

# Oparte na dowodach strategię zapobiegania chorobie Alzheimera. Część I

Nazem Bassil, MD, George T. Grossberg, MD

- Choroba Alzheimera podlega wpływowi różnych czynników ryzyka, które można podzielić na ulegające i nieulegające modyfikacji
- Wpływ modyfikacji czynników ryzyka w przypadku konkretnej osoby zależy prawdopodobnie od jej cech genetycznych, środowiska i stylu życia
- Skuteczne leczenie naczyniowych czynników ryzyka może zmniejszać ryzyko otępienia w późniejszym okresie życia, co sugeruje związek między zdrowiem mózgu a zdrowiem serca
- Stwierdzono, że pewne składniki diety mogą mieć znaczenie dla ryzyka choroby Alzheimera, jednak nie opracowano jednoznacznych zaleceń

## Streszczenie

*Konsekwencją globalnego starzenia się ludności jest coraz częstsze występowanie zaburzeń poznawczych i otępienia, które stanowią duże obciążenie dla opieki medycznej i systemów opieki zdrowotnej. Rozpowszechnienie na świecie otępienia, w tym choroby Alzheimera, jest szacowane na około 24,3 mln. Ocenia się, że jeśli nie zostaną opracowane odpowiednie strategie interwencyjne, liczba ta zwiększy się czterokrotnie do 2050 roku. Dotychczasowe metody leczenia nie są w stanie zapobiec rozwojowi choroby Alzheimera. Działają one objawowo lub umożliwiają stabilizację zaburzeń poznawczych na okres od kilku miesięcy do kilku lat. Wydaje się zatem, że prewencja pierwotna w tej chorobie jest świętym Graalem, a opracowanie jej skutecznych metod mogłoby zmniejszyć zagrożenie chorobą. Nie jesteśmy w stanie kontrolować wszystkich czynników ryzyka choroby Alzheimera, jednak możemy ingerować w niektóre z nich. Pojawia się coraz więcej dowodów na to, że w chorobie Alzheimera i otępieniu naczyniopochodnym znaczącą rolę odgrywają czynniki ryzyka chorób naczyniowych, takie jak brak systematycznych ćwiczeń fizycznych, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dieta bogata w tłuszcze, duże stężenie cholesterolu i otyłość. Ich wpływ na rozwój otępienia zależy od cech genetycznych, środowiska i stylu życia pacjenta. Nie ma przekonujących dowodów pozwalających sformułować wiążące rekomendacje zasad prewencji pierwotnej otępienia. W żadnym z badań poświęconych prewencji pierwotnej choroby Alzheimera nie udało się opóźnić rozwoju choroby. Lekarze mogą jednak zalecać pewne działania, mogące ograniczyć wpływ niektórych czynników ryzyka choroby Alzheimera, jak na przykład zmniejszenie stężenia cholesterolu i homocysteiny, obniżenie podwyższonego ciśnienia tętniczego, kontrola cukrzycy, zwiększenie spożycia ryb, ograniczenie zawartości tłuszczu w diecie i zalecanie wypijania umiarkowanych ilości czerwonego wina.*

## Wstęp

Choroba Alzheimera należy do chorób neurodegeneracyjnych. Powoduje postępującą i nieodwracalną utratę neuronów w różnych rejonach mózgu i charakteryzuje się deficytami pamięci oraz zaburzeniami w jednej z innych domen poznawczych (afazja, apraksja, agnozja, funkcje wykonawcze). Jej objawy muszą powodować pogorszenie funkcjonowania w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie upośledzającym codzienne funkcjonowanie i niezależność pacjentów.<sup>1,2</sup> Zapadalność na chorobę Alzheimera waha się od 0,5 do około 4% rocznie zależnie od wieku.<sup>3,5</sup> W metaanalizie danych na temat

rozpowszechnienia choroby Alzheimera w Stanach Zjednoczonych sugerowano wzrost chorobowości od 1% w grupie osób w wieku 65-69 lat do 13-17% u osób w wieku od 85 do 89 lat i 24-31% u osób w wieku 90-94 lat.<sup>6</sup> Rozpowszechnienie otępienia, w tym choroby Alzheimera, na całym świecie szacowane jest na 24,3 miliony osób, z 4,6 miliona nowych przypadków rocznie.<sup>7</sup> Szacuje się, że jeśli nie zostaną opracowane skuteczne metody interwencji do 2050 roku liczba chorych zwiększy się czterokrotnie. Dostępne metody leczenia zmniejszają nasilenie objawów lub, częściej, stabilizują narastanie zaburzeń poznawczych na okres od

Dr Bassil, fellow, Division of Geriatric Medicine, dr Grossberg, Samuel W. Fordyce Professor, Department of Neurology & Psychiatry, St. Louis University School of Medicine, Missouri.

Dr Bassil nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Grossberg, jest konsultantem firm Bioline, Forest, Medivation, Novartis, PamLab, Pfizer, otrzymuje wsparcie badawcze od firm Baxter, Bristol-Myers Squibb, Forest, Novartis, Travenol, Wyeth, jest członkiem komisji monitorowania działań niepożądanych firm Abbott i Bioline RX.

Adres do korespondencji: George T. Grossberg, MD, St. Louis University School of Medicine, Department of Neurology & Psychiatry, 1438 S Grand, St. Louis, MO 63104, Stany Zjednoczone; e-mail: grossbg@slu.edu.

kilku miesięcy do kilku lat. Żadna z dostępnych metod terapii nie jest w stanie zapobiegać rozwojowi choroby Alzheimera, a tym samym spowodować zmniejszenie liczby nowych przypadków tej choroby. Wydaje się zatem, że w chorobie Alzheimera celem ostatecznym jest prewencja pierwotna.

Rozwój choroby Alzheimera zależy od wielu czynników. Nie jesteśmy w stanie kontrolować ich wszystkich, możemy jednak wpłynąć na niektóre z nich. Skutki modyfikacji pewnych szczególnych czynników ryzyka u danego pacjenta zależą od jego cech genetycznych, środowiska i stylu życia.

Poza rolą pojedynczych czynników ryzyka, ważną kwestią jest ich skumulowany udział. W kohortowym badaniu obserwacyjnym<sup>8</sup> stwierdzono wzrost ryzyka prawdopodobnej choroby Alzheimera wraz ze zwiększaniem się liczby czynników ryzyka (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby serca, palenie tytoniu). Wskaźniki ryzyka dla jednego, dwóch, trzech i więcej czynników wynosiły odpowiednio 1,8 (95% PU 1,1-3,0), 2,8 (95% PU 1,7-4,7) i 3,4 (95% PU 1,8-6,3), w modelu skorygowanym pod względem wieku, płci, nosicielstwa allelu genu apolipoproteiny E4 (ApoE-ε4) i innych czynników.

Dostępne są trzy formy prewencji. Celem prewencji pierwotnej jest zmniejszenie zapadalności na daną chorobę. Prewencja wtórna ma na celu zapobieganie progresji choroby ze stadium przedklinicznego do postaci objawowej i zależy od efektywnych badań przesiewowych oraz wczesnego rozpoznawania otępienia. Prewencja trzeciorzędowa jest ukierunkowana na redukcję niesprawności, chorób współistniejących i dalszego postępu choroby. Jeśli są skuteczne metody leczenia, wówczas wczesne wykrywanie choroby może prowadzić do modyfikacji ryzyka choroby. US Preventive Services Task Force sugeruje jednak, że jak dotąd dowody są niewystarczające, by mogły uzasadnić wprowadzenie uniwersalnej polityki badań przesiewowych.<sup>9</sup>

## Niemodyfikowalne czynniki ryzyka

### Wiek

Wiek wydaje się najpoważniejszym czynnikiem ryzyka otępienia, a w szczególności choroby Alzheimera.<sup>10</sup> Występowanie choroby Alzheimera rośnie wykładniczo z wiekiem i nie wykazuje tendencji do spadku.<sup>11</sup> Ryzyko zachorowania podwaja się co pięć lat u osób po 65 r.ż. i u osób po 85 r.ż. osiąga około 50%. Zapadalność na choroby otępienne nadal rośnie nawet po przekroczeniu 85 r.ż., ale wolniej niż między 65 a 85 r.ż.<sup>12</sup>

## Wywiad rodzinny

Dotadni wywiad rodzinny jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, ale rzeczywista postać rodzinna choroby Alzheimera stanowi mniej niż 5% wszystkich przypadków.<sup>13</sup> W rodzinnym występowaniu choroby odgrywać rolę może nie tylko dziedziczność (genetyka), ale również czynniki środowiskowe. U krewnych pierwszego stopnia osób z otępieniem ryzyko rozwoju choroby jest od 10 do 30% większe. Ma ono jednak mniejsze znaczenie w przypadkach, gdy objawy choroby rozwijają się w późnym okresie życia (≥85 r.ż.). Ryzyko choroby Alzheimera w rodzinach chorych z postacią o wczesnym początku jest najwyższe, gdy krewni chorego są młodszy i maleje wraz z ich starzeniem się.<sup>14</sup> Bezobjawowi krewni osób z rodzinną postacią choroby Alzheimera wykazują częściej obecność pewnych markerów biochemicznych choroby oraz nieprawidłowe wzorce aktywacji w czynnościowym rezonansie magnetycznym.<sup>15</sup>

## Czynniki genetyczne

Stwierdzono związek genetyczny między postaciami choroby Alzheimera o wczesnym i późnym początku. Obejmująca 6-7% wszystkich przypadków choroba Alzheimera o wczesnym początku charakteryzuje się występowaniem objawów przed 60 r.ż.<sup>16,17</sup> Z tej niewielkiej grupy pacjentów, tylko 13% wykazuje wyraźne dziedziczenie autosomalne dominujące w więcej niż jednym pokoleniu.<sup>18</sup> Zidentyfikowane zostały trzy mutacje będące przyczyną rozwoju otępienia o wczesnym początku;<sup>19</sup> od 30 do 70% mutacji dotyczy genu preseniliny-1, od 10 do 15% genu białka prekursorowego β-amyloidu, a <5% genu preseniliny-2.<sup>20</sup>

W przypadku postaci późnej choroby Alzheimera, rozpoczynającej się w wieku powyżej 65 r.ż., najsilniejszym genetycznym czynnikiem ryzyka jest nosicielstwo genu *ApoE-ε4*.<sup>21</sup> Jego produkt odpowiada za ochronę i naprawę neuronów. Uważa się, że odgrywa on również rolę we wczesnym odkładaniu się złożeń

β-amyloidu.<sup>22</sup> Zidentyfikowane zostały trzy allele ApoE: ε2, ε3 i ε4. Genotyp *ApoE-ε4* jest związany z rozwojem choroby Alzheimera i prawdopodobnie również otępienia naczyniopochodnego.<sup>23-28</sup> Natomiast allel ε2 wydaje się mieć możliwe działanie protekcyjne w chorobie Alzheimera.<sup>29</sup> Najpowszechniejsza forma ApoE-ε3, pozostaje neutralna jako czynnik rozwoju choroby Alzheimera. Związek między allelem ApoE-ε4 i chorobą Alzheimera jest wyraźniejszy u kobiet niż u mężczyzn i zmniejsza się z wiekiem. Zatem badania przesiewowe pod kątem genotypu ApoE nie są obecnie zalecane, jako część rutynowego postępowania u pacjentów bezobjawowych.

Choroba Alzheimera o wczesnym początku i postać rodzinna nie są tożsame. Sporadyczne przypadki choroby Alzheimera o wczesnym początku mogą pojawiać się u chorych bez wywiadu rodzinnego i mutacji, zaś rodzinne przypadki późnej choroby Alzheimera mogą występować nawet przy braku zidentyfikowanego tła genetycznego (genów).<sup>30,31</sup> Wszyscy pacjenci podejrzewani o postać rodzinną choroby Alzheimera powinni być kierowani do specjalistycznych klinik zaburzeń pamięci lub genetycznych w celu wykonania dalszych badań.

## Modyfikowalne czynniki ryzyka

W tabeli 1 wymieniono prawdopodobne czynniki ryzyka choroby Alzheimera.

### Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Ryzyko rozwoju choroby Alzheimera lub otępienia naczyniopochodnego wydaje się rosnąć wraz z liczbą chorób mogących uszkadzać serce lub naczynia krwionośne. Coraz więcej dowodów klinicznych przemawia za udziałem naczyniowych czynników ryzyka, jako czynników etiologicznych zarówno otępienia naczyniopochodnego, jak i choroby Alzheimera. Zrozumienie przyczyn różnic populacyjnych w podatności genetycznej

**TABELA 1**  
**Prawdopodobne modyfikowalne czynniki ryzyka choroby Alzheimera**

Nadciśnienie tętnicze
Cukrzyca
Hiperlipidemia
Palenie tytoniu
Używanie alkoholu
Depresja
Zespół metaboliczny
Pierwiastki śladowe, ekspozycja na czynniki chemiczne, ekspozycje środowiskowe
Uraz głowy
Zwiększone stężenie homocysteiny; niedobory witaminy B <sub>6</sub> , witaminy B <sub>12</sub> , kwasu foliowego
Przewlekła choroba nerek

Bassil N, Grossberg GT. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 6. 2009.

oraz ekspozycji środowiskowej może pomóc w identyfikacji modyfikowalnych czynników ryzyka, a tym samym opracowania efektywniejszych metod prewencji otępienia naczyniopochodnego lub alzheimerowskiego. Ostatnie dane sugerują, że skuteczne leczenie sercowo-naczyniowych czynników ryzyka może zmniejszyć ryzyko otępienia w późniejszym okresie życia, wiążąc zdrowie mózgu ze zdrowiem serca.

### Nadciśnienie tętnicze

Chociaż w wielu badaniach stwierdzono związek wysokiego ciśnienia tętniczego<sup>33-38</sup> ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimera i otępień z różnych innych przyczyn, w innych przeciwnie zaobserwowano taką zależność dla małych wartości ciśnienia tętniczego.<sup>39,40</sup> Wiadomo, że związek między ciśnieniem tętniczym, a zaburzeniami poznawczymi nie jest liniowy. Wydaje się, że wykres zależności między wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a wykonywaniem testów poznawczych może mieć kształt krzywej U.<sup>41</sup> Wcześniej wykazano również związek między wysokim ciśnieniem rozkurczowym, a atrofią hipokampów i ciała migdałowatych.<sup>42</sup> Podwyższone wartości ciśnienia skurczowego u osób w średnim wieku mogą z kolei być związane z występowaniem sporadycznych postaci otępienia 20 lat później.<sup>43</sup> Młodzi dorośli są podatni, podobnie jak osoby w podeszłym wieku, na zależne od zwiększonego ciśnienia tętniczego zaburzenia dotyczące przynajmniej jednej domeny funkcji poznawczych.<sup>44</sup> Dostępne badania<sup>45-48</sup> przyniosły sprzeczne wyniki odnośnie roli leczenia hipotensyjnego w profilaktyce otępienia. Na przykład na podstawie wyników badania Systolic Hypertension in Europe<sup>49</sup> sugerowano, że wśród pacjentów leczonych lekami hipotensyjnymi występowanie otępienia mieszanego jest mniejsze o 53%, a choroby Alzheimera o 60%. W badaniu Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study,<sup>50</sup> poświęconym zapobieganiu powtórному udarowi za pomocą terapii lekami hipotensyjnymi, stwierdzono 34% zmniejszenie łącznego występowania zaburzeń poznawczych i otępienia. Z drugiej strony, wyniki badania Hypertension in the Very Elderly<sup>51</sup> w części dotyczącej zaburzeń poznawczych nie wykazały istotnych różnic między grupami aktywnie leczoną i placebo. Obie grupy nie różniły się istotnie pod względem rozwoju otępienia i zaburzeń poznawczych, a u pacjentów stwierdzano zarówno brak poprawy, jak i pogorszenia funkcji poznawczych. Rezultaty kolejnego badania<sup>52</sup> były również niejednoznaczne, ponieważ stwierdzono w nim, że nadciśnienie tętnicze jest związane z pogorszeniem funkcji wykonawczych, ale nie zdolności językowych i pamięci.

### Hiperlipidemia

Metabolizm lipidów jest prawdopodobnie ważnym szlakiem w powstawaniu złożeń białka A $\beta$ , fosforylacji białek tau, zaburzeniach plastyczności synaptycznej i innych punktach końcowych związanych z neurodegeneracją.<sup>53-55</sup> Hipercholesterolemia może zwiększać ryzyko otępienia.<sup>33,56</sup> Niektóre badania epidemiologiczne potwierdziły związek między postępującymi zaburzeniami funkcji poznawczych lub sporadycznym otępieniem, wysoką podażą nasyconych kwasów tłuszczowych, kwasów tłuszczowych trans lub cholesterolu<sup>57,58</sup> a otępieniem naczyniowym.<sup>59-61</sup> Nie wszystkie badania potwierdziły ten związek.<sup>62-65</sup> W niektórych wykazano nawet zmniejszenie ryzyka otępienia przy większym stężeniu cholesterolu.<sup>66</sup> W niektórych badaniach obserwacyjnych wykazano, że wskaźnik masy ciała i stężenie cholesterolu mogą obniżyć się wraz z postępem otępienia, co ogranicza możliwość oceny wpływu hipercholesterolemii na ryzyko otępienia w późniejszych okresach życia.<sup>67</sup>

Obserwacje te były podstawą do zaprojektowania badań oceniających wpływ leczenia hipolipemizującego – w szczególności z zastosowaniem statyn – na ryzyko otępienia. Ich wyniki nie były jednak jednoznaczne. Leczenie statynami zwiększonego stężenia cholesterolu hamuje postęp miażdżycy dużych naczyń i jej konsekwencje. Ponadto może wywierać szereg działań metabolicznych w mózgu, które z kolei mogą odgrywać rolę w patogenezie choroby Alzheimera.<sup>68</sup> Niektóre badania epidemiologiczne<sup>69</sup> pokazały ujemny związek między stosowaniem statyn a ryzykiem choroby Alzheimera, sugerując jednocześnie wiele możliwych mechanizmów związanych z tym działaniem.

Badania retrospektywne również sugerują, że statyny mogą zapobiegać rozwojowi otępienia.<sup>70,71</sup> Ich potencjalne działanie może być bezpośrednio związane z metabolizmem amyloidu i cholesterolu w mózgu,<sup>72</sup> lub wynikać z redukcji ryzyka udaru. Wiadomo bowiem, że nawet niewielkie uszkodzenia naczyniopochodne mózgu nasilają objawy choroby Alzheimera.<sup>73</sup>

Skuteczność statyn w zmniejszaniu zapadalności na otępienie, nasilenia zależnego od wieku pogorszenia sprawności intelektualnej oraz zmian neuropatologicznych w chorobie Alzheimera, była co prawda stwierdzana w niektórych badaniach,<sup>74,75</sup> jednak nie we wszystkich.<sup>76</sup> W dwóch dużych randomizowanych badaniach kontrolowanych<sup>75,77</sup> nie wykazano, by stosowanie inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A, czyli statyn, zmniejszało występowanie otępienia. Metaanaliza bazy Cochrane<sup>77</sup> zakończyła się konkluzją, że jak dotąd nie uodowodniono związku między stosowaniem statyn a otępieniem. Chociaż obecnie można

znaleźć nieodparte przesłanki przemawiające za potrzebą leczenia hiperlipidemii, nie ma pewnych dowodów na to, by leczenie hiperlipidemii zmniejszało ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera.<sup>78</sup>

### Cukrzyca

Badania<sup>33,79-85</sup> z udziałem różnych populacji jednoznacznie sugerują związek między cukrzycą a zaburzeniami poznawczymi i otępieniem. Cukrzyca jest związana z 50 do 100% wzrostem ryzyka choroby Alzheimera i otępienia w ogóle, jak również 100 do 150% wzrostem ryzyka otępienia naczyniopochodnego.<sup>81</sup> Związek między cukrzycą i otępieniem typu alzheimerowskiego pozostaje kontrowersyjny.<sup>86</sup> Mechanizm, w jakim cukrzyca może zwiększać ryzyko otępienia jest niepewny. Nie wydaje się by mógł być związany wyłącznie z chorobą naczyń.<sup>87</sup> Insulinooporność występuje u większości chorych na cukrzycę i jest związana z kompensacyjną hiperinsulinemią. Badanie Honolulu-Asia Ageing wykazało, że wpływ wysokiego stężenia insuliny na ryzyko otępienia jest niezależny od cukrzycy i stężenia glukozy we krwi. Wysokie obwodowe stężenie insuliny jest związane ze zmniejszeniem atrofii mózgu i zaburzeń poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera we wczesnym stadium, co sugeruje związek między szlakami metabolicznymi mediowanymi przez insulinę a patogenezą choroby Alzheimera.<sup>89</sup> Badany jest możliwy związek między insuliną, a metabolizmem A $\beta$ .<sup>81,90,93</sup>

Nie jest pewne, czy leczenie cukrzycy zmniejsza ryzyko otępienia. Duże stężenie glukozy po głównym posiłku było związane z większymi zaburzeniami funkcji poznawczych.<sup>94</sup> Odnotowano odwrotną korelację między niektórymi domenami poznawczymi a stężeniem hemoglobiny A<sub>1c</sub>, co sugeruje, że gorsza kontrola glikemii może być związana z większymi zaburzeniami poznawczymi.<sup>95</sup> Chociaż wśród pacjentów leczonych insuliną stwierdza się najwyższą zapadalność na zespoły otępienne.<sup>96</sup>

### Palenie tytoniu

Dym papierosowy zawiera wiele substancji toksycznych, które mogą bezpośrednio wpływać na czynność i integralność neuronów. W dłuższej perspektywie może się to przekładać na funkcje neuronów i ich przeżywalność.<sup>97</sup> Ostra reakcja na nikotynę jest związana ze wzrostem przepływu krwi i nasileniem metabolizmu w niektórych rejonach mózgu.<sup>98,99</sup> Z kolei przewlekłe palenie tytoniu jest związane z redukcją mózgowego przepływu krwi<sup>100</sup> oraz przyspieszeniem powstawania zmian zanikowych mózgu i poszerzenia komór.<sup>101</sup>

Dane dotyczące wpływu palenia tytoniu na ryzyko otępienia są sprzeczne. Doniesie-

nia o związku między paleniem tytoniu i chorobą Alzheimera są dość niejednoznaczne.<sup>102-106</sup> Niektóre badania<sup>102,107,108</sup> sugerowały, że palenie tytoniu przez osoby w średnim i podeszłym wieku może prowadzić do otępienia.<sup>109,110</sup> W jednym z badań stwierdzono,<sup>111</sup> że u aktywnych palaczy tytoniu, ale nie u osób, które zaprzęstały palenia, ryzyko choroby Alzheimera jest zwiększone. Z kolei w innych badaniach<sup>112</sup> nie zaobserwowano takiego związku. Ponadto w jednym badaniu<sup>113</sup> sugerowano, że nikotyna może wywierać działanie protekcyjne w chorobie Alzheimera, polegające na hamowaniu powstawania blaszek starczych. Nawet jeśli palenie tytoniu cechuje się działaniem protekcyjnym w chorobie Alzheimera, jest ono częściowo lub zupełnie znoszone przez zwiększone ryzyko raka płuc, przewlekłej choroby obturacyjnej płuc i otępienia naczyniopochodnego.<sup>114</sup>

Modyfikacja działania nikotyny, wynikająca z wpływu *ApoE-ε4* może tłumaczyć, przynajmniej częściowo, tak sprzeczne wyniki dotychczasowych badań. U nosicieli *ApoE-ε4* liczba receptorów nikotynowych jest mniejsza, zaś nikotyna może dodatkowo wpływać na zwiększenie ich gęstości lub wspomagać uwalnianie neuroprzekazników. Sugeruje to bezpośrednią biologiczną modyfikację efektu palenia tytoniu przez *ApoE-ε4*.<sup>115</sup> W dwóch populacyjnych badaniach kohortowych,<sup>116-118</sup> palenie tytoniu było związane zarówno z pogorszeniem pamięci, jak również z występowaniem choroby Alzheimera u osób bez allelu *ApoE-ε4*, ale nie u jego nosicieli.

### Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny składa się z zestawu naczyniowych czynników ryzyka, obejmującego otyłość, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność i dyslipidemię. W jednym badaniu<sup>119</sup> zapadalność na chorobę Alzheimera była istotnie większa u osób z zespołem metabolicznym. Związek ten pozostaje kontrowersyjny. W badaniu kliniczno-kontrolnym<sup>120</sup> zaobserwowano korelację między zespołem metabolicznym a chorobą Alzheimera (OR 3,2; 95% PU 1,2-8,4). W badaniu kohortowym,<sup>121</sup> zespół metaboliczny był jednak słabo skorelowany ze sporadycznym otępieniem naczyniowym, natomiast nie korelował z częstością choroby Alzheimera. W innym badaniu obserwacyjnym dotyczącym zespołu metabolicznego i zaburzeń poznawczych u osób w podeszłym wieku wykazano zarówno brak związku, jak i pogorszenie funkcjonowania poznawczego, tylko u badanych cechujących się zwiększonym stężeniem markerów zapalnych, jak białko CRP i interleukina-6.<sup>122</sup>

### Dieta

Jako potencjalne modyfikowalne czynniki ryzyka otępienia oceniano także składniki diety. Co prawda wykazano możliwy związek

między pewnymi zwyczajami dietetycznymi, a ryzykiem choroby Alzheimera oraz innymi otępieniami, jednak nie ustalono wiążących rekomendacji. W tabeli 2 wymieniono składniki pokarmowe, które potencjalnie mogą wspomagać prewencję choroby Alzheimera.

### Witaminy o właściwościach przeciwutleniających

W mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdza się uszkodzenia, które zwykle są związane z ekspozycją na wolne rodniki, jak również zwiększone stężenie endogennych przeciwutleniaczy. W badaniach *in vitro* na skrawkach mózgow pacjentów z chorobą Alzheimera, egzogenne przeciwutleniacze zmniejszały toksyczność Aβ.<sup>123,124</sup> Wzbudziło to zainteresowanie nad rolą przeciwutleniaczy (np. witaminy E, β-karotenu, flawonoidów i witaminy C) w zapobieganiu chorobie Alzheimera. Badanie kliniczno-kontrolne<sup>125</sup> w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera wykazało, że stężenie β-karotenu i witaminy A jest u nich mniejsze niż w grupie kontrolnej, natomiast stężenie α-karotenu nie różni się istotnie.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu<sup>126</sup> wykazało, że duże dawki α-tokoferolu (witamina E, 2000 IU/24 h) lub selegiliny spowalniają progresję choroby. W niektórych badaniach<sup>127,128</sup> donoszono, że większe spożycie przeciwutleniaczy koreluje z mniejszym ryzykiem choroby Alzheimera, cechowały się one jednak wieloma istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.<sup>129</sup> W innych badaniach<sup>130-132</sup> nie stwierdzono związku między podażą przeciwutleniaczy w diecie, a ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera lub zaburzeń poznawczych. Randomizowane badania kliniczne<sup>133</sup> nie potwierdziły również dodatniego wpływu witaminy E na funkcje poznawcze. Stwierdzono ponadto, że dawki witaminy E przekraczające 400 IU/24 h mogą ujemnie wpływać na układ krążenia i zwiększać śmiertelność.<sup>134</sup>

Są różne wyjaśnienia braku poprawy funkcji poznawczych po stosowaniu suplementacji witaminy E. Suplementy witaminy E zawierają zwykle tylko α-tokoferol – najsilniejszy przeciwutleniacz, chociaż γ-tokoferol, najbardziej rozpowszechniona postać w diecie Amerykanów, ma również właściwości przeciwzapalne.<sup>135</sup> Łączne przyjmowanie ośmiu różnych form tokoferolu redukuje stres oksydacyjny i stan zapalny w większym stopniu niż sam α-tokoferol.<sup>136</sup>

Brak dobrej jakości dowodów na poparcie ewentualnych korzyści pod względem funkcji intelektualnych lub zmniejszenia zapadalności na chorobę Alzheimera, a spożyciem witaminy E oraz jej potencjalnie negatywny wpływ na układ krążenia, doprowadziły do natychmiastowego przerwania stosowania dużych dawek witaminy E u starszych pacjentów w profilaktyce pierwotnej lub wtórnej choroby Alzheimera. Chociaż ryzyko związane z przyjmowaniem dużych dawek witaminy C jest mniejsze niż w przypadku witaminy E, brak jednoznacznych danych na temat jej skuteczności w zapobieganiu lub leczeniu choroby Alzheimera może zniechęcać do jej rutynowego stosowania w tym celu.<sup>137,138</sup>

Należy odnotować potencjalną rolę preparatów typu kurkuminy zawartej w curry, w chorobie Alzheimera. Kurkumina jest obiecującym związkiem w leczeniu lub zapobieganiu chorobie Alzheimera.<sup>139-142</sup>

### Homocysteina, witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwas foliowy

Są dowody na to, że zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu lub małe stężenie kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> może być związane z zaburzeniami poznawczymi i ryzykiem otępienia. Nie potwierdzono jednak, że stosowanie witamin może zapobiegać otępieniu.

Homocysteina jest uważana za czynnik ryzyka udaru i chorób serca, może potencjalnie odgrywać rolę w otępieniu naczyniowym poprzez związek z chorobami dużych<sup>143</sup> i małych naczyń.<sup>144</sup> Ponadto homocysteina może być przyczyną zaburzeń poznawczych i otępienia przez swoje bezpośrednie działanie

**TABELA 2**  
Czynniki potencjalnie pomocne w prewencji choroby Alzheimera

Przeciwutleniacze
Leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi
Ryby i omega-3 kwasy tłuszczowe
Dieta śródziemnomorska
Warzywa i owoce
Homocysteina, witamina B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> i kwas foliowy
Używanie alkoholu
Kofeina
Leczenie hormonalne

Bassil N, Grossberg GT. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 6. 2009.

neurotoksyczne.<sup>145-147</sup> Dane na temat wpływu homocysteiny, jako niezależnego czynnika ryzyka otępienia i zaburzeń funkcji poznawczych są sprzeczne.<sup>148-151</sup>

Związek między chorobą Alzheimera i zwiększonym stężeniem homocysteiny wykazano w badaniach kliniczno-kontrolnych.<sup>152,153</sup> Podobnie wyniki wielu badań przekrojowych również sugerowały związek między małym stężeniem kwasu foliowego i hiperhomocysteinemią, a otępieniem lub zaburzeniami poznawczymi.<sup>154-156</sup> Dokładny związek przyczynowo-skutkowy nie został jednak ustalony. Ponadto w populacjach osób w podeszłym wieku bez objawów otępiennych, stężenie homocysteiny w osoczu było odwrotnie skorelowane z gorszym wykonywaniem zadań testowych, a związek ten był najwyraźniejszy w przypadku oceny prędkości wykonywania zadań psychomotorycznych.<sup>151,157,158</sup>

Wyniki badań obserwacyjnych oceniających związek między hiperhomocysteinemią i ryzykiem choroby Alzheimera są niejednoznaczne. W niektórych prospektywnych badaniach kohortowych<sup>159,160</sup> zaobserwowano silny związek przyczynowo-skutkowy (np. w badaniu Framingham<sup>159</sup>), natomiast w innych (np. Washington Heights-Inwood Columbia Ageing Project<sup>161</sup>) nie wykazano żadnej zależności.

Zatem nie ma jak dotąd jednoznacznych danych, że stosowanie terapii zmniejszającej stężenie homocysteiny przez suplementację kwasu foliowego lub innych witamin grupy B, poprawia stan funkcji poznawczych lub zapobiega narastaniu ich zaburzeń. W jednym z badań<sup>162</sup> po 2 latach nie wykazano korzyści ze stosowania terapii obniżającej stężenie homocysteiny. W innym<sup>163</sup> stwierdzono z kolei, że stosowanie suplementacji kwasu foliowego może być potencjalnie korzystne.

### **Ryby i omega-3 kwasy tłuszczowe**

W licznych badaniach<sup>58,128,132,148</sup> donoszono, że zwiększone spożycie tłuszczów ogółem, jak również wysokie spożycie tłuszczów nasyconych i cholesterolu powoduje wzrost ryzyka otępienia. W badaniach epidemiologicznych,<sup>164</sup> obniżone stężenie omega-3 kwasów tłuszczowych było związane z większym ryzykiem otępienia. W tym kontekście obserwowano korzyści wynikające z większego spożycia ryb,<sup>165-167</sup> jednak również z pewnymi wyjątkami.<sup>62</sup>

Zainteresowanie budzą swoiste kwasy omega-3, szczególnie kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokosaheksaenowy (DHA). Niektóre badania kliniczno-kontrolne<sup>168,169</sup> wykazały mniejsze stężenie kwasów omega-3 w osoczu i tkankach mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu Framingham,<sup>170</sup> u osób z wyjściowym stężeniem DHA znajdującym się w górnym kwartylu, rzadziej

w ciągu dziewięcioletniego okresu obserwacji rozwijało się otępienie. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, typu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) pochodzące prawie wyłącznie z ryb, oraz ich prekursor kwas  $\alpha$ -linolenowy pochodzący z olejów roślinnych i orzechów, cechują się właściwościami przeciwagregacyjnymi, przeciwzakrzepowymi i przeciwzapalnymi. Wiele badań wykazało, że dieta bogata w omega-3 kwasy tłuszczowe wpływa dodatnio na pobudliwość błon neuronalnych, zwiększa zdolność neuroprzeżywalności<sup>28</sup> i zmniejsza uszkodzenie oksydacyjne.<sup>171</sup>

Zatem większe spożycie ryb i omega-3 kwasów wielonienasyconych, w szczególności EPA i DHA, może odgrywać rolę ochronną przed związanymi z wiekiem zaburzeniami poznawczymi. Jeden posiłek rybny w tygodniu był związany z 60% redukcją ryzyka rozwoju choroby Alzheimera zarówno w badaniu Rotterdam, jak i Chicago.<sup>62</sup> W badaniu Chicago oceniano także ryzyko choroby w zależności od spożycia omega-3. kwasów tłuszczowych. Większe całkowite spożycie omega-3 kwasów tłuszczowych było istotnie związane z mniejszym ryzykiem choroby Alzheimera. W badaniu Rotterdam nie stwierdzono natomiast związku między całkowitym spożyciem omega-3 kwasów tłuszczowych a ryzykiem choroby Alzheimera.<sup>135</sup>

Wyniki badań przekrojowych są niejednoznaczne, ponieważ pokazały, że wysokie spożycie PUFA omega-3 koreluje zarówno z mniej zaawansowanymi zaburzeniami poznawczymi,<sup>168,172</sup> jak i pozostaje bez wpływu na ich stan.<sup>57,173,174</sup> Badania długofalowe nad spożyciem ryb lub PUFA omega-3 oraz wykonywaniem zadań poznawczych również przyniosły sprzeczne wyniki. W niektórych<sup>62,164,165,175</sup> wysokie spożycie ryb lub PUFA omega-3 wykazywało protekcyjny wpływ, podczas gdy w innych nie wykazano takiego związku.<sup>58,172</sup> Większość badań<sup>176-178</sup> w których mierzono stężenie omega-3 PUFA we krwi, pokazała, że ich wysokie stężenia korelują z mniejszym ryzykiem zaburzeń poznawczych. U osób w podeszłym wieku z ustalonym rozpoznaniem otępienia przeprowadzono niewiele badań randomizowanych<sup>179</sup> z punktami końcowymi obejmującymi funkcje poznawcze.

Chociaż wymienione wcześniej badania dają nadzieję, że podaż ryb i omega-3 kwasów tłuszczowych w diecie może zapobiegać wystąpieniu choroby Alzheimera, należy przeprowadzić więcej badań w celu ustalenia związku przyczynowego. Przy braku dowodów z randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych nie można jednoznacznie zalecać większego spożycia owoców morza i kwasów omega-3 jako profilaktyki pierwotnej otępienia.

### **Dieta śródziemnomorska**

Wyniki przeprowadzonego ostatnio badania społecznego<sup>180</sup> obejmującego osoby bez otępienia, pokazały istotną statystycznie redukcję ryzyka choroby Alzheimera u osób stosujących tradycyjną dietę śródziemnomorską. Również badania obserwacyjne<sup>180-183</sup> sugerowały, że przyzwyczajenie do tradycyjnej diety śródziemnomorskiej, podobnie jak duże spożycie ryb, jest związane z mniejszym ryzykiem choroby Alzheimera. Przywiązanie do diety śródziemnomorskiej może wpływać nie tylko na ryzyko choroby Alzheimera, ale również na dalszy przebieg tej choroby zmniejszając śmiertelność w prawdopodobnie dawkoależny sposób.<sup>184</sup>

### **Owoce i warzywa**

Zarówno spożycie owoców, jak i warzyw jest związane z poprawą wykonywania zadań poznawczych przez osoby starsze.<sup>180,185</sup> Wysookie spożycie owoców i warzyw było związane ze zmniejszeniem ryzyka otępienia.<sup>177,186</sup> Jednak niektóre badania<sup>187,188</sup> wykazały, że z mniejszym nasileniem zaburzeń poznawczych koreluje jedynie wysokie spożycie warzyw, a nie owoców.

### **Alkohol**

Dane dotyczące używania alkoholu i funkcji poznawczych osób w podeszłym wieku są istotnie i niejednoznaczne.<sup>189-191</sup> Związek między używaniem alkoholu i otępieniem jest złożony, zależny od dawki i rodzaju alkoholu. Badania epidemiologiczne<sup>192,193</sup> pokazały że używanie alkoholu ma wpływ na ryzyko otępienia.

Wykazano, że związek między używaniem alkoholu a zaburzeniami poznawczymi ma charakter krzywej U.<sup>194,195</sup> Dowody z badań epidemiologicznych wskazują, że umiarkowane spożycie wina (250-500 ml/24 h) koreluje z mniejszym ryzykiem wystąpienia wszystkich rodzajów otępienia i choroby Alzheimera, w porównaniu z większym i mniejszym spożyciem.<sup>196</sup> Stosowanie większych dawek alkoholu, zwykle związana z klinicznym problemem picia i alkoholizmem, może być przyczyną otępienia. Umiarkowane spożycie może działać protekcyjnie,<sup>128,197,198</sup> i jest związane z około 50% zmniejszeniem ryzyka dla prawdopodobnego otępienia i łagodnych zaburzeń poznawczych łącznie.<sup>199</sup>

Niektóre badania<sup>193</sup> pokazały, że tylko picie wina, a nie innych rodzajów alkoholu, zmniejsza ryzyko otępienia. Przeprowadzone ostatnie randomizowane i kontrolowane badanie kliniczne<sup>200</sup> pokazało, że spożycie niskich i umiarkowanych dawek alkoholu może opóźnić zależne od wieku zaburzenia poznawcze u starszych kobiet (co oznacza również wolniejsze pogarszanie się ogólnego funkcjonowania poznawczego), jednak te korzyści nie są aż tak wyraźne w przypadku star-

szych mężczyzn. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że związane z alkoholem zaburzenia poznawcze mogą być także zależne od wpływu innych czynników jak palenie, niedobory witamin i antyoksydantów w diecie lub przebytych urazów głowy.

Również obecność allelu *ApoE-ε4* może modyfikować wpływ alkoholu na rozwój otępienia, chociaż dowody są sprzeczne. W jednym z badań stwierdzono, że ryzyko otępienia zależy od większego spożycia alkoholu tylko u nosicieli allelu *ApoE-ε4*.<sup>201</sup> Zaś w innym badaniu stwierdzono, że u starszych kobiet ryzyko zaburzeń poznawczych nie jest związane z interakcjami między alkoholem i genotypem ApoE.<sup>202</sup>

Przy braku dowodów z randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych nie można ustalić pewnych rekomendacji dla spożycia alkoholu w celu zmniejszenia ryzyka choroby Alzheimera; ani rekomendować osobom niepijącym rozpoczęcie picia.

## Podsumowanie

Otępienie jest wynikiem procesów patologicznych z których przynajmniej niektórym można zapobiec lub je modyfikować. Rośnie liczba danych wskazujących na udział chorób naczyniowych w patogenezie choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. Nie ma wystarczających dowodów by opowiadać się za lub przeciw leczeniu nadciśnienia skurczowego, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii i hiperhomocysteinemii w celu redukcji wyłączone ryzyka otępienia. Podatność genetyczna związana z ApoE-ε4 modyfikuje wpływ wielu czynników ryzyka. Charakterystyka genetyczna może zwiększać znaczenie czynników środowiskowych. Chociaż brak wystarczających dowodów, by opracować stanowcze rekomendacje dotyczące prewencji pierwotnej otępienia, lekarze mogą zalecać działania, które ich zdaniem ograniczają wpływ możliwych czynników ryzyka choroby Alzheimera, jak obniżenie poziomu cholesterolu i homocysteiny, obniżenie wysokich wartości ciśnienia tętniczego i kontrola cukrzycy.

W pierwszej części tego artykułu podsumowano dane związane z niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka choroby Alzheimera, a następnie skoncentrowano się na dwóch najbardziej istotnych modyfikowalnych czynnikach ryzyka – sercowo-naczyniowych i dietetycznych. Druga część tego artykułu będzie poświęcona roli modyfikacji stylu życia w opóźnieniu wystąpienia objawów lub prewencji choroby Alzheimera. Zostanie w niej omówiona również rola ćwiczeń fizycznych i umysłowych oraz inne kwestie, takie jak przebyte urazy głowy, terapia hormonalna, depresja i ekspozycja na czynniki środowiskowe.

## Piśmiennictwo

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med*. 2003;138(5):400-410.
3. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham study. *Neurology*. 1993;43(3 pt 1):515-519.
4. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995;273(17):1354-1359.
5. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease. The Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology*. 2000;54(11):2072-2077.
6. Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*. 2000;55(2):198-204.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117.
8. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-551.
9. U. S. Preventive Services Task Force. 2003. Guide to Clinical Preventive Services, 3rd ed: Periodic Updates. Screening for Dementia, 2003. Recommendations and Rationale and Summary of the Evidence. Available at: [www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfde.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfde.htm). Accessed April 29, 2009.
10. Evans DA. The epidemiology of dementia and Alzheimer's disease: an evolving field. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(2):1482-1483.
11. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(3):728-733.
12. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, et al. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. *Neurology*. 2005;65(6):882-886.
13. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20 suppl 2:S13-S20.
14. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB. Familial patterns of risk in very-late-onset Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):190-197.
15. Bassett SS, Yousem DM, Cristinzio C, et al. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain*. 2006;129(pt 5):1229-1239.
16. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):664-670.
17. Sleegers K, Roks G, Theuns J, et al. Familial clustering and genetic risk for dementia in a genetically isolated Dutch population. *Brain*. 2004;127(pt7):1641-1649.
18. Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Severe dementia. Prevalence and clinical features in a biracial US population. *Arch Neurol*. 1985;42(8):740-743.
19. Hsiung GY, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis and management. *Alzheimers Dement*. 2007;3:418-427.
20. GeneTests. Available: [www.genetests.org](http://www.genetests.org). Accessed April 30, 2009.
21. Li H, Wetten S, Li L, et al. Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(1):45-53.
22. Horsburgh K, McCarron MO, White F, Nicoll JA. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):245-255.
23. Henderson AS, Eastel S, Jorm AF. Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet*. 1995;346(8987):1387-1390.
24. Graff-Radford NR, Green RC, Go RC, et al. Association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African American subjects. *Arch Neurol*. 2002;59(4):594-600.
25. Chang JB, Wang PN, Chen WT, et al. ApoE epsilon4 allele is associated with incidental hallucinations and delusions in patients with AD. *Neurology*. 2004;63(6):1105-1107.
26. Skoog I, Hesse C, Aevansson O, et al. A population study of apoE genotype at the age of 85: relation to dementia, cerebrovascular disease, and mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):37-43.
27. Slieter AJ, Cruts M, Hofman A, et al. The impact of APOE on myocardial infarction, stroke, and dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;62(7):1196-1198.
28. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. 1996;46(3):673-677.
29. Tiraboschi P, Hansen LA, Masliah E, et al. Impact of APOE genotype on neuropathologic and neurochemical markers of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62(11):1977-1983.
30. Myers A, Wavrant De-Vrieze F, Holmans P, et al. Full genome screen for Alzheimer disease: stage II analysis. *Am J Med Genet*. 2002;114(2):235-244.
31. Blacker D, Bertram L, Saunders AJ, et al. Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet*. 2003;12(1):23-32.
32. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol and misfolded proteins. *Lancet*. 2004;363(9415):1139-1146.
33. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-281.
34. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780-786.
35. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353-364.
36. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure. A longitudinal study in the elderly. *Neurology*. 1999;53(9):1948-1952.
37. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study on blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347(9009):1141-1145.
38. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neuro Res*. 2006;28(6):605-611.
39. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project. A 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003;60(2):223-228.
40. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61(12):1667-1672.
41. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281(5):438-445.
42. den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology*. 2005;64(2):263-267.
43. Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006;37(1):33-37.
44. Staessen JA, Birkenhager WH. Cognitive impairment and blood pressure: quo usque tandem abutere patientia nostra? *Hypertension*. 2004;44(5):612-613.
45. Birkenhager WH, Forette F, Seux ML, Wang JG, Staessen JA. Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):152-156.
46. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004034.

47. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312(7034): 801-805.
48. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer's disease. The Cache county study. *Arch Neurol*. 2006;63(5):686-692.
49. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046-2052. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2003;163(2):241.
50. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069-1075.
51. Peters R, Beckett N, Forette F. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG). *Lancet*. 2008;7(8):683-689.
52. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1734-1740.
53. de la Torre JC. Alzheimer's disease: how does it start? *J Alzheimers Dis*. 2002;4(6):497-512.
54. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res*. 2003;72(2):141-146.
55. Michikawa M. The role of cholesterol in pathogenesis of Alzheimer's disease: dual metabolic interaction between amyloid beta-protein and cholesterol. *Mol Neurobiol*. 2003;27(1):1-12.
56. Solomon A, Käreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007;68(10):751-756.
57. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology*. 2004;62(2):275-280.
58. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia. Does fat matter?: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2002;59(12):1915-1921.
59. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA*. 1999;282(3):254-259.
60. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2004;61(5):705-714.
61. Dufouil C, Richard F, Fievet N, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology*. 2005;64(9):1531-1538.
62. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(7):940-946.
63. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1053-1057.
64. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology*. 2005;64(8):1378-1383.
65. Li G, Shofar JB, Kukull WA, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology*. 2005;65(7):1045-1050.
66. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005;64(10):1689-1695.
67. Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2007;64(1):103-107.
68. Kirsch C, Eckert GP, Mueller WE. Statin effects on cholesterol microdomains in brain plasma membranes. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(5):843-856.
69. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(3):131-136.
70. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000;356(9242):1627-1631. Erratum in: *Lancet*. 2001;357(9255):562.
71. Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(11):1852-1856.
72. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5856-5861.
73. Cramer C, Haan MN, Galea S, Langa KM, Kalbfleisch JD. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology*. 2008;71(5):344-350.
74. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1047-1051.
75. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
76. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2005;65(9):1388-1394.
77. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003160.
78. Essink-Bot ML, Pereria J, Packer C, Schwarzwinger M, Burstrom K. Cross-national comparability of burden of disease estimates: the European Disability Weights Project. *Bull World Health Organ*. 2002;80(8):644-652.
79. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-666.
80. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE {epsilon}4: The Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2008;65(1):89-93.
81. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne G, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2006;5(2):113.
82. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-1262.
83. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(2):77-83.
84. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(3): 239-248.
85. Schnaider Beerli M, Goldbourt U, Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*. 2004;63:1902-1907.
86. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004;63(7):1181-1186.
87. Biessels GJ, De Leeuw FE, Lindeboom J, Barkhof F, Scheltens P. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):304-307.
88. Peila R, Rodriguez BL, White LR, Launer LJ. Fasting insulin and incident dementia in an elderly population of Japanese-American men. *Neurology*. 2004;63(2): 228-233.
89. Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, et al. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(11):1094-1104.
90. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):169-178.
91. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, et al. Insulin resistance in cognitive impairment: the InCHIANTI study. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1067-1072.
92. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006;27(2):190-198.
93. Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, et al. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and {beta}-amyloid in normal adults. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1539-1544.
94. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasmagluco excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67(2):235-240.
95. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1794-1799.
96. Ott A, Stolk RF, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-1942.
97. Laugesen M, Fowles J. Scope for regulation of cigarette smoke toxicity according to brand differences in published toxicant emissions. *N Z Med J*. 2005;118:U1401.
98. Domino EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK. Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(2): 319-327.
99. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, et al. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience*. 2000;101(2):277-282.
100. Brody AL. Functional brain imaging of tobacco use and dependence. *J Psychiatr Res*. 2006;40(5):404-418.
101. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000;21(2):161-169.
102. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*. 2002;97(1):15-28.
103. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ*. 2000;320(7242):1097-1102.
104. Hillier V, Salib E. A case-control study of smoking and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(3):295-300.
105. Tyas SL, Koval JJ, Pederson LL. Does an interaction between smoking and drinking influence the risk of Alzheimer's disease? Results from three Canadian data sets. *Stat Med*. 2000;19(11-12):1685-1696.
106. Tyas SL, Pederson LL, Koval JJ. Is smoking associated with the risk of developing Alzheimer's disease? Results from three Canadian data sets. *Ann Epidemiol*. 2000;10(7):409-416.
107. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Keefe R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-378.
108. Almeida OP, Hulse G, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from case-control and cohort studies. *Addiction*. 2002;97(1):15-28.
109. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol*. 1993;3(4):417-424.
110. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-260.
111. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*. 1999;52(1):78-84.
112. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):410-414.

113. Ulrich J, Johannson-Locher G, Seiler WO, Stähelin HB. Does smoking protect from Alzheimer's disease? Alzheimer-type changes in 301 unselected brains from patients with known smoking history. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1997;94(5):450-454.
114. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust NZ J Public Health*. 1998;22(5):621-623.
115. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(26):12260-12264.
116. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Mayeux R. Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology*. 2005;65(6):870-875.
117. Reitz C den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MM. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2007;69(10):998-1005.
118. Ott A, Slooter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998;351(9119):1840-1843.
119. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*. 2006; 67(5):843-847.
120. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2007; 64(1):93-96.
121. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(10): 2255-2260.
122. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-2242.
123. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):621S-629S.
124. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):630S-636S.
125. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Bustos F, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 1999;6(4):495-497.
126. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative study. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1216-1222.
127. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002;287(24):3230-3237.
128. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287(24):3223-3229.
129. Foley DJ, White LR. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease: food for thought. *JAMA*. 2002;287(24):3261-3263.
130. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*. 2004;61(1):82-88.
131. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS;Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2004;63(9):1705-1707.
132. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2003;60(2):203-208.
133. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352(23): 2379-2388.
134. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142(1):37-46.
135. Jiang Q, Ames BN. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *EASEB J*. 2003;17(8):816-822.
136. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):700-706.
137. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16): 1349-1356.
138. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(12):2073-2080.
139. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(2):131-136.
140. Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*. *J Biol Chem*. 2005;280(7):5892-5901.
141. Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro*. *J Neurosci Res*. 2004;75(6): 742-750.
142. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 326(1):196-208.
143. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and

- extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population. *J Nutr*. 1996;126(4 suppl):1258S-1265S.
144. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*. 2004;127(pt 1):212-219.
145. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ*. 2004;171(8):897-904.
146. Lipton Sa, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11):5923-5928.
147. Krugman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2002;22(5):1752-1762.
148. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):283-289.
149. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, et al. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology*. 2005;65(9):1402-1408.
150. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med*. 2005;118(2):161-167.
151. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):668-673.
152. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1449-1455.
153. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(4):235-239.
154. Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1227-1232.
155. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(1):12-20.
156. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):114-122.
157. Prins ND, den Heijer T, Hofman A, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2002;59(9):1375-1380.
158. Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(3):306-314.
159. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346(7):476-483.
160. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):636-643.
161. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62(11):1972-1976.
162. Durga J, van Bortel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9557):208-216.
163. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med*. 2006;354(26):2764-2772.
164. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 1997;42(5):776-782.
165. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*. 2005;65(9):1409-1414.
166. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005;62(12):1849-1853.
167. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007;69(20):1921-1930.
168. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*. 2000;35(12):1305-1312.
169. Corrigan FM, Horrobin DF, Skinner ER, Besson JA, Cooper MB. Abnormal content of n-6 and n-3 long-chain unsaturated fatty acids in the phosphoglycerides and cholesterol esters of parahippocampal cortex from Alzheimer's disease patients and its relationship to acetyl CoA content. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998;30(2):197-207.
170. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med*. 2006;119(9):75-79.
171. Kubo K, Saito M, Tadokoro T, Maekawa A. Dietary docosahexaenoic acid dose does not promote lipid peroxidation in rat tissue to the extent expected from peroxidizability index of the lipids. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1998;62(9):1698-1706.
172. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997;145(1):33-41.
173. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1142-1147.
174. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, Dewailly E, Holub BJ. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2003;5(4):315-322.
175. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002;325(7370):932-933.
176. Heude B, Ducimetiere P, Berr C; EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes: the EVA Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):803-808.
177. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1545-1550.
178. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(4):1103-1111.
179. Terano T, Fujishiro S, Ban T, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids*. 1999;34(suppl):S345-S346.
180. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):912-921.
181. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1709-1717.
182. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2599-2608.
183. Solfrizzi V, Capurso C, Panza F. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and risk of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;60(5):620.
184. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*. 2007;69(11):1084-1093.
185. Lee L, Kang SA, Lee HO, et al. Relationships between dietary intake and cognitive function level in Korean elderly people. *Public Health*. 2001;115(2):133-138.
186. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006;67(8):1370-1376.
187. Kang JH, Ascherio A, Grodstein F. Fruit and vegetable consumption and cognitive decline in aging women. *Ann Neurol*. 2005;57(5):713-720.
188. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(4):803-809.
189. Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function: a longitudinal study in a defined community of older persons. *Am J Epidemiol*. 1993;137(8):881-891.
190. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*. 2002;156(5):445-453.
191. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med*. 2005;352(3):245-253.
192. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002;359(9303):281-286.
193. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M; Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology*. 2002;59(9):1313-1319.
194. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*. 1997;153(3):185-192.
195. Anttila T, Helkala EL, Viitonen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*. 2004;329(7465):539.
196. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(3):150-154.
197. Huang W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):959-964.
198. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003;289(11):1405-1413.
199. Espeland MA, Gu L, Masaki KH, et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(3):228-238.
200. Stott DJ, Falconer A, Kerr GD, Murray HM. Does low to moderate alcohol intake protect against cognitive decline in older people? *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2217-2224.
201. Anttila T, Helkala EL, Viitonen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*. 2004;329(7465):539.
202. Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, et al. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med*. 2005;352(3):245-253.