	Consumption	neurodegenerati
Refined	Intake	Dementia
sucrose		Alzheimer
sweet		Memory*
Carbohydrate		
Filtre (<i>limits</i>) anvendt: Publications date: 2010 - 2021 Language: English Age: (65 yrs & older), very old (85 yrs & older)		

Tabel 4. Søgematrix for søgning i CINAHL Complete og APA PsycInfo

Søgedokumentation

Søgedokumentationsskemaet med de endelige søgestrengene ses i tabel 5.

Database	Endelige søgestreng	Antal hits
Medline via PubMed <i>Søgning den 17/9-20</i>	(((((sugar) OR (sugary)) OR (high-sugar)) OR (refined)) OR (sucrose)) OR (high-sucrose)) OR (glycemic)) OR (high-glycemic)) OR (sweetened)) OR (sugar-sweetened)) OR (carbohydrate-rich)) AND (((diet) OR (dietary)) OR (consumption)) OR (intake))) AND (((((cognition) OR (neurocognition)) OR (cognitive)) OR (neurocognitive)) OR (neurodegeneration)) OR (neurodegenerative)) OR (dementia)) OR (alzheimer)) OR (memory))	300
Cinahl Complete <i>Søgning den 17/9-20</i>	(*sugar* OR *glycemic OR *sucrose OR *sweet* OR *carbohydrate*) AND (diet* OR consumption OR intake) AND (*cogni* OR neurodegenerati* OR dementia OR alzheimer* OR memory*)	134 View Results
APA PsycInfo <i>Søgning den 17/9-20</i>	(*sugar* OR *glycemic OR *sucrose OR *sweet* OR *carbohydrate*) AND (diet* OR consumption OR intake) AND (*cogni* OR neurodegenerati* OR dementia OR alzheimer* OR memory*)	69 View Results

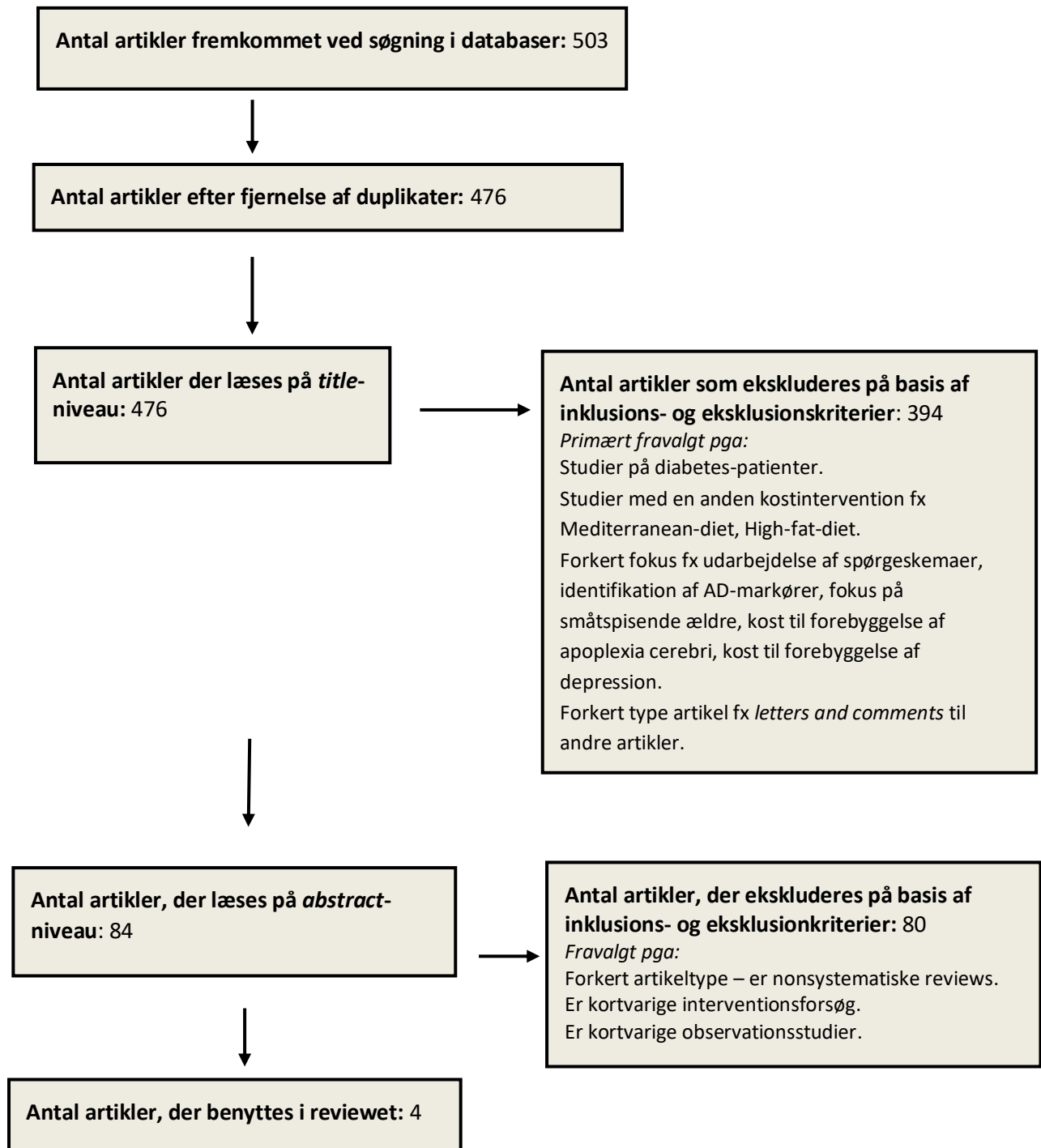
Tabel 5. Søgedokumentationsskema

Søgeresultat

I alt blev der fremsøgt 476 unikke artikler, hvoraf fire udvælges til dette review. Alle artikler er observationelle kohorte-studier. De udvalgte artikler ses i tabel 6. I figur 1 vises flow-diagrammet over udvælgelsesprocessen.

Artikel	Kaldes herefter
Taylor et al: A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. Am J Clin Nutr. 2017 Dec;106(6):1463-1470	Taylor et al.(60)
Pase et al: Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. Alzheimers Dement. 2017 Sep;13(9):955-964	Pase et al.(61)
Power et al: Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. Eur J Nutr. 2015 Jun;54(4):557-68	Power et al. (62)
Ye et al: Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes. Br J Nutr. 2011 Nov;106(9):1423-32.	Ye et al. (63)

Tabel 6. De fire artikler, der indgår i reviewet



Figur 1. Flow-diagram over udvælgelsen af artikler

DEL III

Kritisk bedømmelse

Kohortestudierne kvalitetsvurderes vha. CASP for kohortestudier (64). Resultatet af tjeklisterne kan ses i tabel 7. I tabel 8 opsummeres de vigtigste oplysninger fra artiklerne.

	CASP checklist for cohort study	Taylor et al.	Pase et al.	Power et al.	Ye et al.
Section A: Are the results of the study valid?	1. Did the study address a clearly focused issue?	Yes	Yes	Yes	Yes
	2. Was the cohort recruited in an acceptable way?	Yes	Yes	Can't tell*	Yes
	3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?	Yes	Yes	Yes/Can't tell**	Yes
	4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?	Yes	Yes	Yes	Yes
	5. a) Have the authors identified all important confounding factors?	Yes/can't tell	Yes/can't tell	Yes/can't tell	Yes/can't tell
	5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?	Yes	Yes	Yes	Can't tell/no***
	6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?	Yes	Yes	Can't tell	Yes
Section B: What are the results?	6. (b) Was the follow up of subjects long enough?	Yes	Yes	Can't tell	Yes
	7. What are the results of this study?	Signifikant korrelation mellem højt sukkerindtag og både amyloidophobning og nedsatte kognitive færdigheder.	Signifikant korrelation mellem et højt indtag af sukkerholdige drikkevarer (over 1-2 om dagen) og nedsat hjernevolumen og nedsat hukommelse.	Signifikant korrelation mellem et indtag af en høj-GL-kost og nedsatte kognitive færdigheder.	Signifikant korrelation mellem et højt totalt sukkerindtag og nedsatte kognitive færdigheder.
	8. How precise are the results?	OK/Can't tell	OK	OK/ Can't tell	OK/can't tell
Section C: Will the results help locally?	9. Do you believe the results?	Yes	Yes	Can't tell	Can't tell
	10. Can the results be applied to the local population?	Yes	Yes	Can't tell	No
	11. Do the results of this study fit with other available evidence?	Yes	Yes	Yes	Yes
	12. What are the implications of this study for practice?	Can't tell/no	Can't tell/no	Can't tell/no	Can't tell/no

Tabel 7. Kvalitetsvurdering

*) Populationen var rekrutteret ved, at de selv skulle melde sig. Dette indebærer risiko for bias i forhold til typen af personer, der melder sig. **) De skriver ikke hvor lang tid, deltagerene skal registrere deres kostindtag. ***) Ikke alle data blev justeret for samme parametre.

Forfatter	Titel	Tids- skrift	Udgi- velse sår og - sted	Type undersøg- else	Population	Kost- obser- vations længde	Hvordan måles sukkerindtaget?	Outcome Hvad måles og hvad er resultatet?	Kommentar
Taylor et al.	A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults	Am J Clin Nutr.	2017 USA	Cross-sectional (tværsnit) retrospektiv kohorte-observationsstudie	128 kognitivt normale ældre fra 65-90 år (middelværdi 71,3 ± 5,1 år). Fra University of Kansas's Alzheimer's Prevention through Exercise (APEX) study. Forsøgsdeltagere med insulinafhængig diabetes, hypertension, neurologiske, muskulære og kardiovaskulære lidelser blev ekskluderet.	1 år	Deltagere skal via et kost-spørgeskema af rapportere deres indtag og portionsstørrelse af 134 særlige kostemner i det forløbne år. Ud fra dette skema estimeres: - Dagligt indtag af kulhydrat - Dagligt indtag af sukker - Glykæmisk load (GL) - Ud fra emperien om præference for særlige fødevarer og disse fødevarers GL-værdi anslås om personer har et særligt <i>high-glycemic-load</i> kostmønster (<i>adherence to a HGLdiet</i>). En sådan kost er kendetegnet ved et højt indtag af tilsat sukker og stivelsesholdige fødevarer (kornprodukter, kartofler, stivelsesholdige grøntsager).	1) Cerebral amyloid måles vha. F-18-PET-scanning. 2) Kognitiv performance (præstation) måles vha. MMSE, WAIS-R Digit Symbol og 6 andre velkendte neuropsykologiske tests. Ad 1) 26 % (n=33) havde øget amyloid. Gruppen med forhøjet amyloid indtog mere kulhydrat (middelværdi på 208 g/dag mod 184 g/dag i gennemsnit og 176 g/dag for ikke-øget amyloid-gruppen, P = 0,05), mere sukker (omkring 102 g/dag, P = 0,03) og havde højere <i>HGLdiet adherence score</i> (P = 0,01) end gruppen uden forhøjet amyloid. Der var ingen forskel på indtagelse af total energi, fedt og protein mellem de to grupper. Ad 2) Mht. kognitive tests, var gruppen med et højt dagligt indtag af sukker signifikant negativt relateret til kognitive færdigheder målt i MMSE (P ≤ 0,05) og WAIS-R digit Symbol, Trail making test B og Block design (P mellem ≤ 0,01 og ≤ 0,05). 4 kognitive tests, viste ikke signifikant nedgang ved højt dagligt sukkerindtag, disse var Trail Making test A, Category Fluency, Stroop og SRT-free. De andre sukkergrupper viste ikke signifikante ændringer i kognitive færdigheder.	Alle deltagere blev kognitivt testet for fravær af MCI og demens. Alle deltagere var stillesiddende/ikke fysisk aktive dvs. fysisk aktivitet varierer ikke. Regressionsanalyse kontrollerer for alder, køn, uddannelsesniveau, BMI, totalt energiindtag, fysisk aktivitet og indtagelse af oral diabetes medicin. P ≤ 0,05 var sat som mål for signifikans.
Pase et al.	Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community.	Alzheimers Dement	2017 USA	Cross-sectional prospektiv kohorte-observationsstudie	Framingham Heart Study (FHS)-community-based kohorte fra Massachusetts, USA. Personer over 30 år. Personer med demens, apopleksi, og alvorlige neurologiske sygdomme blev ekskluderet. 4276 personer blev kognitivt testet. 3846 blev MRI-skannet.	1 år	Deltagerne skal via et spørgeskema af rapportere dagligt indtag af sukkerholdige drikkevarer (sukkersødet sodavand, frugtjuicer, drikkevarer med kunstige sødemidler) i løbet af et år. Sukkerindtaget blev opgjort i fire grupper: - Total sukker (dvs. uden drikkevarer med kunstige sødemidler). - Frugtjuice - Sukkersødet sodavand - Drikkevarer med kunstige sødemidler	1) Total hjernestørrelse og størrelse af hippocampus, som tegn på neurodegeneration og præklinisk AD, måles vha. MRI. Derudover måles stumme hjerneinfarkter og white-matter hyperintensity volume (WMHV) som tegn på vaskulære hjerneskader. 2) Neuropsykologisk tilstand/kognitiv vurdering (tegn på præklinisk AD) måles vha. Logical Memory Immediate and Delayed + Trail making B minus A + Wechsler Adult Intelligence Scales and Visual Reproductions Delayed. Ad 1) Højt indtag af total sukker (indtag af 1-2 glas/flaske/dåse sukkerholdig drikkevare pr dag samt alt derover) samt frugtjuice (over 1 glas/flaske/dåse = en servering pr dag) samt sodavand med sukker (over 3 pr. uge) var signifikant associeret med lavere total hjernevolumen. Effekten for sodavand med sukker forsvandt efter korrektion med model 3, der korrigerer for	Deltagere, der har af rapporteret urealistisk høje eller lave energiindtag, blev ekskluderet. Disse formodes at have udfyldt spørgeskemaet forkert. Hjerneskaningerne blev tolket <i>blinded</i> for sukkerindtaget. Data korrigeres for alder, køn, totalt kalorieindtag og uddannelse (model 1), samt yderligere med forhøjet blodtryk, rygning, vaskulære og neurologiske lidelser (model

							andre kostfaktorer og fysisk aktivitet. Et indtag af juice på over 1 pr dag, men ikke de øvrige drikkevarer, var signifikant associeret med et nedsat volumen af hippocampus (P mellem 0,0003 og 0,003). Indtag af over 2 totalsukker serveringer pr dag eller mere end 3 sodavand pr uge var signifikant associeret med større WMHV, dog ikke efter korrektion med model 3. Der var ingen signifikant relation mellem sukkerindtag og stumme hjerteinfarkter (<i>silent brain infarct</i>). Ad 2) Højt indtag af totalsukker (fra 1-2 pr dag og alt derover) og frugtjuice (over 1 pr dag) var signifikant relateret til lavere score i både Logical memory Immediate og Logical memory Delayed recall. Sukkersødede sodavand (over 3 pr uge) var relateret til nedsat immediate-hukommelsestest men ikke delayed-hukommelsestest. Ingen af de andre neurologiske tests viste signifikante associationer mellem sukkerindtag og nedsatte kognitive færdigheder. Tillæg: højt indtag af sodavand med kunstige sødemidler var associeret med lavere total hjernevolumen og lavere testscore i "test of similarities". Der var ingen signifikante associationer til de andre outcomes (kognitive tests og hjerneændringer).	2) og (selv-rapporteret) fysisk aktivitet og andre kostfaktorer som fedt og fiber i kosten (model 3). $P \leq 0,05$ var sat som mål for signifikans.
Power et al.	Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects	Eur J Nutr.	2015 Ireland	Cross-sectional kohorte-observationsstudie	208 community-dwelling personer. 64-93 år (middelværdi på 75 år). Fra Irland. Del af ELDERMET-projektet. Personer med alkoholisme og alvorlig sygdom blev ekskluderet.	(1 år)/ikke direkte oplyst	Spørgeskema, hvor deltagerne skulle afrapportere indtag af 147 kostemner/drikkevarer. GI-værdier udregnes fra en internationalt anvendt tabelværdi. GL udregnes ud fra dagligt kulhydratindtag og fødevarernes GI-værdi. Kognitive færdigheder blev testet ved MMSE. Signifikant association mellem højere GI og fejl i MMSE ($P < 0,001$, 95% CI 1,01-1,02). For hver gang GL-værdien øges med en enhed, stiger middelværdien for fejl i MMSE med 1 %. GL har større betydning for variansen i MMSE end alder, diabetes og hypertension, der også viser signifikant, om end mindre effekt, på variansen. Personer med MCI ($MMSE \leq 24$)($n=20$ ud af 208) indtog en kost med højere GL end kognitivt normale. Populationsstørrelsen er dog for lille til at resultatet er validt. Der ses ikke lineær effekt.	To personer var ekskluderet pga. urealistisk høje værdier for total kalorieindtag på spørgeskemaet. Der blev korrigeret for alder, køn, BMI, diabetes mellitus, hypertension, ernæringsstatus, totalt energiindtag, indtag af lægemidler mod kardiovaskulær sygdom, rygning og socioøkonomiske forhold herunder socialgruppe. $P \leq 0,05$ var sat som mål for signifikans.

Ye et al.	Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes.	Br J Nutr.	2011 USA	Cross-sectional kohorte-observati onsstudie	707 deltagere. 45-75 år. Ikke-diabetikere. Fra Boston Puerto Rican Health Study 2004-09. Personer af Puerto Rican afstamning, og boende i Boston-området, USA. Ikke demente (alle MMSE over 10).	1 år	Spørgeskema, hvor deltagerne skulle afrapportere indtag af 246 kostemner i løbet af det seneste år. Sukkerindtaget inddeles i følgende grupper: 1) Totalt sukkerindtag. (Summen af glukose, fruktose, galaktose, sukrose, laktose og maltose. Både naturligt forekommende og tilsat). 2) Tilsat sukker (tilsat sukker, honning og sirupstyper, m.m.) 3) Sukker-sødede drikkevarer (frugtjuice med tilsat sukker, sodavand 4) 100 % frugtjuice (dvs. uden tilsat sukker) 5) Sukkersødede fødeemner, der ikke drikkes (<i>solid foods</i>) (fx slik, kage, energibarer).	Kognitive færdigheder blev testet vha. syv tests: MMSE, word list learning, digit span, clock drawing, figure copying, Stroop and verbal fluency tests. MMSE-resultater regnes for det primære outcome. Højt indtag af totalt sukker var associeret med lav MMSE-score. For hvert 60 g højere totalsukkerindtag faldt MMSE med 0,4 point (P for trend = 0,007). Højere indtag af tilsat sukker var også associeret med lav MMSE-score. For hvert 50 g tilsat sukker var MMSE-scoren 0,4 point lavere (P for trend = 0,005). Efter justering for fiber, fedt og vitaminstatus blev associationen svækket, men stadig signifikant for totalsukker (P = 0,024) og næsten signifikant for tilsat sukker (P = 0,057). Højt indtag af sukkersødede drikkevarer var associeret med lavt MMSE-score. Sukker-sødede <i>solid foods</i> og 100 % frugtjuice var IKKE associeret med nedsat MMSE. Total sukker var associeret med lav score (men ikke signifikant) i hukommelsestests'ne, men ikke <i>attention-</i> eller <i>executive function-</i> test'ne.	Ekskluderer 43 personer, der rapporterede enten usandsynligt høje eller lave totalenergi-indtag (over 4800 eller under 2512 kJ/dag). Der blev korigeret for køn, alder, socio-økonomiske forhold herunder uddannelsesniveau, rygning, alkoholindtag, fysisk aktivitet, totalt energiindhold i kosten, BMI samt hypertension eller lægemidler herfor. I sekundære analyser blev der justeret for fiberindtag, indtag af fedt, vitaminstatus. P ≤ 0,05 var sat som mål for signifikans.
-----------	--	------------	----------	---	--	------	---	--	---

Tabel 8. Skema over de vigtigste oplysninger

F-18-PET = florbetapir- positron emission tomography. MCI = mild cognitive impairment. MMSE = Mini-Mental State Examination. WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. SRT = Selective reminding Test. Stroop = Stroop Color-Word Interference Test. MRI = Magnetic Resonance Imaging. AD = Alzheimer's Disease. BMI = body mass index. EPIC-study = the European Prospective Investigation into Cancer-study. CI = confidence interval/konfidensinterval.

Taylor et al:

I dette observationsstudie undersøges effekten af en kulhydratholdig kost på ophobning af cerebral amyloid og på evnen til at udføre kognitive præstationstests. Der grupperes efter fire kostparametre: dagligt indtag af kulhydrat, dagligt indtag af sukker, kostens glykæmiske load (GL-værdi) samt om personerne har et særligt høj-glykæmisk kostmønster. Se tabel 7 og 8 for en nærmere beskrivelse af studiet og studiets resultater. Kvaliteten af Taylor et al. vurderes i CASP-tjeklisten til at være moderat (tabel 7).

Validiteten af undersøgelsesdesignet er høj: Deltagerne i observationsstudiet blev rekrutteret fra et stort igangværende kohorte-studie (APEX) i USA, hvilket reducerer den bias, der kan opstå, hvis forsøgsparticipanterne selv skal melde sig til et studie. Problemet med rekruttering fra et igangværende kohortestudie kan være, at deltagergruppen ikke passer til det nye undersøgelsesdesign. Forfatterne har imødekommet dette ved ekskludere deltagere med comorbiditeter, der kan påvirke tolkning af de to *outcomes*, og derved være *confounding factors* (se tabel 8, population). Ligeledes blev resultaterne korrigeret for væsentlige *confounding* faktorer (se tabel 8, kommentar). Før forsøgsstart blev deltagerne screenet for påviselig MCI (*mild cognitive impairment*) eller demens, dvs. den kognitive svækkelse var ikke tilstede før forsøgsstart. Deltagerne blev imidlertid ikke screenet for forhøjet amyloid før forsøgsstart. Der er heller ikke beskrevet frafald i populationerne.

Deltagernes sukkerindtag blev dokumenteret ved en retrospektiv selvrapportering via et kost-spørgeskema. Selv-udfyldte spørgeskemaer indebærer betydelig risiko for flere typer *bias*, som forfatterne har prøvet at tage højde for i forsøgsdesignet: Der er betydelig risiko for *social desirability bias*, idet de fleste har en viden om, at sukker er skadelig for helbredet, og derfor har tendens til at underrapportere indtaget af sukker. Spørgeskemaet er imidlertid valideret, herunder er det klart specificeret, hvordan skemaet skal udfyldes med tydelige angivelser af kostemner og eksempler på portionsstørrelser. Dette fremmer korrekt udfyldning af spørgeskemaet. Kostspørgeskemaanalyser indebærer også risiko for *recall bias*, hvor forsøgsparticipanterne er mere tilbøjelige til at huske om de blev eksponeret, hvis de har kendskab til, at de muligvis har fået skader af eksponeringen (her af sukkerindtaget), og *performance bias*, hvor selve opmærksomheden på kostindtaget kan ændre det habituelle spisemønster. Spørgeskemaet udfyldes imidlertid retrospektivt, hvilket reducerer risikoen for *performance bias*, og samtidig med måling af de to *outcomes*, hvilke reducerer *recall bias*. Samtidig måles de to *outcomes* ved målemetoder, der er objektive af karakter, her PET-scanning og validerede kognitive tests.

Resultaternes styrke er moderat: Sammenhængen mellem kulhydratindtag og ophobning af cerebral amyloid viser kun signifikant effekt for et højt kulhydratindtag, højt sukkerindtag, høj *adherence to a HGLdiet*-pattern, men ikke for højt glykæmisk *load* (GL). Denne inkonsistens svækker data, da GL-værdien burde afspejles i de andre kulhydratgrupper. P-værdierne er tæt på signifikans-grænsen (tabel 8) og standard-afvigelserne er brede, hvilket yderligere svækker data. Efter lineær regression med styrke-effekt er alle fire kulhydratgrupper signifikant associeret med forhøjet amyloidophobning med dosis-response-afhængighed, hvilket styrker datasættet. Resultatet er størst for *HGLdiet*-kostmønsteret. Mht. sammenhængen mellem kulhydratindtag og kognitive færdigheder ses kun signifikant nedsat kognitiv præstation ved et højt sukkerindtag. Og her kun på 4 ud af de 8 kognitive tests (se tabel 8). Der ses ikke signifikant kognitive ændringer ved de tre andre kulhydratgrupper. Det svækker datasættet, at der ikke er en konsistent effekt for alle kulhydratgrupper og for alle kognitive tests.

Samlet set udviser Taylor et al. moderat intern validitet, da både undersøgelsesdesignet og analyse af resultaterne er valide, heriblandt korrigeret for væsentlige *confounders*. Resultaterne er imidlertid svage, idet ikke alle kulhydratgrupper udviser signifikant effekt. Dog ses dosis-respons-effekt, og alle signifikante resultater peger i samme retning, hvilket styrker data. Den eksterne validitet er moderat til høj, da kohorten er fra Kansas og derfor formodes at svare til en dansk/vestlig kultur og levevis omend populationens etnicitet ikke er italesat i artiklen. De undersøgte kulhydrateksponeringer, hvor eksempelvis et sukkerindtag på 102 g/dag betragtes som højt, er ligeledes omsættelige til en dansk kontekst.

Pase et al:

I dette observationsstudie undersøges effekten af en langvarig daglig indtagelse af sukkersødede drikkevarer på neurodegeneration og kognitiv præstation. Der grupperes efter 3 typer sukkerindtag: totalsukker, frugtjuice og sukkersødede sodavand. Se tabel 7 og 8. Kvaliteten af Pase et al. vurderes i CASP-tjeklisten til at være moderat (tabel 7).

Validiteten af undersøgelsesdesignet er høj: På samme måde som i Taylor et al. er populationen rekrutteret fra et igangværende kohorte-studie i USA. Personer med påviselig demens ekskluderes, og resultaterne er korrigeret for væsentlige *confounders* (tabel 8). Undersøgelsen er udført på et meget stort antal deltagere, hvilket styrker datasættet (tabel 8). Der er ikke redegjort fra frafald. Deltagernes indtagelse af drikkevarer blev på samme måde som i Taylor et al. dokumenteret ved en retrospektiv selvrapportering via et valideret spørgeskema.

Styrken af resultaterne er svag. Effekten på hjerneændringer viser signifikant dosis-afhængigt fald i totalhjernevolumen for alle tre sukkergrupper (totalsukker, frugtjuice og sodavand). Standardafvigelse (standard error, SE) er imidlertid brede. Og effekten forsvinder for sukkersødet sodavand, når der korrigeres for andre kostfaktorer og fysisk aktivitet (tabel 8, model 3). Mht. hippocampus, sås kun signifikant fald i volumen ved frugtjuice, og ikke de øvrige sukkergrupper. Og standardafvigelse var brede og P-værdierne tæt på signifikansniveauet. Det styrker data, at der er dosis-respons-effekt, og at de to sukkergrupper: totalsukker og frugtjuice udviser signifikans efter korrektion (både efter model 1, 2 og 3) men svækker data, at der ikke er konsistent effekt af alle tre sukkergrupper, og at standardafvigelse er brede. Effekten på kognitive tests viser signifikant dosis-response-effekt af totalsukker og frugtjuice på 2 ud af 5 tests, også efter alle tre korrektioner (model 1, 2 og 3, tabel 8). Der ses kun signifikant effekt af sukkersødet sodavand på 1 test, og da kun ved den høje indtagelse på over tre dåser om ugen. Det svækker data, at der ikke er konsistent effekt af alle sukkergrupper og på alle kognitive tests.

Samlet set udviser Pase et al. moderat intern validitet, da undersøgelsesdesignet og analyse af data er validt, og populationsstørrelsen er stor. Resultaterne er imidlertid svage, da ikke alle undersøgelser viser effekt, standardafvigelse generelt er brede og P-værdierne er tæt på signifikans-grænsen. Dog ses dosis-respons-effekt ved de signifikante resultater, og resultaterne peger i samme retning, hvilket styrker data. Den eksterne validitet er høj, da kohorten primært er etnisk hvide fra Massachusetts, USA, hvilket kan spejle en dansk population. I undersøgelsen kigges kun på drikkevarer, hvilket ikke nødvendigvis afspejler et generelt overindtag af sukker. Ifølge det danske miljø- og fødevarerministerium får 4 ud af 10 voksne for meget sukker med kosten. Og over 80 % af kostens sukker stammer fra slik, sodavand, is og kager, hvilket har ført til en anbefaling om, at voksne maksimalt bør indtage en halv liter sodavand, saft eller energidrik om ugen (65). Dette tyder på, at sukkersødede drikkevarer også i en dansk kontekst kan være en væsentlig bidragsyder til kostens totale sukkerindhold.

Power et al:

I dette observationsstudie undersøges associationen mellem kostens GL-værdi (Glykæmisk *Load*) og kognitiv præstation. Kvaliteten af Power et al. vurderes i CASP-tjeklisten til at være moderat til lav (tabel 7).

Validiteten af undersøgelsesdesignet er moderat: Populationen er rekrutteret via opslag i lokalsamfundet, hvorved de personer, der melder sig til undersøgelsen, ikke nødvendigvis udgør et repræsentativt udsnit af befolkningen. Deltagere med alvorlige lidelser ekskluderes, og resultaterne er korrigeret for mange væsentlige *confounding* faktorer (tabel 8). Der er ikke redegjort for frafald. Deltagernes kostindtag blev dokumenteret via selvrapportering i et valideret spørgeskema. Det angives ikke, hvor lang tid kostundersøgelsen strækker sig over, men spørgeskemaet bygger på en irsk tilpasning af skemaet fra the EPIC-study (*the European Prospective Investigation into Cancer*), og her undersøges 1 år tilbage (66). I EPIC angives også, at der undersøges for fysisk aktivitet.

Styrken af resultaterne er lav: Der ses en statistisk signifikant sammenhæng mellem en stigning i kostens GL-værdi og en øget fejlrate i MMSE. Der ses dosis-respons-effekt, men effekten er lille (tabel 8). Data indikerer, at personer med en lav MMSE (MMSE under 24) har tendens til at have indtaget en høj GL-kost, men populationsstørrelsen er for lille til en valid subgruppeundersøgelse.

Samlet set udviser Power et al. moderat til lav intern validitet, idet undersøgelsesdesignet og analyse af data er validt. Populationsstørrelsen er imidlertid lille, resultaterne er svage og svagt funderet. Der er fx kun undersøgt for et enkelt *outcome* (MMSE), der ikke støttes op af andre målinger. Den eksterne validitet er høj, da populationen er af irsk afstamning og dermed afspejler en vestlig levevis.

Ye et al:

I dette observationsstudie undersøges effekten af en sukkerholdig kost på kognitive færdigheder. Sukkerindtaget grupperes efter fem parametre: totalt sukkerindtag, tilsat sukker, sukker-sødede drikkevarer, frugtjuice og sukkersødet *solid foods* (tabel 8). Kvaliteten af Ye et al. vurderes i CASP-tjeklisten til at være moderat til lav (tabel 7).

Validiteten af undersøgelsesdesignet er moderat: Deltagerne i observationsstudiet er rekrutteret fra en igangværende kohorte-undersøgelse. Allerede-demente ekskluderes i forsøget, og data korrigeres for væsentlige *confounding* faktorer (tabel 18). Kun nogle af resultaterne blev justeret for vitaminstatus og fedt- og fiberindhold i kosten i en sekundæranalyse, hvilket svækker resultaternes pålidelighed. Der omtales et frafald på 302 personer (17 %), men der redegøres ikke for hvilken sukkergruppe frafaldet stammer fra, hvilket svækker validiteten af resultaterne. Kostindtaget blev dokumenteret ved en valideret retrospektiv spørgeskemaundersøgelse, i lighed med de øvrige studier i dette review

Styrken af resultaterne er lav: Både et højt totalsukkerindtag og et højt indtag af tilsat sukker viser en signifikant tendens til en nedsat score i MMSE. Der ses en generel faldende tendens, dvs. der er en dosis-respons-effekt, men kun som *trend*, ikke for de absolutte værdier. Data er svage med et 95% CI (konfidensinterval) tæt på 1,0, og P for trend-værdier tæt på signifikansgrænsen (tabel 8). Der ses ikke signifikante ændringer i MMSE for frugtjuice (= naturligt sukker) og sukkersødede *solid foods*. Der ses ikke signifikant effekt af sukkergrupperne på de

øvrige kognitive tests.

Samlet set udviser Ye et al. moderat til lav intern validitet, idet undersøgelsesdesignet er valid, mens analyse af resultaterne mangler at blive korrigeret for nogle væsentlige *confounding* faktorer, herunder andre kostemner. Resultaterne er svage, men der er signifikant effekt på MMSE af både totalsukker og tilsat sukker, hvilke begge tyder på et habituel højt sukkerindtag, og resultaterne peger i samme retning. Det svækker imidlertid data, at den faldende tendens på MMSE ikke understøttes af andre kognitive tests. Den eksterne validitet er lav, idet undersøgelsen er foretaget på en gruppe personer af Puerto Ricansk afstamning i USA med et lavt uddannelsesniveau, hvilket ikke afspejler en dansk kontekst. Dog er selve sukkerindtaget, hvor et højt totalsukkerindtag vurderes til over 145 gram/dag, overførbart til en dansk kontekst.

Samlet vurdering samt konklusion

I dette review undersøges effekten af en habituel sukkerholdig kost på kognitive færdigheder og ændringer i hjernen associeret med en Alzheimer-patologi. Målet er at kunne opnå evidens for en eventuel klinisk anbefaling af et dagligt sukkerindtag hos en ældre, dement befolkning. Fokus er på de kognitive færdigheder. Evidensen for, at et habituel højt sukkerindtag har negativ effekt på den kognitive funktionsevne, er samlet set lav. Ved GRADE (67) vurderes det samlede evidensniveau til ++ (tabel 9), hvilket betegner en lav kvalitet, hvor der er begrænset tiltro til evidensen (68).

Den primære årsag til den lave evidens ligger i undersøgelsestypen: observationsstudier er der som udgangspunkt lav tiltro til, idet de kun kan vise sammenhænge men ikke afgøre kausalitet - hvad der er årsag og effekt. Det kan være, at personer med lavt kognitionsniveau har et højere indtag af sukker. Både pga. lavere impuls kontrol eller pga. andre smagspræferencer. Få små og forholdsvis gamle studier (fra 1990'erne) har vist, at ældre personer (69) og personer med demens (70) muligvis har en større præference for søde sager ("en sød tand") i forhold til henholdsvis yngre personer og ældre, raske personer.

Til at vurdere sandsynligheden for en årsagssammenhæng kan man anvende Bradford-Hill-kriterierne, der benyttes som retningslinje for at etablere en epidemiologisk evidens for en årsagssammenhæng mellem en formodet årsag og en observeret effekt (71, 72). Ifølge disse kriterier vurderes reviewets datasæt til at have stor sandsynlighed for kausalitet, dvs. der er stor sandsynlighed for, at det høje sukkerindtag er direkte årsag til de lave kognitive færdigheder, hvilket styrker datasættet betragteligt (tabel 10).

Den lave evidens skyldes imidlertid også et datasæt, hvor ikke alle sukkereksponeeringer viser signifikant effekt på kognition. Data styrkes imidlertid ved, at de signifikante resultater alle peger i samme retning: at et langvarigt højt sukkerindtag svækker den kognitive præstationsevne samt ved, at der ses dosis-response-effekt. Studierne tilslutter sig også en mængde af andre studier, især i dyremodeller, der ligeledes tyder på en negativ effekt af et langvarigt indtag af sukker på kognition og neuronal sundhed.

På baggrund af den nuværende evidens anbefales det at reducere sukkerforbruget hos de ældre borgere. Anbefalingen er således også i tråd med de danske nationale kostanbefalinger til ældre om at skære ned på hvidt brød, pasta, ris, søde sager og alkohol (73).

Styrken af anbefalingen er imidlertid lav. Ifølge de europæiske ESPEN-guidelines for patienter med demens fra 2015 (77), anbefales det at undgå kostrestriktioner for borgere med demens, idet der kan være stor risiko for fejl- og underernæring, hvis fødevalg og glæden ved at spise begrænses. Evidensen bag denne anbefaling er dog angivet til at være meget lav. Og netop

indtagelse af et habituel højt niveau af sukker er i andre sammenhænge vist at være associeret med udvikling af både dårlig tandstatus, fedme, metabolisk syndrom, insulins-resistens og type 2-diabetes mellitus (39, 47, 50, 52-54, 56), hvilke alle er forhold, der har betydning for livskvalitet og demensprogression (34, 37, 42, 43). Borgere med Alzheimers sygdom udgør derudover en særlig gruppe, hvor man kan diskutere om et højt sukkerindtag udgør en speciel udfordring. Hos personer med Alzheimer-patologiske ændringer i hjernen, har man set både nedsat optagelse af glukose fra blod til hjernen samt en nedsat glukosemetabolisme i hjernevævet (74-76). Spørgsmålet er, om Alzheimer-patienter i højere grad vil have gavn af en ketogen kost, idet ketonstoffer er hjernens alternative brændstof, når der mangler glukose.

Resultaterne fra dette review understreger tydeligheden af, at der mangler studier af sukkers betydning for kognition hos ældre borgere med demens.

	Taylor et al.	Pase et al.	Power et al.	Ye et al.	Gradering	
Nedgradering	Risiko for bias	Da optegnelser af kostindtag (eksponeringen) for alle fire grupper sker ved selv-rapportering via spørgeskema-analyser, er der for alle fire undersøgelser risiko for <i>social desirability bias</i> . Da spørgeskema-analyserne foretages retrospektivt i forhold til måling af outcome, er der kun en lille risiko for <i>performance bias</i> og <i>recall bias</i> . Det er ens for alle fire studier.			Der er risiko for underrapportering af sukkerindtag. Men da alle de anvendte spørgeskemaer er validerede, nedgraderes der ikke trods nogen risiko for bias.	
	Inkonsistens	Outcome vurderes ved MMSE og andre kognitive tests. Eksponering angives ved indtag af sukker, kulhydrat og GL.	Outcome vurderes ikke ved MMSE men andre kognitive tests. Eksponering angives ved indtag af drikkevarer; totalsukker, frugtjuice og sukkersødede sodavand. Denne artikel adskiller sig, ved kun at kigge på drikkevarer og ikke hele kosten.	Outcome vurderes ved MMSE. Eksponering angives ved udregning af GL.	Outcome vurderes ved MMSE og andre kognitive tests. Eksponering angives ved indtag af totalsukker, tilsat sukker, sukkersødede drikkevarer og sukkersødede <i>solid foods</i>	Outcomes og eksponeringer angives ikke ens, men der nedgraderes ikke, da alle outcomes angives ved validerede undersøgelser og tests, og alle eksponeringer er brugbare vurderinger af sukkerindtag med kosten.
	Indirekte evidens	Deltagere > 65 år	Deltagere > 30 år	Deltagere > 64 år	Deltagere > 45 år	Ingen nedgradering.
		Personer med alvorlig sygdom som diabetes, kardiovaskulære lidelser, mv. ekskluderes hos alle fire grupper. Lidt spredning i aldersrepræsentation for grupperne, men alle deltagere undersøges for kognitive færdigheder før forsøgsstart, dvs. <i>outcome</i> er ikke tilstede før forsøgets start.				
	Unøjagtighed	Middel deltagerantal (n = 128). Spredning ikke vist (for kognitiv færdighed)	Højt deltagerantal (n = 4276). Mellemstor spredning.	Middel deltagerantal (n = 208). Stor spredning.	Højt deltagerantal (n = 707). Lav til høj spredning afhængig af resultat.	Forholdsvis høje spredninger, men middel til højt deltagerantal øger kvaliteten af resultaterne. Ingen nedgradering.
		Resultaternes spredninger er meget forskellige.				
Publikationsbias	Der er risiko for publikationsbias, idet alle fire grupper viser positive resultater, dvs. alle kan vise, at sukker har indflydelse på outcomes. De store deltagerantal nedjusterer imidlertid risikoen for et overestimeret positivt resultat, og det er ikke forsøgene med de laveste deltagerantal (Taylor et al. og Power et al.), der viser størst effekt.				Nedgraderes ikke	

Opgradering	Stor effekt	Alle de fire gruppers data er forholdsvis svage (P-værdier tæt på 0,05, og ikke alle sukkereksponeringer viser effekt), men alle signifikante resultater hos de fire grupper peger i samme retning: at et højt sukkerindtag har negativ effekt på kognitiv præstation.	Der er ingen stor effekt, så der opgraderes ikke.
	Dosis-respons sammenhæng	Der ses dosis-respons sammenhæng for alle signifikante resultater hos alle fire grupper. Nogle sukkereksponeringer viser dog ikke signifikant effekt, hvilket svækker resultaterne.	Tæt på opgradering pga. den signifikante dosis-respons sammenhæng for mange af resultaterne. Men ikke alle sukkereksponeringer viser effekt. Derfor opgraderes der ikke.
	Confoundere vil ændre effekt	Muligvis. Der er imidlertid justeret for mange væsentlige confoundere.	Ingen op- eller nedgradering.
	Den samlede kvalitetsvurdering Observationsstudier har som udgangspunkt en lav (++) evidenskvalitet. Sammentælling af kvalitetskriterier fører samlet til hverken ned-eller opgradering herfra.		++ (lav)

Tabel 9. Baggrund for GRADE-vurdering.

GRADE over effektmålet "kognitiv præstation" (*cognitive performance*). MMSE = MMSE = Mini-Mental State Examination. GL = glykæmisk load.

Kriterium	Kort beskrivelse	Anvendt på reviewets datasæt	Vurdering
Styrke	En stærk association mellem eksponering og effekt reducerer risikoen for at effekten skyldes <i>confounding</i>	Ikke alle sukkereksponeringer viser effekt, men alle eksponeringer peger entydigt i samme retning: at et langvarigt højt sukkerindtag reducerer kognitive evner. Der ses fx ikke øgede kognitive evner. Associationen er dog ikke stærk	<i>Ingen til styrket kausalitet</i>
Konsistens	Gentagne fund af associationen i forskellige populationer, tider og steder styrker, at sammenhængen er kausal	Samme fund genfindes af forskellige forskere, i forskellige lande, forskellige tidspunkter og forskellige befolkningsgrupper	<i>Styrket kausalitet</i>
Specificitet	Hvis eksponeringen kun udløser én specifik effekt (fx sygdom) er det et argument for kausalitet. <i>NB: Kriteriet er ikke så anvendeligt. I dag ved man, at mange sygdomme er multifaktorielle</i>	Anvendes ikke	
Temporalitet	Årsagen skal være tilstede før effekten før man kan tale om kausalitet	Sukkereksponering er tilstede før måling af kognitive færdigheder. Populationerne er screenet for kognitive færdigheder før forsøgsstart, dvs. outcome er ikke tilstede ved forsøgsstart.	<i>Styrket kausalitet</i>

Biologisk gradient	Hvis der ses dosis-respons sammenhæng mellem eksponering og effekt reduceres risikoen for, at det er bagvedliggende faktorer, der er årsagen	Der ses dosis-respons-sammenhæng	<i>Styrket kausalitet</i>
Plausibilitet	Hvis der er kendte biologiske mekanismer, der kan forklare korrelationen, er sandsynligheden for kausalitet større	Højt sukkerindtag er associeret med øget glykation mv.	<i>Styrket kausalitet</i>
Koherens	Hvis der er overensstemmelse mellem fund og sygdommens naturlige, epidemiologiske forløb, styrkes den kausale relation.	Kognitive færdigheder/demensudvikling sammenlignes med en kontrolgruppe, som har samme tidsforløb og samme alder, dvs. demensprogression kan ikke alene tilskrives tidsforløbet og alder	<i>Styrket kausalitet</i>
Eksperimentel evidens	Hvis samme kausale relation er fundet i eksperimentelle studier, styrkes evidensen. Dvs. den kausale relation afprøves.	Interventionsforsøg i dyr peger i samme retning	<i>Styrket kausalitet</i>
Analogi	Hvis der findes lignende eksponeringer, fx i forskningslitteraturen, der er årsag til lignende effekter, styrkes kausaliteten	En vestlig kost, rig på raffinerede kulhydrater og forarbejdede fødevarer associerer også med øget demensprogression (59).	<i>Styrket kausalitet</i>
Samlet vurdering			<i>Styrket kausalitet</i>

Tabel 10. Vurdering af evidensen for en årsagssammenhæng vha. Bradford Hills kausalitetskriterierne

Erklæring om forfatternes uafhængighed

Ingen fagpolitiske eller økonomiske interessekonflikter.

Referencer

1. NNR2012 [Internet].; 2014 []. Available from: <https://www.norden.org/da/node/7832>.
2. WHO dementia [Internet].; 2020 []. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

3. Mast BT & Yochim BP. Teorier om og modeller for Alzheimers sygdom og demens. In: Alzheimers og andre demenssygdomme. 1st ed. Hogrefe Psykologisk Forlag; 2019. p. 40.
4. Viden om demens [Internet].; 2019 []. Available from:
<http://www.videnscenterfordemens.dk/viden-om-demens/>.
5. Mast BT & Yochim BP. Behandling af Alzheimers sygdom og demens. In: Alzheimers og andre demenssygdomme. 1st ed. Hogrefe Psykologisk Forlag; 2019. p. 76-8.
6. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 2013 Jul;24(4):479-89.
7. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Craft S, Yadav H. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:529-42.
8. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, Imbimbo BP, Valiani V, Agosti P, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):815-49.
9. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol*. 2018 May 7;9:890.
10. Minihiene AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015 Oct 14;114(7):999-1012.
11. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2012 Aug;4(8):1095-119.
12. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7:41317.
13. McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective Diets Are Associated with Better Cognitive Function: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Aug;65(8):1857-62.
14. Hayden KM, Beavers DP, Steck SE, Hebert JR, Tabung FK, Shivappa N, et al. The association between an inflammatory diet and global cognitive function and incident dementia in older women: The Women's Health Initiative Memory Study. *Alzheimers Dement*. 2017 Nov;13(11):1187-96.
15. Yeh SH, Shie FS, Liu HK, Yao HH, Kao PC, Lee YH, et al. A high-sucrose diet aggravates Alzheimer's disease pathology, attenuates hypothalamic leptin signaling, and impairs food-anticipatory activity in APPswe/PS1dE9 mice. *Neurobiol Aging*. 2020 Jun;90:60-74.
16. Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L. Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2007 Dec 14;282(50):36275-82.
17. Orr ME, Salinas A, Buffenstein R, Oddo S. Mammalian target of rapamycin hyperactivity mediates the detrimental effects of a high sucrose diet on Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Aging*. 2014 Jun;35(6):1233-42.

18. Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. *Physiol Behav.* 2009 Jun 22;97(3-4):359-68.
19. Stranahan AM, Norman ED, Lee K, Cutler RG, Telljohann RS, Egan JM, et al. Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus.* 2008;18(11):1085-8.
20. Noble EE, Hsu TM, Liang J, Kanoski SE. Early-life sugar consumption has long-term negative effects on memory function in male rats. *Nutr Neurosci.* 2019 Apr;22(4):273-83.
21. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018 Mar;14(3):168-81.
22. Ginieis R, Franz EA, Oey I, Peng M. The "sweet" effect: Comparative assessments of dietary sugars on cognitive performance. *Physiol Behav.* 2018 Feb 1;184:242-7.
23. van der Zwaluw, N. L., van de Rest O, Kessels RP, de Groot LC. Short-term effects of glucose and sucrose on cognitive performance and mood in elderly people. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(5):517-27.
24. Young KW, Greenwood CE, van Reekum R, Binns MA. A randomized, crossover trial of high-carbohydrate foods in nursing home residents with Alzheimer's disease: associations among intervention response, body mass index, and behavioral and cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005 Aug;60(8):1039-45.
25. Sünram-Lea SI, Owen L. The impact of diet-based glycaemic response and glucose regulation on cognition: evidence across the lifespan. *Proc Nutr Soc.* 2017 Nov;76(4):466-77.
26. García CR, Piernas C, Martínez-Rodríguez A, Hernández-Morante JJ. Effect of glucose and sucrose on cognition in healthy humans: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Nutr Rev.* 2020 Jun 25.
27. Kaplan RJ, Greenwood CE, Winocur G, Wolever TM. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):825-36.
28. Garber A, Csizmadia I, Friedenreich CM, Sajobi TT, Longman RS, Tyndall AV, et al. Association between glycemic load and cognitive function in community-dwelling older adults: Results from the Brain in Motion study. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1690-9.
29. Chong CP, Shahar S, Haron H, Din NC. Habitual sugar intake and cognitive impairment among multi-ethnic Malaysian older adults. *Clin Interv Aging.* 2019 Jul 22;14:1331-42.
30. Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan A,K., Finkel D, Pedersen NL. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(4):471-9.
31. Morris JK, Vidoni ED, Wilkins HM, Archer AE, Burns NC, Karcher RT, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased regional cerebral amyloid. *Neurobiol Aging.* 2016 Aug;44:138-42.
32. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology.* 2013 Nov 12;81(20):1746-52.

33. Morris JK, Vidoni ED, Wilkins HM, Archer AE, Burns NC, Karcher RT, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased regional cerebral amyloid. *Neurobiol Aging*. 2016 Aug;44:138-42.
34. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):540-8.
35. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2014 Mar;35(3):585-9.
36. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):764-70.
37. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e87095.
38. Nilsson A, Radeborg K, Björck I. Effects of differences in postprandial glycaemia on cognitive functions in healthy middle-aged subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Jan;63(1):113-20.
39. Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health--a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):258S-68S.
40. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2005 Sep;82(3):675-5.
41. Sørensen LB, Raben A, Stender S, Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug;82(2):421-7.
42. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):758-66.
43. Neth BJ, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer's Disease: Bioenergetic Linkages. *Front Aging Neurosci*. 2017 Oct 31;9:345.
44. Willette AA, Johnson SC, Birdsill AC, Sager MA, Christian B, Baker LD, et al. Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimers Dement*. 2015 May;11(5):504,510.e1.
45. Sindi S, Kåreholt I, Eskelinen M, Hooshmand B, Lehtisalo J, Soininen H, et al. Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *NUTRIENTS*. 2018;10(11):1649.
46. Socialstyrelsen handleplan [Internet].; 2013 []. Available from: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/%C3%86ldre-og-demens--2015/national-handlingsplan-for-maltider-og-ernaering-til-aeldre-i-hjemmeplejen-og-plejeboligen/National-handlingsplan-for-maltider-og-ernaering-til-aeldre_2013.ashx?la=da&hash=AC7DE67935E8162EF3B10C3B28C8517F6878C68F.
47. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007 Jul 31;116(5):480-8.

48. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Apr;89(4):1037-42.
49. Melkonian SC, Daniel CR, Ye Y, Pierzynski JA, Roth JA, Wu X. Glycemic Index, Glycemic Load, and Lung Cancer Risk in Non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Mar;25(3):532-9.
50. Forshee RA, Storey ML, Allison DB, Glinsmann WH, Hein GL, Lineback DR, et al. A critical examination of the evidence relating high fructose corn syrup and weight gain. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2007;47(6):561-82.
51. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988-1994 to 1999-2004. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):372-81.
52. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Nov;33(11):2477-83.
53. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA.* 2004 Aug 25;292(8):927-34.
54. Odegaard AO, Koh WP, Arakawa K, Yu MC, Pereira MA. Soft drink and juice consumption and risk of physician-diagnosed incident type 2 diabetes: the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010 Mar 15;171(6):701-8.
55. Laville M, Nazare JA. Diabetes, insulin resistance and sugars. *Obes Rev.* 2009 Mar;10 Suppl 1:24-33.
56. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):899-906.
57. Lund Hmf. Kapitel 3: Litteratursøgning. In: *Håndbog i litteratursøgning og kritisk læsning: redskaber til evidensbaseret praksis.* 1. udgave ed. Kbh.: Munksgaard; 2014. p. 48.
58. Cochrane handbook 5.1 [Internet]. []. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_14/14_6_2_case_control_and_cohort_studies.htm.
59. Martínez Leo EE, Segura Campos MR. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition.* 2020 Mar;71:110609.
60. Taylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken JD, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(6):1463-70.
61. Pase MP, Himali JJ, Jacques PF, DeCarli C, Satizabal CL, Aparicio H, et al. Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. *Alzheimers Dement.* 2017;13(9):955-64.
62. Power SE, O'Connor EM, Ross RP, Stanton C, O'Toole PW, Fitzgerald GF, et al. Dietary glycaemic load associated with cognitive performance in elderly subjects. *Eur J Nutr.* 2015 Jun;54(4):557-68.
63. Ye X, Gao X, Scott T, Tucker KL. Habitual sugar intake and cognitive function among middle-aged and older Puerto Ricans without diabetes. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1423-32.

64. CASP Cohort studies [Internet]. []. Available from: https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf.
65. Kostråd spis mindre sukker [Internet]. []. Available from: <https://altomkost.dk/raad-og-anbefalinger/de-officielle-kostraad/spis-mindre-sukker/>.
66. SLAN 2007 Ireland [Internet].; 2007 []. Available from: <https://www.publichealth.ie/sites/default/files/documents/files/slan.pdf>.
67. GRADE [Internet]. []. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
68. Lund Hmf. Kapitel 6. Svaret på det kliniske spørgsmål. In: Håndbog i litteratursøgning og kritisk læsning: redskaber til evidensbaseret praksis. 1. udgave ed. Kbh.: Munksgaard; 2014. p. 176-7.
69. Murphy C. Nutrition and chemosensory perception in the elderly. Crit Rev Food Sci Nutr. 1993;33(1):3-15.
70. Mungas D, Cooper JK, Weiler PG, Gietzen D, Franzi C, Bernick C. Dietary preference for sweet foods in patients with dementia. J Am Geriatr Soc. 1990 Sep;38(9):999-1007.
71. Bradford Hill [Internet].; 1965 []. Available from: <https://www.edwardtufte.com/tufte/hill>.
72. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". Bull World Health Organ. 2005 Oct;83(10):792-5.
73. Kost til ældre [Internet]. []. Available from: https://altomkost.dk/fileadmin/user_upload/altomkost.dk/Publikationsdatabase/Pjecer_plakater_m_v/Raad_om_mad_til_borger_65_.pdf.
74. Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, Honer WG, Davies P. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1994 May;35(5):546-51.
75. Cunnane S, Nugent S, Roy M, Courchesne-Loyer A, Croteau E, Tremblay S, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. Nutrition. 2011 Jan;27(1):3-20.
76. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jan 6;101(1):284-9.
77. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutr. 2015 Dec;34(6):1052-73.