



INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN

# Kan medelhavslignande kost bromsa utvecklingen av åldersrelaterad kognitiv nedsättning?

- En systematisk översiktsartikel

**Författare:** Emma Estving och Vanessa Loy

---

Examensarbete:	15 hp
Program och/eller kurs:	Dietistprogrammet, Självständigt arbete i klinisk nutrition
Nivå:	Grundnivå
Termin/år:	VT 2024
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Sanna Nybacka
Examinationsdatum	2024-03-18

# Sammanfattning

Titel	Kan medelhavsliknande kost bromsa åldersrelaterad kognitiv nedsättning?
Författare	Emma Estving, Vanessa Loy
Handledare:	Therese Karlsson
Examinator:	Sanna Nybacka
Typ av arbete	Självständigt arbete i klinisk nutrition (15 hp)
Examinationsdatum	2024-03-18
Nyckelord:	Medelhavskost, MIND, demens, kognitiv nedsättning, kognition, RCT, global kognition, systematisk litteraturoversikt

---

- Syfte:** Syftet med den här systematiska översikten är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om medelhavsliknande kost kan bromsa utvecklingen av åldersrelaterad kognitiv nedsättning.
- Metod:** Litteratursökningarna genomfördes i Scopus och PubMed. Sökningarna delades upp i tre sökblock: "diet, mediterranean", "Cognitive decline" och "RCT". MeSH-termer för varje block inkluderades i sökningarna i databaserna. Inga sökfilter nyttjades. Utöver sökningarna i databaserna sökte författarna efter ytterligare studier i två systematiska översikter på ämnet. Alla artiklar lästes sedan på titel/abstract av författarna gemensamt och sållades utifrån inklusions- och exklusionskriterier. Kvarstående artiklar lästes i fulltext individuellt av författarna och vilka av artiklarna som skulle inkluderas i analysen diskuterades gemensamt. Författarna bedömde sedan studiernas risk för bias individuellt och diskuterade resultatet för att nå en gemensam bedömning för varje studie. Dataextraktion för respektive studie genomfördes gemensamt av författarna. Slutligen bedömde författarna tillförligheten av de inkluderade studierna individuellt. De individuella bedömningarna jämfördes och diskuterades för att nå konsensus.
- Resultat:** Tre studier inkluderades. Risken för bias bedömdes hög för två av studierna respektive låg för en. Riktningen på effekten av interventionen var positiv. Effekten av medelhavsliknade kost på åldersrelaterad kognitiv nedsättning var statistiskt signifikant i två av tre studier.
- Slutsats:** Medelhavslikande kost kan ha en bromsande effekt på åldersrelaterad kognitiv nedsättning, men tillförlitligheten för evidensen enligt GRADE är låg (++). Det krävs ytterligare forskning inom detta område för att påvisa effekten av en medelhavskost på kognitionen. Detta i form av RCT-studier med en studielängd på minst tre år som mäter kognition med hjälp av kompositmått. Dessutom kan studierna med fördel undersöka en bredare population som inkluderar individer utan modifierbara riskfaktorer och med normalvikt.

## Abstract

Title: Can the Mediterranean diet delay age related cognitive decline?  
Author: Emma Estving, Vanessa Loy  
Supervisor: Therese Karlsson  
Examiner: Sanna Nybacka  
Type of thesis: Bachelor's Thesis in Clinical Nutrition (15 hp)  
Date: 2024-03-18  
Key words: Mediteranean diet, MIND, dementia, cognitive decline, RCT, Global Cognition, systematic review

---

**Aim:** The aim of this systematic review is to evaluate the evidence of whether the Mediterranean diet can delay the development of age-related cognitive decline.

**Methods:** A systematic literature search was performed in two separate databases, PubMed and Scopus. The searches were divided into 3 blocks: diet, Mediterranean, cognitive decline and RCT. MeSH terms with corresponding synonyms were included for each block. Additional searches were performed in other systematic reviews on the topic. All the articles were then read on title/abstract by the authors jointly and screened based on inclusion and exclusion criteria. The remaining articles were read in full text individually by the authors. Authors then discussed which articles should be included. The authors then assessed the studies' risk of bias individually and discussed the results to reach a mutual decision for each study. Data extraction for each study was carried out jointly by the authors. Finally, the authors assessed the reliability of the studies included individually. The individual assessments were then compared and discussed to reach consensus.

**Results:** The risk of bias was assessed as high for two of the studies and low for one. The direction of the effect was positive. The effect of a Mediterranean-style diet on age-related cognitive decline was statistically significant in two out of three studies.

**Conclusion:** Mediterranean-style diets may have a delaying effect on age-related cognitive decline, but the reliability of the evidence according to GRADE in the included studies is low (++). Further research is required in this area to determine the effect of a Mediterranean-style diet on cognition. This in the form of RCT studies with a duration of study of at least three years that measures cognition using composites. Additionally, examining a wider population which includes individuals without modifiable risk factors and of normal weight would be of interest.

## Förkortningar

**CDT** - Clock-drawing test

**GRADE** - The Grading of Recommendations Assessment

**MIND** – Mediterranean - DASH intervention for neurodegenerative delay

**MMSE** - Mini mental state examination

**PREDIMED** — *Prevención con Dieta Mediterránea*. Preventionsstudie med medelhavskost.

**SBU** – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

## Förklaringar

**APOE ε4** – En gen som ökar risken att utveckla Alzheimers

**Axon** – En del av nervcellen, lång nervtråd som transporterar signaler från cellen.

**Demyelinering** – Nedbrytning av det fettrika isoleringsskiktet

**Dendrit** – En del av nervcellen, kort nervtråd som transporterar signaler till cellen.

**Kompositmått** – Flera effektmått som kombinerats.

**Neuron** - Nervcell

**Neurotransmittor** – Även kallad signalsubstans. Förmedlar nervsignaler i nervsystemet

**Myelin** – Fettrikt isoleringsskikt som sitter på en del av nervcellen.

**Hypertension** - Högt blodtryck

**Visuospatial förmåga** – Hjälper individen tolka syn- och hörselintryck

# Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	7
<b>1.1 Åldersrelaterad kognitiv nedsättning.....</b>	<b>7</b>
1.2 Kognitionstester .....	7
1.3 Medelhavskost.....	8
<b>1.3.1 Medelhavskost och kognition .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Problemformulering .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Syfte .....</b>	<b>9</b>
<b>1.6 Frågeställning .....</b>	<b>9</b>
2. Metod .....	10
<b>2.1 Inklusions- och exklusionskriterier .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Datainsamling.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Databearbetning.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Granskning av risk för bias.....</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Granskning av evidensstyrka.....</b>	<b>11</b>
3. Resultat.....	12
<b>3.1 Resultat från sökningar och identifiering av artiklar.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Inkluderade studier.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2.1 Valls-Pedret et al. 2015, Spanien .....</b>	<b>13</b>
3.2.1.1 Studiedesign .....	13
3.2.1.2 Resultat.....	13
3.2.1.3 Biverkningar.....	14
3.2.1.4 Risk för bias .....	14
<b>3.2.2 Barnes et al. 2023, USA.....</b>	<b>15</b>
3.2.2.1 Studiedesign .....	15
3.2.2.2 Resultat.....	15
3.2.2.3 Biverkningar.....	16
3.2.2.4 Risk för bias .....	16
<b>3.2.3 Martinez Lapiscina et al. 2013, Spanien .....</b>	<b>16</b>
3.2.3.1 Studiedesign .....	16
3.2.3.2 Resultat.....	17
3.2.3.3 Biverkningar.....	17
3.2.3.4 Risk för bias .....	17
<b>3.3 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet .....</b>	<b>20</b>
4. Diskussion.....	20

<b>4.1 Resultatdiskussion</b> .....	20
<b>4.2 Metoddiskussion</b> .....	23
<b>Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter</b> .....	25
<b>Jämlikhet och mänskliga rättigheter</b> .....	25
<b>Hållbar utveckling</b> .....	25
Slutsats .....	26
Referenser .....	27
Bilaga 1. Sökstrategi .....	31
Bilaga 2. Exkluderade artiklar lästa i fulltext.....	33

# 1. Introduktion

## 1.1 Åldersrelaterad kognitiv nedsättning

Att kognitionen successivt försämras med åldern ses som en del av åldrandet, dvs naturligt eller normalt. Denna försämring kan komma att påverka förmågor som bearbetning av ny information och reaktionstid (1). Dessa förändringar är små och ska inte leda till en nedsättning av funktion. Däremot kan vissa aktiviteter såsom bilkörning komma att påverkas (2). I denna systematiska översikt används ovanstående beskrivning för att definiera begreppet åldersrelaterad kognitiv nedsättning.

För vissa individer överskrider den kognitiva försämringen en viss tröskel som bland annat leder till behov av hjälpmedel i vardagen. Det kan då röra sig om en lindrig kognitiv nedsättning (MCI) (1). Symptomen som uppstår vid MCI kan drabba både det sociala livet och arbetslivet negativt, däremot inte i samma grad som vid demens (3). Demenssjukdom uppkommer främst vid hög ålder men är inte en del av det naturliga åldrandet och påverkar inte alla. Orsaken för demens är skador i hjärnan. Beroende på vart skadan föreligger yttrar sig demenssjukdomen olika. I Sverige är den mest vanligt förekommande demenssjukdomen Alzheimers sjukdom. Denna sjukdom driver förtvinandet av hjärnceller vilket påverkar kognitionen. Trots att sjukdomen är vanlig finns det än idag inget botemedel för Alzheimers sjukdom (4). I dagsläget lever över 55 miljoner individer med demens. Prognosen för sjukdomen pekar dessutom på en ökning med 23 miljoner till år 2030 (5). I Sverige beräknas mellan 130 000-150 000 personer ha en demenssjukdom och mellan 20 000-25 000 personer dö i sjukdomen årligen (6).

Åldrandet påverkar hjärnan på olika sätt. Ett flertal studier har kunnat visa att hjärnans volym av grå substans minskar med åldern (7), och minskningen av grå substans har observerats hos individer med MCI (8), demens (9) och Alzheimers sjukdom (10). Men hur denna minskning påverkar den kognitiva förmågan är fortsatt oklar (11). Ytterligare förändringar som kunnat påvisas när hjärnan åldras är en minskning av neurotransmittorena dopamin och serotonin, samt en förhöjd inflammationsaktivitet. Påverkan på nervceller i form av en minskning av antal axon och dendriter, samt demyelinisering har också kunnat påvisas (12). Vidare finns flera faktorer som påverkar risken att utveckla en demenssjukdom såsom hypertension, hjärt-kärlsjukdom, ärftlighet (13), diabetes (14), body mass index (BMI) (15) och ålder (16).

## 1.2 Kognitionstester

Många studier väljer att använda kompositmått för att mäta effekten av en intervention. Ett kompositmått innebär att resultaten för olika utfall förs samman till ett gemensamt resultat (17). Global Cognitive Score är ett exempel på ett sådant kompositmått, där flera resultat från olika kognitionstester har förts samman (18). Några tester som kan ingå i kognitiva kompositmått är bland annat Mini Mental State (MMSE), Klocktest (CDT) m.fl. (17).

MMSE används för att bedöma minne, språk, uppmärksamhet, tids – och rumsorientering och visuospatial förmåga (6). MMSE består av elva frågor och tar omkring fem till tio minuter att utföra. Testet genomförs av en vårdgivare som ställer frågor utifrån en förbestämd ordning i ett formulär. Svaren bedöms omgående. Testet är uppdelat i två delar varav den första består av en muntlig del och i den andra ska patienten bland annat följa verbala och skrivna instruktioner och rita av en komplex polygon. Poängskalan för MMSE är 0-30 poäng, där ett lågt värde innebär en sämre kognitiv förmåga. Exempelvis har en studies resultat indikerat att

poäng  $\leq 20$  endast visas hos personer med demens, schizofreni, delirium eller affektiv sjukdom (19).

CDT mäter bland annat exekutiv- och konstruktionsförmåga och rekommenderas som ett komplement till MMSE. Detta då det visats öka tillförlitligheten av testet för att kunna påvisa kognitiv svikt och demenssjukdom (6). Vid detta test får patienten muntliga instruktioner från en behandlare. Patienten får instruktioner om att rita en klocka som visar ett specifikt klockslag. I vilken omfattning patienten ska rita klockan verkar variera, men de flesta studier använder sig utav en färdigritad cirkel där patienten själv får rita siffror och visare. Testet är snabbt och tar cirka en minut att utföra (20). Poängssystemet för CTD skiljer sig i intervall i olika studier. Vissa väljer ett kortare intervall på noll till fyra poäng för bedömning av kognition. Däremot finns även poängssystem med intervaller på 0-10, 0-12 och 0-18. Gemensamt för alla poängssystem är att ett lågt värde representerar en sämre kognitiv förmåga (20).

### **1.3 Medelhavskost**

Medelhavskost har kopplats till olika hälsofördelar och används i behandlingen av sjukdomstillstånd såsom diabetes och hjärt- och kärlsjukdom (21). Definitionen av medelhavskost varierar i den vetenskapliga litteraturen. Gemensamt för beskrivningarna, som bygger på den traditionella medelhavskosten, är ett växtbaserat kostmönster. Detta kostmönster är vanligt i områden med olivodlingar såsom Kreta i Grekland och södra Italien (22). Vidare kännetecknas medelhavskosten av ett högt intag av grönsaker, frukt, nötter, baljväxter, spannmål och olivolja. Den innefattar även ett måttligt intag av fisk, lågt till måttligt intag av mejeriprodukter, lågt intag av kött och fågel samt regelbundet men måttligt intag av alkohol (23).

#### **1.3.1 Medelhavskost och kognition**

Utöver ovan nämnda hälsofördelar som kan kopplas till medelhavskosten, finns ett ökat intresse för att undersöka huruvida medelhavskosten kan påverka kognitionen. Tidigare enskilda studier har visat att ett traditionellt medelhavskostmönster kan bidra till att förebygga eller fördröja åldersrelaterad kognitiv nedsättning (24) och Alzheimers sjukdom (25). Det finns ett begränsat antal systematiska litteraturöversikter på randomiserade kontrollerade studier (RCT) som undersöker medelhavskostens påverkan på kognition. Dessa har rapporterat varierande resultat. En systematisk litteraturöversikt av RCT-studier från 2018 rapporterade inkonsekventa resultat gällande medelhavskostens positiva inverkan på kognition. Detta berodde på att effektstorlekarna från resultatet till stor del var små och ej statistiskt signifikanta. Två av 66 kognitiva test som inkluderades gynnade dessutom kontrollen. Däremot visade en av studierna, som forskarna beskriver som den mest robusta och välgjorda studien, på statistiskt signifikanta effektstorlekar som gynnade medelhavskosten. Därmed efterfrågas fler välgjorda RCT-studier med bland annat längre studietid, större studiepopulation och en mer enhetlig definition av interventionen medelhavskost (26). Samtidigt visade en annan systematisk översikt från 2023 på positiva effekter på kognition. Denna översikt inkluderade fler RCT-studier som publicerats efter 2018 (27). Avslutningsvis tros livsmedel eller näringsämnen från medelhavskosten kunna minska risken för åldersrelaterad kognitiv nedsättning genom olika mekanismer. Detta genom minskad risk för kardiovaskulär sjukdom, minskad oxidativ stress i hjärnan och antiinflammatoriska egenskaper (28).

### **1.3.2 Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND)**

Inom området medelhavskost och dess påverkan på åldersrelaterad kognitiv nedsättning har en vidareutveckling av medelhavskosten skett. Denna benämns som The Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) och är en kombination av två dieter: Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (29) och medelhavskosten (30). DASH är en kost framtagen för behandling av hypertension och innefattar livsmedel rika på kalium, kalcium och magnesium. Detta innebär en kost rik på grönsaker, frukt och bär, fettreducerade mejeriprodukter, ett lågt intag av mättat fett samt lågt totalt intag av fett (29). MIND-dieten är specifikt framtagen utifrån den senaste evidensen kring kost och demens. Det som utmärker MIND-dieten är bland annat olivolja som främsta källa till fett, ökad konsumtion av bär över annan frukt, samt ökat intag av gröna bladgrönsaker (31). Samtidigt rekommenderas en begränsning av livsmedel som är skadliga för hjärnan på grund av hög andel mättat fett (30). En av flera anledningar till att detta kostmönster skulle kunna påverka kognitionen är vissa livsmedels antioxidativa och antiinflammatoriska egenskaper. Dessa skulle kunna verka skyddande för hjärnans funktion och därmed skydda mot kognitiv försämring (32).

## **1.4 Problemformulering**

Många äldre lever idag med åldersrelaterad kognitiv nedsättning eller demens och prognosen för framtiden pekar mot en ökning av sjukdomen till 2030. Idag finns ingen preventiv behandling för att förebygga åldersrelaterad kognitiv försämring. Samtidigt har tidigare studier på medelhavsliknande kost visat på en möjlig positiv effekt på kognitionen. Däremot finns endast ett begränsat antal systematiska översikter på ämnet som enbart använt sig av RCT-studier. Det är därför osäkert om medelhavsliknande kost har en bromsande effekt på utveckling av åldersrelaterad kognitiv nedsättning.

## **1.5 Syfte**

Syftet med den här systematiska översikten är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om medelhavsliknande kost kan bromsa utvecklingen av åldersrelaterad kognitiv nedsättning.

## **1.6 Frågeställning**

Kan medelhavsliknande kost bromsa utvecklingen av åldersrelaterad kognitiv nedsättning?

## 2. Metod

### 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Utöver de avgränsningar som framgår i PICOTS (**tabell 1**) inkluderades endast studier på svenska och engelska. För interventionen medelhavsliknande kost inkluderades studier som definierade sin intervention som medelhavskost eller medelhavsliknade kost, inklusive MIND-dieten. Ytterligare inklusionskriterier var humanstudier och studier som var peer reviewed. Studier där interventionen bestod av en ytterligare faktor som inte var kostrelaterad såsom fysisk aktivitet exkluderades. Detta för att utesluta att andra aspekter än kosten i sig påverkar kognitionen.

**Tabell 1. PICOTS**

Population	Intervention	Kontroll	Utfall	Timing	Studie-design
Vuxna personer	Medelhavsliknande kost	Annan kost än medelhavslikande kost	Skattningsskala för att mäta kognitiv förmåga (MMSE, CDT, Global Cognition Score)	Minst 3 år	RCT

CDT, Clock Drawing Test; MMSE, Mini Mental State Examination; RCT, Randomised Controlled Trial

### 2.2 Datainsamling

De systematiska litteratursökningarna genomfördes i databaserna PubMed och Scopus genom en avancerad sökning med tre sökblock: medelhavsliknande kost, åldersrelaterad kognitiv nedsättning och RCT. Två sökningar utfördes i varje databas vid två olika tillfällen. Den slutliga litteratursökningen för båda databaserna genomfördes den 26:e januari 2023. För att hitta lämpliga medicinska termer och synonymer till dessa användes Svensk-MeSH för alla block (33). Vidare användes tidigare systematiska översikter vars inkluderade studier lästes på titel/abstract för att identifiera möjliga sökord. I blocket för medelhavsliknande kost användes sökord som diet, mediterranean, mind diet och MedDiet. För åldersrelaterad kognitiv nedsättning användes sökord som demens, cognitive impairment och dementia. För det tredje blocket RCT användes sökord som randomised controlled trial och random\*. En detaljerad redovisning av sökningen återfinns i **bilaga 1**. Utöver litteratursökning i databaser användes två systematiska översiktsartiklars referenslista med syfte att upptäcka ytterligare studier. Inga filter eller avgränsningar nyttjades för litteratursökningen. Efter den slutliga litteratursökningen importerades artiklarna från databaserna till referenshanteringsprogrammet Zotero, där dubletter identifierades och hanterades. Därefter lästes titel/abstract för samtliga artiklar. De som ej uppfyllde de valda PICOTS samt övriga urvalskriterier exkluderades. Detta genomfördes gemensamt av författarna. De studier som inte exkluderats lästes i fulltext individuellt. Slutligen jämfördes och diskuterades författarnas individuella bedömning av studierna. Detta resulterade i ett gemensamt beslut om vilka artiklar som skulle ingå i den systematiska översikten.

## 2.3 Databearbetning

Resultatet extraherades från studiernas respektive resultattabeller för den sista mätningen i varje studie och sammanställdes i tre tabeller utefter mätinstrument (**tabell 4a-c**).

Slutresultat för kognition mätt med kompositmättet Global Cognition extraherades från Barnes et al. och sammanställdes i **tabell 4a**. Resultatet redovisade skillnad i kognition mätt efter tre år jämfört med baslinjen.

Slutresultatet för kognition mätt med kompositmättet Global Cognition extraherades från Valls-Pedret et al. och sammanställdes i **tabell 4a**. Resultatet redovisade skillnad i kognition mätt efter 4,1 år jämfört med baslinjen. Redovisning saknades för skillnad i effekt mellan interventionen och kontrollen. Detta beräknades av författarna genom att subtrahera resultatet för effekten av interventionen med effekten för kontrollen och redovisas i **tabell 4a** under ”interventionseffekt”.

Slutresultatet för Martinez et al. för kognition mätt med MMSE sammanställdes i **tabell 4b** och resultatet mätt med CDT sammanställdes i **tabell 4c**. Studien saknade baslinjemätning. Resultatet presenterades i medelpoäng samt skillnad i medelpoäng jämfört med kontrollen mätt vid studiens slut.

## 2.4 Granskning av risk för bias

Granskning av risk för bias för utfallsmåttet kognition genomfördes med hjälp av mallen ”Bedömning av randomiserade studier (effekt av att tilldelas en intervention (ITT))” från statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) (17). Mallen bestod av sex domäner: randomisering, avvikelser från planerade interventionen, bortfall, mätning av utfall, rapportering och jäv/intressekonflikt. Dessa bedömdes utifrån en gradering om låg, måttlig eller hög risk för bias. I domänen för jäv/intressekonflikter angavs svarsalternativen ja eller nej i stället för en gradering. För att bedöma risk för bias inom de enskilda domänerna användes Cochranes manual *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*(34). Därefter utfördes en övergripande bedömning av studiens risk för bias. Studierna granskades först individuellt av författarna med hjälp av mallen. Slutligen jämfördes och diskuterades författarnas individuella bedömning för varje domän för att nå en gemensam bedömning för risk för bias. Resultaten för bedömningen av risk för bias för samtliga studier sammanställdes i **tabell 3**.

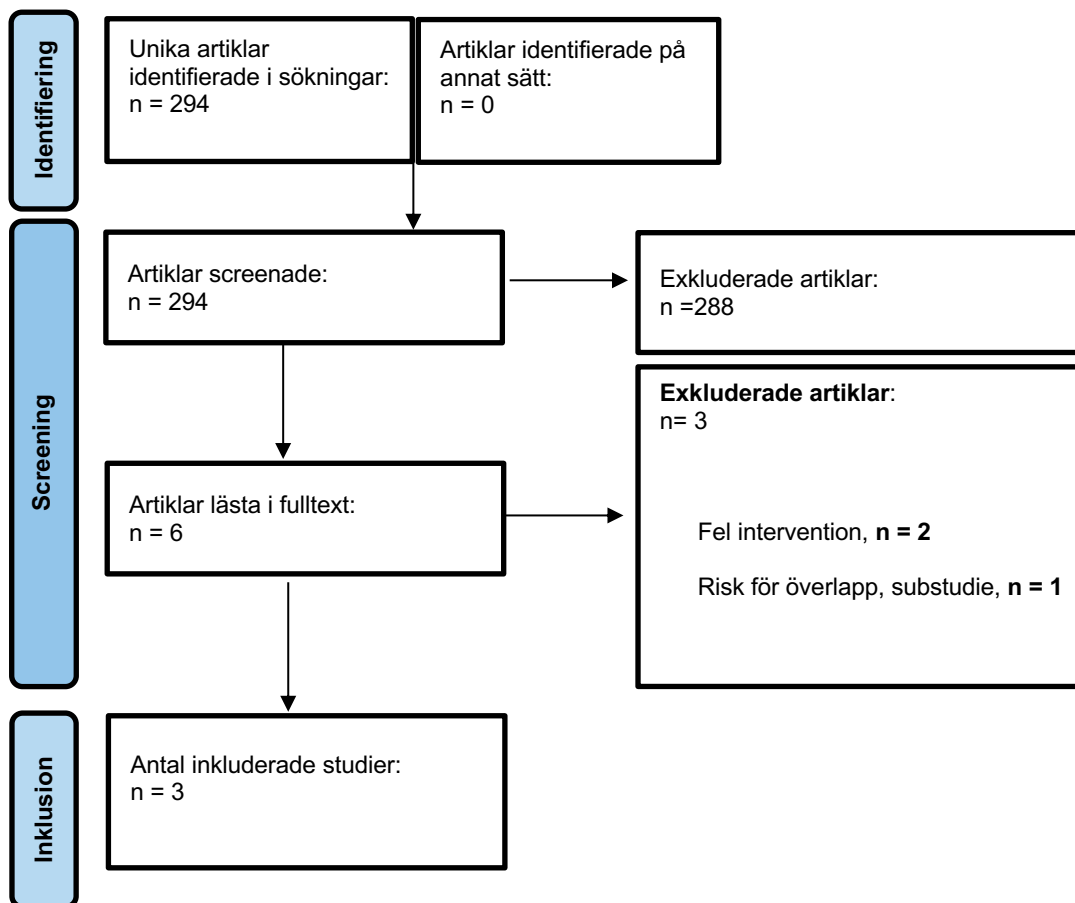
## 2.5 Granskning av evidensstyrka

Granskningen av evidensstyrkan för effektmåttets tillförlitlighet genomfördes enligt The Grading of Recommendations Assessment (GRADE), med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE” från Institutionen för medicin vid Sahlgrenska akademien (35). Initialt bedömdes GRADE individuellt av författarna i de totalt 5 olika domänerna: risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet och publikationsbias. Bedömningen av samtliga studier utgick från antagandet att det sammanvägda resultatet hade hög tillförlitlighet (++++). Om det bedömdes föreligga brister i en domän gjordes avdrag med ett eller två steg beroende på bristens allvarlighetsgrad. De individuella bedömningarna jämfördes sedan med varandra för att slutligen nå konsensus i grad av tillförlitlighet utifrån skalan låg (+), måttlig (++) , hög (+++) och mycket hög (++++). De gemensamma resultaten för GRADE visas i **tabell 5**.

### 3. Resultat

#### 3.1 Resultat från sökningar och identifiering av artiklar

Litteratursökningarna resulterade i 329 artiklar och exporterades till Zotero där 35 dubletter identifierades. Referenslistor från två systematiska översikter granskades för att hitta ytterligare relevanta artiklar (26,27). Inga nya artiklar identifierades. Detta tillsammans resulterade i 294 unika artiklar som lästes på titel/abstrakt av författarna gemensamt. Av dessa exkluderades 288 artiklar då de inte uppfyllde urvalskriterierna. De sex kvarstående artiklarna lästes i fulltext individuellt. Efter en gemensam bedömning exkluderades ytterligare tre artiklar. För övergripande resultat av litteratursökningen se **figur 1**. Första artikeln exkluderades pga. fel intervention och en studietid på under tre år (36). Andra studien exkluderades då den riskerade att överlappa med en av de inkluderade studies population (37). Den tredje studien exkluderades då den inkluderade fysisk aktivitet i både interventionen och kontrollen (38). Se **bilaga 2** för fullständig redovisning av exkluderade fulltexter.



Figur 1. PRISMA flödesschema över resultatet från sökningarna och urvalet av artiklar.

## 3.2 Inkluderade studier

### 3.2.1 Valls-Pedret et al. 2015, Spanien

*“Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial”* (39)

#### 3.2.1.1 Studiedesign

Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) var en primärpreventiv RCT-studie för hjärtkärl-sjukdom som genomfördes på flera platser i Spanien, en så kallad multicenterstudie. En av dessa platser var Barcelona där den här parallella RCT-studien genomfördes. Studien beskrevs som en subkohort av PREDIMED och pågick i 4,1 år där den undersökte om en medelhavskost kompletterad med antioxidantrika livsmedel kunde påverka kognitiv funktion jämfört med en kontroldiet. För att mäta kognition tillfrågades 578 individer, som rekryterats i Barcelona-North Predimed center, att genomgå kognitionstester för att bedöma kognition vid två tidpunkter. Dessa tester mättes med ett kompositmått. Inklusionskriterier var förekomsten av antingen typ 2-diabetes mellitus eller minst tre av fem kardiovaskulära riskfaktorer: rökning, högt blodtryck, dyslipidemi, övervikt eller fetma eller familjehistoria av tidig kranskärlssjukdom. Exklusionskriterier var tidigare hjärt-kärlsjukdom, någon allvarlig kronisk sjukdom, missbruk, analfabetism och historia av allergi eller intolerans mot tillskottsfödan olivolja eller nötter. Utöver de exklusionskriterier som togs fram genom PREDIMED fanns även specifika för denna studie: svårigheter att uttrycka eller förstå det spanska språket, depression och mild kognitiv nedsättning. Studien bestod av två interventionsgrupper varav den ena åt medelhavskost kompletterad med extrajungfruolivolja (1 L per vecka) och den andra åt medelhavskost kompletterad med en nötblandning bestående av 15 g valnötter, 7,5 g hasselnötter och 7,5 g mandlar (30 g per dag). Kontrollkosten innefattade råd om lågfettskost. För interventionsgrupperna planerades kvartals-sessioner där de fick undervisning om hur de skulle följa medelhavskosten. För kontrollgruppen planerades årliga besök varpå de fick en broschyr om lågfettskost. Efter tre år av studien ändrades detta då man insåg att färre besök för kontrollgruppen jämfört med interventionsgruppen kunde utgöra en begränsning av studien. Därmed genomfördes en protokolländring som innebar att även kontrollgruppen fick personliga råd och grupp-sessioner med samma frekvens som interventionsgruppen med syfte att undervisa om lågfettskost. För att mäta utfallet kognitiv funktion användes ett kompositmått. I detta ingick sex olika kognitionstester varav ett var MMSE. Därefter genererades ett kompositmått för global kognition genom att beräkna de genomsnittliga standardiserade förändringarna av alla kognitionstester. Följsamheten mättes med ett validerat frågeformulär med 14 frågor.

#### 3.2.1.2 Resultat

Av de 447 deltagarna som randomiserades, var det 334 deltagare som slutförde studien. Anledningar till avhopp uppgavs som sjukdom, död, vägran att genomgå en andra testomgång och att man tappade kontakten. Dessutom exkluderades sex deltagarna från analysen på grund av depression. Utfallet kognitiv funktion mättes vid baslinjen och sedan efter en genomsnittstid på 4,1 år (median). Detta berodde på att kognitionstesterna utfördes vid det datum närmast studiens avslut som var mest lämplig för deltagarna. Resultatet för det globala kompositmättet var endast signifikant ( $p < 0,005$ ) för interventionsgruppen som tilldelades medelhavskost plus olivolja i jämförelse med kontrollgruppen. Resultatet för denna

interventionsgrupp visade en förbättring av global kognition 0,04 (-0,12 till 0,20). Förbättring av global kognition observerades även i interventionsgruppen som tilldelades medelhavskost plus nötter -0,04 (-0,27 till 0,19), men denna förbättring var inte signifikant i jämförelse med kontrollgruppen -0,37 (-0,56 till -0,17). Inga enskilda p-värden redovisades för respektive interventionsgrupp. Däremot genererades ett gemensamt p-värde ( $p = 0,008$ ) från jämförelser mellan samtliga grupper med hjälp av en variansanalys (ANOVA). Ingen signifikant skillnad mellan interventionsgrupperna rapporterades ( $p > 0,99$ ). För sammanställning av resultatet se **tabell 4**.

### 3.2.1.3 Biverkningar

Studien rapporterade inget om biverkningar

### 3.2.1.4 Risk för bias

**Risk för bias vid randomisering** bedömdes som hög eftersom fem stycken deltagare inte randomiserades, då dessa tilldelades samma intervention som personer i samma hushåll. **Risk för bias från avvikelser från planerad intervention** bedömdes måttlig då samtliga studiedeltagare förmodligen var medvetna om grupptillhörighet, då denna kostintervention troligtvis inte var möjlig att blinda. Behandlaren som utbildade deltagarna i respektive kostintervention behövde sannolikt ha kännedom om vem som tilldelats respektive intervention för att kunna ge samtliga deltagare information utifrån grupptillhörighet. Vem behandlaren var framgick inte. Författarna ansåg att det saknades tillräckligt med information för att bedöma om kännedom om grupptillhörighet ledde till obalanser i denna studie. Vidare använde forskarna inte analysmetoden Intention-to-Treat (ITT) fullt ut då deltagare med depression exkluderades från analysen. Eftersom det endast var sex personer bedömde författarna att resultatet troligen inte påverkats allvarligt. **Risk för bias från bortfall** bedömdes hög då det var ett högt bortfall (25% totalt). Det fanns även skillnader i egenskaper mellan gruppen som slutförde studien och de som valde att avsluta sin medverkan. De som avslutade i förtid hade sämre resultat på kognitionstesterna och mer APOE  $\epsilon 4$  genotyper än de som slutförde studien, vilket skulle kunna påverka resultatet. **Risk för bias från mätning av utfall** bedömdes som låg då neuropsykologen som mätte utfallet inte hade kännedom om grupptillhörighet. Dessutom mättes utfallet av samma person och vid lika många tillfällen i samtliga grupper. **Risk för bias från rapportering** bedömdes måttlig då författarna hänvisar till studieprotokoll men detta gäller huvudstudien PREDIMED medan studien i fråga är en substudie av PREDIMED. Det framgick inte i studieplanen hur utfallet kognition skall mätas, därmed var det inte möjligt att bedöma huruvida de följt planen. Risken för **intressekonflikter/Jäv** bedömdes inte föreligga detta då studien inte är sponsrad av något företag. Däremot var två forskare obetalda medlemmar i organisationer för nötter men studiens resultat pekade inte på att nötter skulle vara mer fördelaktigt än olivolja.

### 3.2.2 Barnes et al. 2023, USA

*"Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons."*(40)

#### 3.2.2.1 Studiedesign

Denna randomiserade multicenter-studie pågick i 3 år med syfte att utvärdera effekten av MIND kosten på kognition. Interventionsgruppen tilldelades MIND-diet med en kalorirestriktion på 250 kcal. MIND-dieten i denna studie var en kombination av medelhavskost och DASH med justeringar baserade på den senaste evidensen om mat och demens. Kosten liknar medelhavskost och DASH i konsumtion av växtbaserade livsmedel samt ett begränsat intag av animaliska livsmedel och mättat fett. Utöver detta uppmuntrade MIND-dieten ett större intag av gröna bladgrönsaker och bär. Gruppen tilldelades 425 g blåbär i månaden, 145 g blandade nötter per vecka, samt 207 ml extrajungfruolivolja per vecka. Kontrollgruppen instruerades att fortsätta med sin habituela kost men med samma kalorirestriktion som för interventionsgruppen. Rekryteringen utfördes mellan januari 2017 till april 2018 på två platser i USA (Boston och Chicago) genom rekryteringsblad på hälso- och sjukvården, massutskick, reklam på kollektivtrafik, radio och i tidningar. Frivilliga deltagare genomgick en screening över telefon för att utvärdera behörighet att medverka i studien utifrån studiens inklusions- och exklusionskriterier. Deltagarna skulle exempelvis ha en förstegradssläkting med demenssjukdom samt en suboptimal kost och övervikt ( $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Därefter fick de genomgå en tre till fyra veckors testperiod. Under denna testperiod skulle deltagarna svara i telefon samt registrera och redovisa sin kost. De deltagarna som klarade av screeningen och testperioden randomiserades till antingen kontrollgruppen eller interventionsgruppen. Båda grupperna hade regelbunden kontakt med en legitimerad dietist under interventionsperioden. Kognitionen mättes först vid baslinjen med hjälp av ett kompositmått bestående av 12 olika kognitionstest som tillsammans utvärderade fyra olika kognitiva domäner. Kognitionen mättes sedan igen efter ett halvår och sedan årligen. Alla deltagare fick regelbunden kostrådgivning av en dietist över telefon som trappades ner under studiens gång. Under de första 6 månaderna hade deltagarna kontakt med dietisten en gång i veckan, därefter varannan vecka och efter två år av intervention kontaktades deltagarna två gånger i månaden. Detta gällde alla deltagare oavsett grupptillhörighet. Kostrådgivningen var individualiserad för båda grupperna. I MIND-gruppen identifierades den mat som åts i mindre mängd än vad kosten rekommenderat med råd om att öka konsumtionen. MIND-gruppen fick även råd om att följa färdiga MIND recept samt behålla den träningsnivå de haft innan studien. Kontrollgruppen fick råd om minskning av portionsstorlek i sin habituela kost samt att varken öka eller minska på fysisk aktivitet. Slutligen mättes följsamhet till kostarna mättes regelbundet under studietiden genom två olika frågeformulär.

#### 3.2.2.2 Resultat

Av de totalt 1929 deltagarna som rekryterats till studien randomiserades 604 stycken, 301 till interventionsgruppen och 303 till kontrollgruppen. Av de som randomiserats fullföljde 93,4% studien. Alla deltagare som randomiserats slutförde kognitionstesterna för baslinjemätningen. Vid uppföljningarna analyserades alla 604 deltagare trots bortfall genom att imputera data. Resultatet för Global Cognition Score efter tre års kostintervention var 0,205 standardenheter för MIND-gruppen och 0,0170 standardenheter för kontrollgruppen. Medeldifferens mellan grupperna efter tre år var 0,035 standardenheter. P-värdet för skillnad mellan intervention- och kontrollgruppen var inte signifikant ( $p= 0,23$ ). Båda grupperna gick ner i vikt vid uppföljning. MIND-deltagarna gick ner 5,0 kg och kontrollen 4,8 kg. Följsamheten till

MIND-dieten var högre i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (11 respektive 8,5 medelpoäng).

### 3.2.2.3 Biverkningar

Inga biverkningar rapporteras

### 3.2.2.4 Risk för bias

**Risk för bias från randomiseringen** bedömdes låg då gruppindelningen randomiserades med hjälp av en tredje part (data control center). Det var inga signifikanta skillnader i baslinjen som skulle kunna tyda på brister i randomiseringen. **Risk för bias från avvikelser från planerad intervention** bedömdes låg eftersom samtliga deltagare fick likvärdig behandling samt att en ITT analys användes för att analysera samtliga randomiserade deltagare. **Risk för bias från bortfall** bedömdes låg då det var ett relativt lågt bortfall (<10%) samt en jämn fördelning mellan grupperna. **Risk för bias från mätning av utfall** bedömdes låg då datainsamlingen var densamma för båda grupperna (tidpunkt och mätinstrument). De som mätte utfallet kognition var även blindade. **Risk för bias från rapportering** bedömdes låg då analyserna genomfördes enligt en förpublicerad studieplan. Risk för bias pga. **Intressekonflikter/jäv bedömdes** inte föreligga då varje författare deklarerade att de inte hade några intressekonflikter.

## 3.2.3 Martinez Lapiscina et al. 2013, Spanien

*“Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial” (41) “*

### 3.2.3.1 Studiedesign

Den här parallella RCT studien pågick i 6,5 år och var en substudie av den primärpreventiva studien PREDIMED (PREDIMED-Navarra) i Spanien. Studien bedömde effekten av medelhavskost på kognition i jämförelse med en lågfettsdiet. Inklusionskriterier var förekomsten av antingen typ 2-diabetes mellitus eller minst tre av fem kardiovaskulära riskfaktorer: rökning, högt blodtryck, dyslipidemi, övervikt eller fetma och familjehistoria med tidig kranskärslsjukdom. Exklusionskriterier var bland annat tidigare hjärtkärlsjukdom, allvarlig kronisk sjukdom och analfabetism. Populationen som studerades i denna studie var män och kvinnor i åldrarna 55-80 respektive 60-80 år. Kognitionstesterna som användes för att mäta utfallet utfördes vid primärvårdcentraler samma dag som blodprov togs för PREDIMED-studien. Studien bestod av två interventionsgrupper varav den ena åt medelhavskost kompletterad med extrajungfruolivolja (1 L per vecka) och den andra åt medelhavskost kompletterad med en nötblandning bestående av 15 g valnötter, 7,5 g hasselnötter och 7,5 g mandlar (30 g per dag). Deltagarna i dessa grupper fick olivoljan och nötterna utan kostnad. Kontrollgruppen fick råd om att minska all typ av fett samt tilldelades mindre gåvor som inte bestod av livsmedel. Samtliga grupper fick lika många gruppträffar med dietist (kvartalsvis) med information om typiska livsmedel för respektive kostmönster, säsongsbetonade inköpslistor, måltidsplaner och recept. Två olika instrument användes för att mäta kognition: MMSE och CDT. Ingen baslinjemätning utfördes vid studiestart eftersom studien initialt inte var utformad för att mäta kognition. Den enda kognitionsmätningen genomfördes vid studiens slut, därför kunde förändring inom grupperna inte redovisas. På grund av detta kunde endast slutvärdet för intervention och kontroll jämföras. Slutligen mättes

följsamheten årligen genom två olika frågeformulär. För sammanställning av samtliga studier se **tabell 2**.

### 3.2.3.2 Resultat

Studien rekryterade 1055 deltagare mellan 2003 och 2005 varav 522 slutförde studien. Utöver de som avled exkluderades de som inte genomgick kognitionstest, samt de som inte dök upp på planerade uppföljningar. Det fanns en signifikant skillnad i följsamhet mellan interventionsgrupperna och kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Följsamheten till medelhavskost var högre i båda interventionsgrupperna jämfört med kontrollgruppen. Resultatet för kognition mätt med MMSE visade 27,11 poäng av 30 möjliga för kontrollgruppen, och 4,80 poäng av 7 möjliga mätt med CDT. Resultaten för MMSE och CDT visade signifikanta förbättringar av kognition för båda interventionsgrupperna i jämförelse med kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Kognition mätt med MMSE för medelhavskost + extrajungfruolivolja resulterade i 27,73 av 30 möjliga poäng, vilket jämfört med kontrollen var en skillnad på +0,62 ( $p = 0,005$ ). CDT för medelhavskost + extrajungfruolivolja var 5,31 av 7 möjliga poäng, vilket motsvarade en skillnad på +0,51 ( $p = 0,001$ ). För medelhavskost + nötter visade MMSE resultatet 27,68 av 30 möjliga poäng, vilket motsvarade en skillnad på +0,57 jämfört med kontrollen ( $p = 0,015$ ). CDT för medelhavskost + nötter var 5,13 av 7 möjliga poäng, vilket motsvarade en skillnad på +0,33 jämfört med kontrollen ( $p = 0,048$ ). Kontrollens mätvärden visade 27,11 av 30 möjliga poäng för MMSE respektive 4,80 av 7 möjliga poäng för CDT.

### 3.2.3.3 Biverkningar

Enligt studiens författare rapporterades inga dietrelaterade biverkningar.

### 3.2.3.4 Risk för bias

**Risk för bias från randomiseringen** bedömdes låg eftersom forskarna använde sig utav en oberoende part för randomisering. Deltagarna kunde inte heller förutse sin grupptillhörighet och var det var inga signifikanta skillnader i baslinjen. **Risk för bias från avvikelser från planerade interventioner** bedömdes låg trots att deltagarna och en av behandlarna (dietisten) var medvetna om grupptillhörighet. Detta eftersom författarna valde att följa Cochranes flödesdiagram för vägledning. Författarna bedömde att kännedom om grupptillhörighet troligen inte skulle leda till risk för snedvridning av resultatet, då samtliga deltagare fick samma behandling i form av antal träffar och information om kosten som tilldelats. Forskarna använde sig dessutom av en lämplig analysmetod i form av ITT-analys. Detta resulterade i att domänen bedömdes som låg enligt flödesdiagrammet. **Risk för bias från bortfall** bedömdes hög pga. det höga bortfallet samt en ojämn fördelning mellan grupperna. Känslighetsanalysen visade på signifikanta skillnader i egenskaper mellan deltagarna som slutförde studien jämfört med de som valde att avsluta i förtid. Detta gällde dyslipidemi, diabetes och utbildningsnivå vilket kunde påverka utfallet kognitiv funktion. **Risk för bias från mätning** bedömdes måttlig eftersom det saknades information om vem/vilka som mätte utfallet och huruvida de var blindade för grupptillhörighet eller ej. Däremot användes samma mätmetoder på samtliga grupper och forskarna som bedömde utfallet var blindade. **Risk för bias från rapportering** bedömdes måttlig eftersom protokollet saknade information om mätmetoder för utfallet kognitiv funktion, däremot följdes protokollets plan för att basera analysen på ITT-principen. Risken för **intressekonflikter/Jäv** bedömdes inte föreligga detta då studien inte var sponsrad av något företag. Däremot var två forskare obetalda medlemmar i organisationer för nötter men studiens resultat pekade inte på att nötter skulle vara mer fördelaktigt än olivolja

**Tabell 2.** Beskrivning av inkluderade studier.

Förstaförfattare, år, land (referens)	Studie-design	Studielängd (år)	Population	Antal deltagare N randomiserade % bortfall	Intervention	Kontroll
Barnes, 2023, USA, (40)	RCT, oblindad, parallell	3	70,4 ± 4,2 år 34,9% män Förstegradssläkting med demens Ej kognitiv svikt Övervikt	N=604 6,6% bortfall	MIND-diet med kalorirestriktion på 250 kcal	Habituell kost med kalorirestriktion på 250 kcal
Valls-Pedret, Cinta, 2015, Spanien, (39)	RCT parallell	4,1	66,9 år Män: 47,9%  Risk för vaskulära sjukdomar Ej depression Ej kognitiv nedsättning	N=447 25% bortfall	Grupp 1: Medelhavskost + Extrajungfruolivolja  Grupp 2: Medelhavskost + nötter	Råd om fettreducerad kost
Martínez-Lapiscina, 2013 Spanien, (41)	RCT, enkelblindad, parallell	6,5	74,6 ± 5,7 år Män: 44,6%,  Risk för vaskulära sjukdomar	N=1055 51% bortfall	Grupp 1: Medelhavskost + Extrajungfruolivolja  Grupp 2: Medelhavskost + nötter	Fettreducerad kost

MIND, Mediterranean – DASH intervention for neurodegenerative delay; RCT, randomized controlled trial.

**Tabell 3.** Bedömning av risk för bias

	Domän 1 <i>Randomisering</i>	Domän 2 <i>Avvikelser från plan</i>	Domän 3 <i>Bortfall</i>	Domän 4 <i>Mätning av utfall</i>	Domän 5 <i>Rapportering</i>	Jäv	Överlag
Studie 1 (Barnes)	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Nej	Låg risk
Studie 2 (Valls-Pedret)	Hög	Måttlig	Hög	Låg	Måttlig	Nej	Hög risk
Studie 3 (Martinez)	Låg	Låg	Hög	Måttlig	Måttlig	Nej	Hög risk

**Tabell 4a.** Beskrivning av resultat mätt med Global Cognition

	Effekt intervention	Effekt kontroll	Interventions-effekt	P-värde för differens	Kommentar
Barnes, 2023 (40)	0,205 (0,164 - 0,246)	0,170 (0,130 till 0,210)	+0,035	0,23	Medelvärde
Intervention1 <sup>a</sup> Valls-Pedret, 2015 (39)	0,04 (-0,12 till 0,20)	-0,37 (-0,56 till -0,17)	+0,41	<0,05 <sup>c</sup>	Medelvärde
Intervention 2 <sup>b</sup> Valls.Pedret, 2015 (39)	-0,04 (-0,27 till 0,19)	-0,37 (-0,56 till -0,17)	+0,33	> 0,05 <sup>c</sup>	Medelvärde

<sup>a</sup> Intervention 1: medelhavskost + extrajungfruolivolja

<sup>b</sup> Intervention 2: medelhavskost + nötter

<sup>c</sup> Beräknat med Bonferroni post hoc test.

**Tabell 4b.** Beskrivning av resultat mätt med MMSE

	Slutvärde intervention MMSE, poäng	Slutvärde kontroll MMSE, poäng	Skillnad mot kontroll MMSE, poäng	P-värde för differens	Kommentar
Intervention 1 <sup>a</sup> Martinez, 2023 (41)	27,73 (27,27 – 28,19)	27,11 (26,61 – 27,61)	+0,62	0,005	<sup>d</sup>
Intervention 2 <sup>b</sup> Martinez, 2023 (41)	27,68 (27,20 – 28,16)	27,11 (26,61 – 27,61)	+0,57	0,015	<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Intervention 1: medelhavskost + extrajungfruolivolja

<sup>b</sup> Intervention 2: medelhavskost + nötter

<sup>d</sup> Ingen baslinje. Interventionen jämförs med slutvärdena för intervention och kontrollen.

**Tabell 4c.** Beskrivning av resultat mätt med CDT

	Slutvärde intervention CDT, poäng	Slutvärde kontroll CDT, poäng	Skillnad mot kontroll CDT, poäng	P-värde för differens	Kommentar
Intervention 1 <sup>a</sup> Martinez, 2023 (41)	5,31 (4,98-5,64)	4,80 (4,44-5,16)	+0,51	0,001	<sup>d</sup>
Intervention 2 <sup>b</sup> Martinez, 2023 (41)	5,13 (4,78-5,47)	4,80 (4,44-5,16)	+0,33	0,048	<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Intervention 1: medelhavskost + extrajungfruolivolja

<sup>b</sup> Intervention 2: medelhavskost + nötter

<sup>d</sup> Ingen baslinje. Interventionen jämförs med slutvärdena för intervention och kontrollen.

### 3.3 Tillförlitlighet för det sammanvägda resultatet

**Risken för bias** bedömdes ha allvarliga brister då randomiseringen i en av studierna var bristfällig, samt ett högt bortfall i två av studierna. **Samstämmighet** bedömdes ha viss heterogenitet eftersom en studie inte kunde påvisa en signifikant förbättring av kognitionen, men riktningen för samtliga studier var densamma. **Precision** bedömdes ha vissa problem då en studie saknade konfidensintervall för skillnad i effekt mellan kontroll och intervention. Däremot var denna studie minst av de tre inkluderade studierna. Vidare var övriga studiers konfidensintervall snäva, dessutom hade i dessa två studier power beräknats och uppnåtts. **Överförbarhet** bedömdes ha vissa brister då längden på en studie var för kort (tre år). Interventionen bedömdes inte helt överförbar i klinisk praxis då deltagarna i samtliga studier tilldelades olika livsmedel utan kostnad. **Publikationsbias** bedömdes ha vissa problem eftersom två studier bestod av liknande forskargrupp. Dessutom identifierades ett studieprotokoll för en genomförd studie som inte publicerat sina resultat. Eftersom flera domäner bedömdes ha vissa brister gjordes ytterligare ett poängavdrag. **Det sammanvägda resultatet** för tillförlitlighet blev därmed låg (++).

**Tabell 5.** Sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet

	Effektmått: kognition mätt med kognitionstester
Antal studier:	3
Risk för bias:	Allvarliga begränsningar (-1)
Samstämmighet:	Viss heterogenitet (?)
Precision:	Vissa problem (?)
Överförbarhet:	Vissa brister (?)
Publikationsbias:	Vissa problem (?)
<b>Resultatens tillförlitlighet:</b>	<b>++</b>

## 4. Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel bestod av tre stycken randomiserade kontrollerade studier som utvärderade medelhavsliknande kosts påverkan på kognitionen. Resultatet pekar på att medelhavsliknande kost kan ha en bromsande effekt på åldersrelaterad kognitiv nedsättning. Tillförlitligheten för detta resultat är däremot lågt (++)

### 4.1 Resultatdiskussion

Resultaten i denna systematiska översikt pekar på att medelhavsliknande kost möjligen kan ha en bromsande effekt på åldersrelaterad kognitiv nedsättning. För Martinez et al. och Valls-Pedret et al. visade båda på en statistiskt signifikant effekt för interventionen jämfört med

kontrollen. Barnes et al. visade ingen statistiskt signifikant effekt på kognition, men pekade däremot åt samma riktning som övriga två studiernas resultat. En möjlig förklaring till skillnad i signifikans mellan de inkluderade studierna kan bero på skillnad i studielängd. Barnes et al. med MIND-dieten som intervention var 3 år jämfört med 4,1 respektive 6,5 hos de andra. Eftersom resultatet pekade åt samma riktning som övriga inkluderade studier skulle en längre studietid möjliggöra en potentiellt signifikant kognitiv förbättring. Hur lång tid det tar att se en påverkan på kognitionen verkar relativt okänt. Tre års studietid kan därför vara för kort. Dessutom har observationsstudier visat på ett möjligt positivt samband mellan MIND-dieten och kognition (42,43). Utöver detta observerade även en systematisk översikt från 2021 ett möjligt samband mellan följsamhet till MIND-dieten och en förbättrad kognitiv funktion hos äldre vuxna. Däremot ingick endast en RCT i denna systematiska översikt och därför krävs ytterligare RCT studier på MIND-dieten för att fastställa ett eventuellt orsakssamband (44).

I denna systematiska översikt är två studier med hög risk för bias inkluderade. Dessa studier är Martinez et al. och Valls-Pedret et al. som är de två substudierna av PREDIMED. Båda visade på en signifikant förbättring av kognition med medelhavskost. Genom att inkludera dessa studier med hög risk för bias påverkades riktningen för effekten av medelhavskost på kognition. Dessutom påverkades bedömningen av tillförlitligheten negativt för det sammanvägda resultatet i denna systematiska översikt. Däremot ökade precisionen för denna systematiska översikt genom att inkludera dessa studier. Detta då det medför en större population jämfört med om endast en studie hade inkluderats i analysen. Vidare kunde den övergripande bedömningen för risk för bias i Martinez et al. eventuellt kunnat bedömas annorlunda. I en tidigare systematisk översikt (27) som inkluderade denna studie bedömdes den övergripande risken för bias som måttlig. Detta skulle kunna indikera att bedömningen för risk för bias i denna systematiska översikt varit striktare än nödvändigt. Däremot är bedömning av risk för bias till viss del en subjektiv bedömning vilket kommer innebära skillnader i tolkning av granskningsmallar och artiklarnas text.

Medelhavsliknande kost som intervention är ett brett begrepp som innefattar olika varianter av medelhavskost. Detta innebär att de inkluderade studiernas interventionskost skiljer sig åt där Martinez et al och Valls-Pedret et al. hade samma intervention då de båda ingick i PREDIMED, medan Barnes et al. använde sig av MIND-dieten. Kort sagt är MIND-dieten de spanska studiernas klassiska medelhavskost genom att det är en kombination av medelhavskost, DASH samt ett större fokus på ökad konsumtion av gröna bladgrönsaker och bär. Detta försvårar möjligheten till jämförelser mellan studierna och därmed slutsatsen för resultatet i denna systematiska översikt. Med tanke på detta hade det varit intressant att ha begränsat interventionen till enbart MIND-diet då den är framtagen utifrån senaste forskningen kring kost och kognition. Däremot har en tidigare systematisk översikt (45) och en metaanalys (46) analyserat medelhavskost och MIND-dieten tillsammans. Detta kan bero på ett begränsat underlag gällande studier med MIND-dieten som intervention, då det är en relativt ny variant av medelhavskosten. Alternativt bedömde forskarna MIND-dieten som tillräckligt lik den klassiska medelhavskosten för att kunna ingå i samma analys.

Kontrollkosterna skiljer sig åt mellan de inkluderade studierna. I de två spanska studierna Martinez et al. och Valls-Pedret et al. är kontrollkosten en fettreducerad kost. I den amerikanska studien Barnes et al. är det i stället deltagarnas habituella kost med en kalori restriktion på 250 kcal om dagen. Vidare redovisar Valls-Pedret et al. en minskning hos kontrollgruppen i kaloriintag med 345 kcal från baslinjen till slutmätningen. Martinez et al.

redovisar inte resultat för kaloriintag, men kan antas ha liknande resultat då de har samma kontrollkost. Detta innebär att det som skiljer kontrollkosterna åt är fettreduktionen i de spanska studierna. Kontrollkosten i de dessa studier kommer från PREDIMED-studien som jämförde medelhavskostens effekt på hjärtkärlsjukdom, jämfört med den tidigare nutritionsbehandlingen fettreducerad kost. En fettreducerad kost kan innebära ett minskat intag av fetter som kan vara fördelaktiga för kognitionen. En av dessa fettkällor skulle kunna vara olivolja som i en systematisk översikt visat sig förbättra kognitiv funktion och minska kognitiv försämring (47). En eventuell minskning av dessa fetter i kontrollgruppen skulle därmed kunna gynna interventionen och ge missvisande resultat för storleken av effekten för medelhavskost.

Resultatet i de enskilda studierna kan ha påverkats av vilket land som studierna genomfördes i och dess deltagares matkultur. I Spanien förekommer medelhavskosten i en större utsträckning i den spanska matkulturen jämfört med USA, då medelhavskosten har sitt ursprung i länder som Spanien. Detta skulle kunna innebära att effekten för de två spanska studierna Martinez et al. och Valls-Pedret et al. inte blev lika stor som den skulle kunnat bli, då interventionskosten förmodligen liknar deras ordinarie kost. Däremot redovisas inte deltagarnas habituella kost innan studiestart för de inkluderade studierna. Detta gör det svårt att veta om interventionskosten faktiskt skiljde sig från deltagarnas tidigare kost. Följsamheten till interventionskosterna kan också ha påverkats av matkulturen i respektive land. Det är möjligt att det var enklare för deltagarna i de spanska studierna att följa interventionskosten jämfört med den amerikanska. Däremot visar resultatet på en hög följsamhet i den amerikanska studien Barnes et al. för interventionsgruppen. Trots detta är det svårt att jämföra följsamheten mellan Barnes et al. och de spanska studierna Martinez et al. och Valls-Pedret et al. då följsamheten utvärderades med olika frågeformulär.

Avsaknad av baslinjemätning för kognition i Martinez et al. skulle kunna ha påverkat resultatet då detta är studien med flest deltagare och längst studietid. Detta innebär att den har störst påverkan på vårt resultat för effekten av medelhavsliknande kost på kognition. Det skulle nämligen kunna ha förekommit skillnader i kognition mellan interventionsgrupperna och kontrollgruppen vid baslinjen. Således skulle detta kunna ge missvisande resultat genom en fördel för antingen interventionen eller kontrollgruppen.

Riskfaktorer för demenssjukdom förekommer i samtliga inkluderade studiers inklusionskriterier. Däremot skiljer de sig åt i vilken typ av riskfaktor som de valde att inkludera. Studiedeltagarna i Martinez et. al och Valls-Pedret et al. hade risk för hjärtkärlsjukdom som i sin tur ökar risken för demens, medan studiedeltagarna i Barnes et al. hade övervikt och en förstagrads släkting med demens. Om denna skillnad har en påverkan på resultatet är svårt att tyda. Det vi vet är att ålder är en viktig riskfaktor för demenssjukdom (48), vilket samtliga studier tog hänsyn till genom att endast inkludera äldre studiedeltagare med en medelålder på  $\geq 65$ . Vidare kan en skillnad i studiepopulation avseende riskfaktorer och land där studierna genomförts vara en fördel för generaliserbarheten. Detta genom att resultatet för medelhavskostens effekt på kognition kan appliceras på en bredare befolkning. Däremot inkluderade samtliga studier endast personer med övervikt. Detta är något som påverkar generaliserbarheten genom att resultatet inte kan överföras till normalviktiga individer.

Bortfall över 10% bedöms som högt vid bedömning av risk för bias för bortfall. Detta påverkade bedömningen av domänen negativt för två av de inkluderade studierna. Däremot

skulle det höga bortfallet kunna förklaras med studietiden för respektive studie. Bortfall i de inkluderade studierna ökade parallellt med deras studielängd, där den längsta studien Martinez et al. hade störst bortfall (51%) och den kortaste Barnes et al. hade minst (6,6%). Med tanke på detta hade bortfallsdomänen kunnat bedömas måttlig istället för hög, då ett högt bortfall är svårt att undvika i långa interventionsstudier. Dessutom studeras en äldre population, vilket också skulle kunna vara en anledning till det höga bortfallet på grund av dödsfall och sjukdom.

Avslutningsvis finns likheter mellan den här studiens resultat och tidigare studier avseende vilken riktning som resultatet pekar mot. En tidigare systematisk översikt (45) och en metaanalys (46) vilka inkluderade både klassisk medelhavskost och MIND-diet i sina analyser visade båda att medelhavsliknande kost kan ha en skyddande effekt mot demenssjukdomar. Däremot efterfrågas fler RCT studier för att stärka detta resultat då en majoritet av de inkluderade studierna är observationsstudier. Vidare har en systematisk översikt över endast RCT-studier kunnat identifierats. Denna studie visade på ett inkonsekvent resultat gällande medelhavskostens positiva inverkan på kognition. Däremot visade en av de största inkluderade studierna signifikant och kliniskt betydande effektstorlek för kognition (26). Sammanfattningsvis indikerar detta ett behov av fler RCT-studier och systematiska översikter med RCT-studier för att kunna stärka evidensen för sambandet mellan medelhavskostens effekt på kognition. Detta skulle således bidra med underlag för att ta fram eventuella nationella riktlinjer gällande förebyggande kost för åldersrelaterad kognitiv nedsättning.

## 4.2 Metoddiskussion

I denna systematiska översikt inkluderades två studier med hög risk för bias. Dessa är Martinez et. al och Valls-Pedret et al. Detta kan ha påverkat resultatet genom att gynna interventionen medelhavskost och dess positiva effekt på kognition. SBU:s metodbok (17) rekommenderar att inte inkludera studier i systematiska översikter som bedöms ha hög risk för bias. Anledningen till att denna systematiska översikt inkluderade studierna med hög risk för bias är att exkludering av dessa skulle innebära att endast en studie Barnes et al. inkluderades. Detta skulle utgöra ett för litet underlag för att kunna genomföra en systematisk översikt. Det finns därför en styrka i att inkludera dessa studier då denna systematiska översikt utgörs av ett större underlag.

Endast två databaser användes för litteratursökningen i detta arbete, vilket kan ses som en begränsning. Däremot är Scopus och PubMed två stora databaser varav PubMed är den största medicinska databasen. Sökningen i dessa databaser kan därför ses som en styrka för litteratursökningen. Dessutom tillfrågades erfarna bibliotekarier för att ta fram lämpliga sökord till litteratursökningen. Ännu en styrka är att ytterligare sökningar gjordes i referenslistor i nya systematiska översikter för att identifiera fler artiklar, men inga hittades. Detta innebär att det förmodligen inte skulle finnas fler artiklar i någon annan databas. Däremot kan begränsningen till studier skrivna på engelska och svenska innebära att ytterligare relevanta artiklar finns i de två databaserna.

Val av utfallsmått skulle kunna begränsats till enbart "Global Cognition". Detta skulle underlättat jämförelsen mellan studiernas resultat. Däremot skulle detta innebära att den

största studien utav de inkluderade skulle behöva exkluderas (Martinez et al.). Detta hade minskat populationen med 50% och således påverkat precisionen för denna systematiska översikt negativt. Genom att inte begränsa utfallet i PICOTSS till enbart Global Cognition kunde fler studier inkluderas, då val av utfallsmått för att mäta kognition varierar mycket mellan studier. Detta bidrog till ett större underlag för denna systematiska översikt vilket kan ses som en styrka.

Vid bedömningen av risk för bias användes Cochranes flödesdiagram som vägledning vid beslut om risk för bias för varje domän. Detta resulterade i en bedömning som skiljde sig från hur författarna bedömt en av domänerna. Anledningen till att använda flödesdiagrammet i stället för att utgå från egna bedömningar var författarnas brist på tidigare erfarenhet av att bedöma risk för bias. Däremot påverkades inte den övergripande bedömningen av risk för bias hos respektive studie. Vidare kan användningen av Cochranes flödesdiagram ses som en styrka då det bidrog till att samtliga studier bedömdes på ett likvärdigt och objektivt sätt.

Vid utformning av PICOTS valdes en studielängd på minst tre år. Detta för att inkludera den senaste RCT-studien som utvärderade medelhavskostens effekt på kognition (Barnes et al.). Detta skulle kunna vara en begränsning i möjligheten att påvisa en effekt på kognition då utveckling av åldersrelaterad kognitiv nedsättning kan ta lång tid. Däremot är tre år relativt länge för att vara en RCT-studie och innebar att flertalet studier med en kortare studielängd exkluderades i denna systematiska översikt.

Gällande evidensgradering enligt GRADE är en begränsning att Martinez et al. och Valls-Pedret et al. bedömts som hög risk för bias och bör enligt SBU inte inkluderas vid evidensgraderingen. Som nämnts ovan inkluderades dessa studier trots detta på grund av att en eventuell exkludering av dessa två hade resulterat i endast en kvarstående studie. Detta är otillräckligt för att kunna genomföra en systematisk översikt. Vidare finns en styrka i det individuella genomförandet av evidensgraderingen då det ökar chansen för en rättvis bedömning av studiernas tillförlitlighet.

Risk för bias från randomisering i Valls-Pedret et al. bedömdes som hög eftersom fem deltagare inte randomiserades. Detta innebär att tilldelningen av intervention inte heller var helt blindad. Däremot utgör dessa fem individer en ytterst liten del av det totala antalet studiedeltagare. Detta skulle kunna innebära att de inte påverkat risken för snedvridning av resultatet. Om denna domän hade bedömts annorlunda hade den övergripande bedömningen trots detta inte påverkats.

Olika faktorer kan ha påverkat objektiviteten vid bedömningarna för risk för bias och evidensgraderingen enligt GRADE. Två av dessa faktorer är författarnas brist på tidigare erfarenhet och att bedömningarna till viss del är subjektiva. Samtidigt finns styrkor som bidrar till en ökad objektivitet. En av dessa är att samtliga bedömningar utfördes individuellt vilket minskar risken för att författarna skulle påverkas av varandra. Att de individuella bedömningarna sedan jämfördes och diskuterades bidrog till att subjektiviteten minskade. En ytterligare styrka som bidrar till ökad objektivitet är användningen av etablerade mallar som delvis kompenserar för författarnas bristande erfarenhet.

# Hållbarhet, jämlik hälsa och mänskliga rättigheter

## Jämlikhet och mänskliga rättigheter

Mål 3 i Agenda 2030 är att minska antalet dödsfall till följd av icke-smittsamma sjukdomar och främja mental hälsa (49). För åldersrelaterad kognitiv nedsättning och demenssjukdomar kan detta innebära insatser för preventivt arbete. Dessutom framgår det i hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) att hälso- och sjukvården ska arbeta förebyggande för en god hälsa (50). Det preventiva arbetet skulle exempelvis kunna handla om förebyggande av modifierbara riskfaktorer såsom övervikt, hypertension, typ 2-diabetes och depression. Detta då alla har rätt till en god hälsa och välbefinnande enligt artikel 25 i den allmänna förklaringen om de mänskliga rättigheterna (51).

Enligt hälso- och sjukvårdslagen har alla rätt till god hälsa och jämlik vård oberoende av ålder (50). En mätning från Socialstyrelsen att äldre 80 år och över inte fick den rekommenderade vården i samma utsträckning som personer mellan 65-79 år (52). Med en stigande prognos för demenssjukdomar hos den äldre populationen är det därför viktigt att det införs förebyggande arbete, men också att de individer som redan är drabbade får tillgång till rekommenderad behandling vid vårdbesöken.

## Hållbar utveckling

Agenda 2030 består av 17 globala mål för att uppnå hållbar utveckling. Mål 15: *Ekosystem och biologisk mångfald* är av stor vikt för att kunna tillgodose människors behov av bland annat livsmedel, samtidigt som hänsyn tas till de livsnödvändiga ekosystemtjänsterna och bevarandet av den biologiska mångfalden (53). Vidare är hållbara livsmedelssystem en viktig del i arbetet för att bekämpa klimatförändringarna och att bevara den biologiska mångfalden. För närvarande bidrar livsmedelssystemen med 20–35 procent av utsläppen av växthusgaser och påverkar samtidigt förlusten av biologisk mångfald. För att ta fram en kost som är både hållbar och hälsosam har WHO i sin publikation “Sustainable healthy diets – guiding principles” tagit hänsyn till alla tre hållbarhetsdimensioner: ekonomisk-, social- och ekologisk hållbarhet (54). Detta inkluderar en kost som tar hänsyn till klimatpåverkan, är tillgänglig, ekonomiskt överkomlig, rättvis och kulturellt acceptabel. Dessutom bör den minska risk för alla former av malnutrition. Utifrån ovan nämnda aspekter rekommenderas ett ökat intag av flertalet vegetabiliska livsmedelsgrupper som frukt, grönsaker, baljväxter, nötter och fullkorn. Samtidigt rekommenderas en begränsning av salt samt minskat intag av energi från fria sockerarter. Vidare uppmuntras intag av omättat fett snarare än mättat och transfett (54).

Liknade rekommendationer förekommer i de Nordiska Näringsrekommendationerna (NNR 2023). NNR 2023 presenterar generella riktlinjer om livsmedelsgrupper som tar hänsyn till både hälsa och miljö. Dessa riktlinjer är rekommendationer om ett ökat intag av fullkorn, grönsaker, frukt, bär, baljväxter, nötter och fisk från hållbara bestånd. Intag av rött kött och alkohol bör minska (55). Det finns flera likheter mellan riktlinjerna i NNR 2023 och WHO:s rekommendationer. Dessa liknar även kostmönstret för medelhavskost främst genom det låga intaget av rött kött och mättat fett, samt ett högre intag av frukt och grönt. Medelhavskost som preventiv behandling för åldersrelaterad kognitiv nedsättning skulle därför vara i linje målen för hållbar utveckling.

## **Slutsats**

Medelhavslikande kost kan ha en bromsande effekt på åldersrelaterad kognitiv nedsättning men tillförlitligheten för evidensen i de inkluderade studierna är låg (++) . Det krävs ytterligare forskning inom detta område för att påvisa effekten av en medelhavskost på kognitionen. Detta i form av långa RCT-studier med samma mätinstrument samt en bredare population avseende BMI och riskfaktorer.

## Referenser

1. Kane, M.D. RL, Butler, Ph.D., M.B.A. M, Fink, M.D., M.P.H. HA. Interventions To Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2017 [citerad 05 februari 2024]. Tillgänglig vid: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2417>
2. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*. november 2013;29(4):737–52.
3. Svenskt Demenscentrum. All glömska är inte demens [Internet]. Stockholm: Svenskt Demenscentrum; 2019. [citerad 20 februari 2024]. Tillgänglig vid: [https://www.demenscentrum.se/sites/default/files/globalassets/faktablad\\_pdf/fakta\\_mci\\_low.pdf](https://www.demenscentrum.se/sites/default/files/globalassets/faktablad_pdf/fakta_mci_low.pdf)
4. Svenskt Demenscentrum. Vad är demens? [Internet]. Stockholm: Svenskt Demenscentrum; 2008. [uppdaterad 2021-12-07; citerad 2024-02-20]. Tillgänglig vid: <https://demenscentrum.se/fakta-om-demens/vad-ar-demens>
5. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais J, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. London, England: Alzheimer's Disease International. [citerad 20 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom – Stöd för styrning och ledning [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017. [citerad 20 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2017-12-2.pdf>
7. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiol Aging*. 01 maj 2011;32(5):907–15.
8. Chételat G, Desgranges B, De la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *NeuroReport*. 2002;13(15):1939–43.
9. Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RSJ, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol*. 2000;47(1):36–45.
10. Rombouts SARB, Barkhof F, Witter MP, Scheltens P. Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 19 maj 2000;285(3):231–3.
11. Fastbom J, Fors S, Lövdén M. Forskning i korthet: Åldrande och minne [Internet]. Stockholm: FORTE; 2014. 2001-4287. [citerad 20 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://forte.se/app/uploads/2014/10/forskning-i-korthet-aldrande-och-minne.pdf>
12. Lee J, Kim HJ. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Front Aging Neurosci*. 30 juni 2022;14:931536.
13. Roberts RO, Cha RH, Mielke MM, Geda YE, Boeve BF, Machulda MM, m.fl. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*. 05 maj 2015;84(18):1854–61.
14. Yaffe K, Vittinghoff E, Dublin S, Peltz CB, Fleckenstein LE, Rosenberg DE, m.fl. Effect of Personalized Risk-Reduction Strategies on Cognition and Dementia Risk Profile Among Older Adults: The SMARRT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 01 januari 2024;184(1):54–62.
15. Qu Y, Hu HY, Ou YN, Shen XN, Xu W, Wang ZT, m.fl. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 01 augusti 2020;115:189–98.
16. Luck T, Lupp M, Briel S, Matschinger H, König HH, Bleich S, m.fl. Mild Cognitive Impairment: Incidence and Risk Factors: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged. *J Am*

Geriatr Soc. 2010;58(10):1903–10.

17. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Utvärdering av insatser i hälso- och sjukvården och socialtjänsten: en metodbok. Stockholm [Internet]. 2023 [citerad 05 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.sbu.se/sv/metod/metodboken-2023/>
18. Rhodius-Meester HFM, Paajanen T, Koikkalainen J, Mahdiani S, Bruun M, Baroni M, m.fl. cCOG: A web-based cognitive test tool for detecting neurodegenerative disorders. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2020;12(1):e12083.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 01 november 1975;12(3):189–98.
20. Mainland BJ, Shulman KI. Clock Drawing Test. I: Lerner AJ, redaktör. *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach* [Internet]. London: Springer; 2013 [citerad 06 mars 2024]. s. 79–109. Tillgänglig vid: [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2452-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2452-8_5)
21. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. mars 2013;97(3):505–16.
22. Radd-Vagenas S, Kouris-Blazos A, Singh MF, Flood VM. Evolution of Mediterranean diets and cuisine: concepts and definitions. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(5):749–63.
23. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 26 juni 2003;348(26):2599–608.
24. Zupo R, Griseta C, Battista P, Donghia R, Guerra V, Castellana F, m.fl. Role of plant-based diet in late-life cognitive decline: results from the Salus in Apulia Study. *Nutr Neurosci*. juni 2022;25(6):1300–9.
25. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean Diet, Alzheimer Disease, and Vascular Mediation. *Arch Neurol*. 01 december 2006;63(12):1709–17.
26. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, Brew BJ, Flood VM, Fiatarone Singh MA. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(3):389–404.
27. Devranis P, Vassilopoulou E, Tsironis V, Sotiriadis PM, Chourdakis M, Aivaliotis M, m.fl. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. *Life* [Internet]. 2023;13(1). Tillgänglig vid: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85146699102&doi=10.3390%2flife13010173&partnerID=40&md5=f974e5baa15e484a5a34f5d9c2385db6>
28. Feart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive health: An update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(1):51–62.
29. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, m.fl. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med*. 17 april 1997;336(16):1117–24.
30. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, m.fl. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials*. mars 2021;102:106270.
31. Cherian L, Wang Y, Fakuda K, Leurgans S, Aggarwal N, Morris M. Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet Slows Cognitive Decline After Stroke. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(4):267–73.
32. Kheirouri S, Alizadeh M. MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(29):8059–77.
33. Svensk MeSH [Internet]. Stockholm: Karolinska Institutet. Universitetsbiblioteket; 1998-. [citerad 22 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://mesh.kib.ki.se/>
34. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. Development group; 2019. [citerad 13 februari 2024]. Tillgänglig vid: [https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL\\_71IPJERWK/view?usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view?usp=embed_facebook)

35. Sahlgrenska Akademin, Institutionen för medicin, avd invärtes medicin och klinisk nutrition. Underlag för sammanvägd bedömning av resultatens tillförlitlighet enligt GRADE [Internet]. Göteborgs Universitet: Göteborg; 2024. [citerad 11 mars 2024]. Tillgänglig vid: [https://canvas.gu.se/courses/75676/pages/mallar?module\\_item\\_id=1047084](https://canvas.gu.se/courses/75676/pages/mallar?module_item_id=1047084)
36. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Mastroianni F, Del Parigi A, Venezia A, m.fl. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology*. 1999;52(8):1563–9.
37. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julián B, Sanchez-Tainta A, Corella D, m.fl. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):544–52.
38. Soldevila-Domenech N, Forcano L, Vintró-Alcaraz C, Cuenca-Royo A, Pintó X, Jiménez-Murcia S, m.fl. Interplay between cognition and weight reduction in individuals following a Mediterranean Diet: Three-year follow-up of the PREDIMED-Plus trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. september 2021;40(9):5221–37.
39. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, m.fl. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. juli 2015;175(7):1094–103.
40. Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventrelle J, Johnson K, m.fl. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. *N Engl J Med*. 17 augusti 2023;389(7):602–11.
41. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, m.fl. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. december 2013;84(12):1318–25.
42. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, m.fl. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 01 september 2015;11(9):1015–22.
43. Adjibade M, Assmann KE, Julia C, Galan P, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Prospective association between adherence to the MIND diet and subjective memory complaints in the French NutriNet-Santé cohort. *J Neurol*. 01 april 2019;266(4):942–52.
44. Kheirouri S, Alizadeh M. MIND diet and cognitive performance in older adults: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(29):8059–77.
45. Aridi YS, Walker JL, Wright ORL. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*. juli 2017;9(7):674.
46. Fu J, Tan LJ, Lee JE, Shin S. Association between the mediterranean diet and cognitive health among healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* [Internet]. 2022 [citerad 04 mars 2024];9. Tillgänglig vid: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.946361>
47. Fazlollahi A, Motlagh Asghari K, Aslan C, Noori M, Nejadghaderi SA, Araj-Khodaei M, m.fl. The effects of olive oil consumption on cognitive performance: a systematic review. *Front Nutr*. 11 oktober 2023;10:1218538.
48. Han F, Luo C, Lv D, Tian L, Qu C. Risk Factors Affecting Cognitive Impairment of the Elderly Aged 65 and Over: A Cross-Sectional Study. *Front Aging Neurosci*. 16 juni 2022;14:903794.
49. FN. Mål 3: God hälsa och välbefinnande [Internet]. Agenda 2030 och de globala målen för hållbar utveckling. [citerad 10 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-3-halsa-och-valbefinnande/>
50. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) [Internet]. [citerad 04 mars 2024]. Tillgänglig vid: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso-och-sjukvardslag-201730\\_sfs-2017-30/](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso-och-sjukvardslag-201730_sfs-2017-30/)
51. Svenska FN-förbundet. Allmän förklaring om de mänskliga rättigheterna [Internet]. UNRIC: Bryssel; 2008. [citerad 10 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://fn.se/wp-content/uploads/2016/07/Allmanforklaringomdemanskligarattigheterna.pdf>
52. Socialstyrelsen. Arbetssätt för jämlik vård. [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. [citerad 08 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-2-6636.pdf>

53. FN. Mål 15: Ekosystem och biologisk mångfald [Internet]. Agenda 2030 och de globala målen för hållbar utveckling [citerad 08 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.globalamalen.se/om-globala-malen/mal-15-ekosystem-och-biologisk-mangfald/>
54. World Health Organization (WHO). Sustainable healthy diets: guiding principles [internet]. Rom: Food and agriculture organization of the united nations (FAO); 2019. [citerad 08 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/329409/9789241516648-eng.pdf?sequence=1>
55. Nordiska Ministerrådet. Nordic Nutrition Recommendations 2023: environmental aspects. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2023 [Internet]. [citerad 08 mars 2024]. Tillgänglig vid: <https://pub.norden.org/nord2023-003/>

## Bilaga 1. Sökstrategi

Sökning	Databas	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar
Datum: 18/1	PubMed	("diet, mediterranean"[MeSH Terms] OR "mediterranean diet"[Title/Abstract] OR "mediterranean diets"[Title/Abstract] OR "mind diet"[Title/Abstract] OR "diet sodium restricted"[Title/Abstract]) AND ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "cognitive disorder"[Title/Abstract] OR "mild cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "cognitive decline"[Title/Abstract] OR "mental deterioration"[Title/Abstract] OR "Dementia"[MeSH Terms] OR "familial dementia"[Title/Abstract]) AND ("randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial*"[Title/Abstract] OR "RCT"[Title/Abstract])	?	67
Datum: 22/1	Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( ( dementia OR "familial dementias" OR cognition OR "cognitive function" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorder" OR "mild cognitive impairment" OR "cognitive decline" OR "mental deteriorations" OR "psychological function" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR random* OR rct ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "mediterranean diet" OR meddiet OR "diet, mediterranean" OR "MIND diet" OR "diet sodium restricted" ) ) )		294
Datum: 26/1	PubMed	("dementia"[MeSH Terms] OR "familial dementias"[Title/Abstract] OR "cognition"[MeSH Terms] OR "cognitive function"[Title/Abstract] OR "cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR "cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "cognitive disorder"[Title/Abstract] OR "mild cognitive impairment"[Title/Abstract] OR "cognitive decline"[Title/Abstract] OR "mental deteriorations"[Title/Abstract] OR "psychological function"[Title/Abstract]) AND "randomized controlled trial"[Publication Type] AND (("diet, mediterranean"[MeSH Terms] OR "mediterranean diet"[Title/Abstract] OR "mind diet"[Title/Abstract] OR "diet sodium restricted"[Title/Abstract] OR "MEDdiet"[Title/Abstract]) AND "randomized		35

		controlled trial"[Publication Type]) AND ("randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random*"[Title/Abstract] OR "randomised controlled trial"[Title/Abstract] OR "RCT"[Title/Abstract])		
Datum: 26/1	Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( ( dementia OR "familial dementias" OR cognition OR "cognitive function" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment" OR "cognitive disorder" OR "mild cognitive impairment" OR "cognitive decline" OR "mental deteriorations" OR "psychological function" ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR random* OR rct ) ) AND TITLE-ABS-KEY ( ( "mediterranean diet" OR meddiet OR "diet, mediterranean" OR "MIND diet" OR "diet sodium restricted" ) ) )		294
<b>Totalt antal artiklar*</b>				329

\*inklusive dubletter

## Bilaga 2. Exkluderade artiklar lästa i fulltext

Fullständig källhänvisning	Anledning till exklusion
Solfrizzi, V et al. "High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline." <i>Neurology</i> vol. 52,8 (1999): 1563-9. doi:10.1212/wnl.52.8.1563	Exkluderades då studien var <3 år lång. Studien saknade medelhavskost som intervention.
Martínez-Lapiscina, E H et al. "Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial." <i>The journal of nutrition, health &amp; aging</i> vol. 17,6 (2013): 544-52. doi:10.1007/s12603-013-0027-6	Exkluderades då det är en substudie av PREDIMED-NAVARRA som riskerar risk för överlapp.
Soldevila-Domenech, Natalia et al. "Interplay between cognition and weight reduction in individuals following a Mediterranean Diet: Three-year follow-up of the PREDIMED-Plus trial." <i>Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)</i> vol. 40,9 (2021): 5221-5237. doi:10.1016/j.clnu.2021.07.020	Exkluderades eftersom: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionen var inte enbart medelhavsliknande kost utan även Fysisk aktivitet och beteendeterapi med viktminskningsmål</li> <li>- Kontrollgruppen fick medelhavskost</li> </ul>