



FRAGILITÀ E CERVELLO

Prevenzione della demenza: mito o realtà?

Prevention of dementia: facts or fiction?

A. CAPURSO^{*}, V. SOLFRIZZI^{*}, A. D'INTRONO^{*}, A.M. COLACICCO^{*}, C. CAPURSO^{**}, G. PISTOIA^{*}, A. GADALETA^{*}, R. MENGA^{*}, A. SANTAMATO^{***}, A. PILOTTO^{****}, D. SERIPA^{*****}, F. PANZA^{*}

^{*} Cattedra di Geriatria, Centro per lo Studio dell'Invecchiamento Cerebrale, Memory Unit, Università di Bari; ^{**} Cattedra di Geriatria, Università di Foggia; ^{***} Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitazione, Università di Foggia; ^{****} Dipartimento di Geriatria, Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG); ^{*****} Laboratorio di Geriatria e Gerontologia, Dipartimento di Ricerca, Casa Sollievo dalla Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Cognitive decline and dementia have a deep impact on the health state and quality of life of older subjects and their caregivers. Since the therapeutic options currently available have demonstrated limited efficacy, the search for preventive strategies for cognitive decline and dementia are mandatory. A possible role of lifestyle-related factors was recently proposed for age-related changes of cognitive function, predementia syndrome and the cognitive decline of degenerative (Alzheimer's Disease, AD) or vascular origin. At present, cumulative evidence suggested that vascular risk factors may be important in the development of Mild Cognitive Impairment (MCI), dementia, and AD. Moderate alcohol drinking has been proposed as a protective factor against MCI and dementia in several longitudinal studies, but contrasting findings also exist. The Mediterranean diet could be therefore an interesting model to further study the association between dietary patterns and cognitive functioning, given the suggested role of many components of this diet (monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, and red wine) in contrasting cognitive impairment and dementia. The association between low education and predementia and dementia syndromes is supported by the majority of studies, but very few studies have investigated whether this association may be attributed with lifestyle factors that covary with education. At present, in older subjects, healthy diets, antioxidant supplements, and the prevention of nutritional deficiencies could be considered the first line of defense against the development and progression of predementia and dementia syndromes. However, in most cases, these were only observational studies, and results are awaited from large multicenter randomized clinical trials in older persons.

Key words: Dementia • Mild cognitive impairment • Monounsaturated fatty acids • Polyunsaturated fatty acids • Diet • Alcohol • Alzheimer's disease • Vascular dementia

Introduzione

Con l'invecchiamento si riduce la velocità di processazione delle informazioni e appaiono evidenti altri deficit in funzioni cognitive mediate dalla corteccia prefrontale, quali la *working memory*, la capacità di giudizio e pianificazione e il *problem solving* mentre altre funzioni cognitive o di controllo quali la memoria semantica o l'intelligenza fluida sembrano rimanere relativamente inalterate. Un modesto declino della memoria, in particolare della parte di decodificazione delle informazioni (*encoding*), accompagna tipicamente il "normale invecchiamento cognitivo"¹. Tuttavia i confini del normale invecchiamento cognitivo sono indefiniti e i quadri clinici delle sindromi predemenziali e della demenza sono al momento in fase di definizione. La demenza è una sindrome definita da deficit della memoria e delle altre funzioni cognitive abbastanza severi da causare un declino significativo rispetto a un precedente livello funzionale

sociale e occupazionale ². Si stima che la demenza colpisca approssimativamente il 6% della popolazione di età superiore ai 65 anni e che la prevalenza si incrementi esponenzialmente con l'età fino al 40-70% nei soggetti con età superiore ai 95 anni ³. Nei paesi occidentali, le più comuni forme di demenza sono la malattia di Alzheimer (*Alzheimer's Disease* [AD]) e la demenza vascolare (*Vascular Dementia* [VaD]), con frequenza rispettivamente del 70% e del 15% di tutte le demenze ⁴. Quindi la AD è la demenza più comune ed è il disturbo neurodegenerativo primario più comune negli anziani che comporta gradualmente una completa dipendenza psicologica e fisica, fino alla morte entro una o due decadi. È caratterizzata da un aberrante metabolismo proteico e dalla presenza di *clusters* proteici intraneuronali composti da filamenti appaiati a doppia elica di proteina tau iperfosforilata (grovigli neurofibrillari [NFT]) e aggregati proteici extracellulari (placche senili [SP]). Le SP sono il risultato dell'alterato metabolismo della proteina precursore della β -amiloide (β -Protein Precursor [A β PP]) da parte di alcuni enzimi, β e γ secretasi, che porta alla formazione di una forma tossica del peptide della β -amiloide (A β) che si aggrega dando inizio a una cascata di eventi patogenici che si autosostengono e portano infine alla degenerazione neuronale delle sindrome dementigene. In accordo con "l'ipotesi della cascata amiloide" ⁵, lo sviluppo delle SP si pensa che possa precedere e quindi causare la formazione dei NFT.

In questa *review* utilizzeremo il termine di "sindrome predemenziale" per identificare tutte le condizioni con deficit cognitivo correlato all'età riportate in letteratura, includendo uno stadio lieve di deterioramento cognitivo basato su un modello di normalità e sulle condizioni patologiche predittive di declino cognitivo o sui primi stadi di demenza ⁶⁻⁸. Tali sindromi predemenziali sono state definite per l'AD e per la VaD, ma non sono state ancora ben definite per le altre forme di demenza. Lo scopo questa *review* è quello di esaminare il possibile ruolo dei fattori correlati allo stile di vita nelle alterazioni età-correlate delle funzioni cognitive e del declino cognitivo di origine neurodegenerativa e vascolare. Particolare attenzione sarà data al possibile ruolo della dieta e del consumo di alcol nelle sindromi predemenziali e nella demenza.

Fattori correlati allo stile di vita nelle sindromi predemenziali e nella demenza

I confini del declino cognitivo età-correlato (*Age-Related Cognitive Decline*, ARCD) non sono al momento noti e i fattori che influenzano le sindromi predemenziali e la demenza e in particolare il ruolo dei fattori ambientali e delle abitudini di vita sono stati ad oggi poco studiati. Infatti le relazioni tra macronutrienti, micronutrienti e le sindromi predemenziali, la VaD e l'AD sono poco chiari. Considerando che al momento non ci sono dei trattamenti efficaci per il trattamento di questo tipo di patologie, la loro prevenzione potrebbe essere di cruciale importanza. In particolare i trattamenti farmacologici per il *Mild Co-*

gnitive Impairment (MCI) potrebbero essere considerati efficaci se in grado di prevenire la progressione del deficit funzionale e cognitivo e lo sviluppo di demenza. Tuttavia allo stato attuale non esiste un trattamento efficace e i trial clinici randomizzati con inibitori della colinesterasi (ChEIs), farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAIDs) e vitamina E hanno fallito nel prevenire nella progressione del MCI verso la demenza ⁹. Considerata la mancanza di un efficace terapia farmacologica, i cambiamenti dello stile di vita potrebbero rappresentare una valida opzione al trattamento delle sindromi predemenziali.

Evidenze derivate da studi *population-based* longitudinali hanno suggerito che l'esercizio moderato e l'attività fisica sono associate a un rischio più basso di demenza ⁹⁻¹⁰. La correlazione tra scolarità e demenza è stata discussa più volte, studi clinici e *cross-sectional* hanno evidenziato che la prevalenza di demenza e di AD era aumentata in individui con bassa o senza scolarità ¹¹⁻¹³, con alcune eccezioni ¹⁴⁻¹⁵. Successivamente, diversi studi prospettici di coorte hanno mostrato che la bassa scolarità era associata a un aumento del rischio di AD ¹⁶⁻¹⁹, ma con alcuni risultati contrastanti ²⁰⁻²⁴. Oggetto di recente interesse sono stati i fattori di rischio vascolari ²⁵ e l'impatto della dieta, in particolare di quella Mediterranea ²⁶. Risultati dello studio ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) dimostrano che acidi grassi monoinsaturi (MUFA), polinsaturi (PUFA) e l'introito calorico totale erano significativamente correlati a migliori performance cognitive nei soggetti con ARCD seguiti per un follow-up di 8,5 anni ²⁷, confermando dati trasversali precedenti ²⁸⁻²⁹. Inoltre lo stesso studio *population-based* ha dimostrato che l'assunzione di acidi grassi non era associata con l'incidenza di MCI, nello specifico l'assunzione di elevati livelli di PUFA sembra proteggere dallo sviluppo di MCI ³⁰. Infine recenti trial clinici hanno mostrato l'effetto positivo dell'incremento dei n3-PUFA nell'AD moderato, che di solito rappresenta il MCI ³¹. Attualmente molti studi suggeriscono che un aumento di acidi grassi saturi (SFA) potrebbe avere effetti negativi sulle funzioni cognitive ³²⁻³³. Inoltre è stata osservata una chiara riduzione del rischio di declino cognitivo in una popolazione con elevata assunzione di PUFA e MUFA ³⁴⁻³⁵. In studi epidemiologici emerge che bassi livelli sierici di micronutrienti (vitamine B1, B2, B6, B12, C e folati) sono frequentemente descritti in popolazioni anziane e significativamente correlati con il declino cognitivo ³⁶⁻³⁷. Recentemente l'acido ascorbico si è dimostrato essere protettivo nei confronti del declino cognitivo in uno studio di coorte in cui è stata rilevata l'assunzione di vitamina C al *baseline* e le funzioni cognitive sono stata valutata 4 anni dopo ³⁸. Inoltre altre evidenze sostengono gli effetti sulla cognitivtà dell'apporto calorico o del livello sierico di folati e vitamine A, E, C, B12, e B6 ³⁹⁻⁴¹. In conclusione disturbi cognitivi possono derivare da un deficit severo di vitamine e in questi pazienti è stato osservato un miglioramento della cognitivtà dopo supplementazione di vitamine ⁴². Inoltre l'assunzione di elevate quantità di antiossidanti può avere un effetto protettivo sulle funzioni cognitive, ma un quesito fondamentale potrebbe essere se questo effetto possa essere ottenuto aumentando l'assunzione di frutta fresca e vegetali. Studi su animali sug-

geriscono che una dieta ad alto contenuto di cibi ricchi di antiossidanti, come spinaci, fragole, e mirtilli, ricchi cioè in antocianina e flavonoidi, può rallentare l'ARCD⁴³. Infine elevati livelli plasmatici di omocisteina possono essere attribuiti a un introito inadeguato di vitamina di B, e associati a *stroke* e trombosi⁴⁴. Infarti cerebrali silenti e *white matter lesions* sono associati a un maggiore rischio di *stroke* e demenza e studi epidemiologici hanno suggerito l'associazione tra iperomocisteinemia e la progressione di AD, confermata poi istologicamente^{45,46}. Quindi un aumentato livello plasmatico di omocisteina sembra essere un fattore di rischio importante e indipendente per lo sviluppo della AD, suggerendo che elevati livelli di omocisteinemia possano precedere l'insorgenza di demenza, non risultando correlati con demenza deficit nutrizionali e di vitamine⁴⁷. Recenti evidenze hanno suggerito che soggetti con bassi livelli sierici di folati hanno un rischio significativamente più alto di MCI e demenza, mentre l'iperomocisteinemia è correlata significativamente con l'AD, suggerendo come il deficit di folati possa precedere di fatto l'inizio dell'AD e di VaD⁴⁸. Il meccanismo sottostante è sconosciuto ma dati recenti indicano che l'alterato *one-carbon metabolism* derivante dalla carenza di acido folico e dagli alti livelli di omocisteina promuove il danno a livello di DNA e sensibilità i neuroni alla tossicità della A β ⁴⁹.

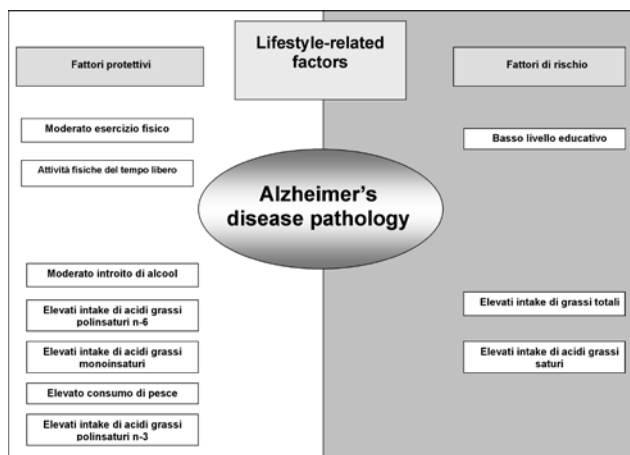
Intake di alcol nel declino cognitivo e nelle sindromi predemenziali

Molti studi hanno valutato il consumo di alcol e la cognitiv  nel soggetto anziano⁵⁰⁻⁶³, ma con risultati contrastanti. Tuttavia molti di questi studi presentavano limitazioni derivanti dal disegno di tipo trasversale, da restrizioni dovute al sesso e all'et  dei campioni considerati o da valutazioni dell'introito di alcol non complete. Launer et al. hanno mostrato nello *Zutphen Elderly Study* che uomini con malattia cardiovascolare o diabete e bassa o moderata assunzione di alcol avevano un rischio significativamente meno elevato di deficit cognitivo rispetto agli astemi⁵¹. Nel *Framingham Heart Study* l'associazione tra il consumo di alcol e performance cognitiva   stata analizzata separatamente per uomini e donne, poich  i ricercatori si aspettavano una diversa relazione tra e alcol e cognitiv  in relazione al sesso⁵⁵. Le performance in un test di memoria episodica (*Logical Memory Delayed-recall*) dei soggetti maschi e moderati bevitori (> 2 e < 4 drinks/day) era significativamente migliore rispetto agli astemi, mentre nei forti bevitori (> 4 e < 8 drinks/day) le performance erano migliori sia in test di memoria episodica sia in test di attenzione e concentrazione. Le bevitrici di sesso femminile hanno mostrato performance superiori su pi  prove cognitive rispetto sia agli astemi sia ai bevitori maschi. I soggetti di sesso femminile che assumevano poco alcol (1-2 drinks/day) hanno ottenuto risultati migliori in test di memoria episodica e memoria verbale, mentre i soggetti di sesso femminile moderate bevitrici hanno ottenuto punteggi significativamente migliori degli astemi in test di

memoria episodica, di memoria verbale, di fluenza verbale e di attenzione e concentrazione. Alcuni autori hanno suggerito l'esistenza di una relazione a J o a U tra introito di alcol e declino cognitivo^{51,56,60}, ossia tra il consumo di alcol da lieve a moderato che potrebbe avere un effetto protettivo rispetto alla totale astensione o al consumo eccessivo. Uno studio recente ha inoltre dimostrato che l'assunzione di alcol in et  matura era correlato con il rischio di MCI nell'avanzare degli anni secondo una relazione a U, mostrando sia gli astemi che i bevitori abituali un pi  alto rischio rispetto a coloro che assumevano alcol in maniera non abituale⁶¹.

In generale l'alcol riduce la velocit  psicomotoria, la capacit  di guidare, la percezione, l'attenzione sostenuta e dei processi di informazione^{52,64}. L'assunzione di cibo pu  mitigare gli effetti negativi sulle performance cognitive. Millar et al. hanno provato che un pranzo (435 kcal, costituito da carboidrati, proteine e grassi) riduceva il deficit delle performance dovuto al consumo di etanolo, ma nessun effetto del pranzo   stato osservato su un test per valutare i tempi di reazione⁶⁵. Lloyd e Rogers hanno confrontato l'effetto di tre bevande contenenti 0 g (nessuna presenza di alcol), 8 g (bassa presenza di alcol), e 24 g (elevata presenza di alcol) rispettivamente di alcol consumato con un piccolo pranzo su una batteria di test cognitivi. La bevanda a basso contenuto di alcol confrontata con la bevanda non contenente alcol aumentava significativamente la performance in un *task* che valuta la vigilanza⁶⁶. Al contrario la bevanda ad alto contenuto di alcol tendeva a ridurre questa performance. Non sono stati osservati effetti dell'alcol sulla performance di *task* con un minor grado di difficolt ⁶⁶. Tuttavia Finnigan et al. non hanno riscontrato che il peggioramento della performance dopo l'assunzione di alcol (60 mg/100 mL) fosse ridotto dal consumo di un pasto ricco sia di carboidrati sia di proteine (85% e 94% dell'introito calorico, rispettivamente)⁶⁷. Non c'era alcun effetto del tipo pasto sulla performance in condizioni di placebo. Pasti ricchi di carboidrati riducevano i livelli ematici di alcol mentre pasti ricchi di proteine non avevano lo stesso effetto. In conclusione gli effetti del cibo sulle performance cognitive e sui livelli ematici di alcol dipendono dalla quantit  di alcol assunto e dalla composizione in macronutrienti del pasto. Molto recentemente tra i fattori dello stile di vita correlati alla dieta abbiamo valutato l'impatto del consumo dell'alcol sull'incidenza di MCI in 1445 soggetti in assenza di deficit cognitivo e sulla progressione del MCI verso la demenza in 121 pazienti con MCI di et  compresa tra 65 e 84 anni partecipanti allo studio ILSA con un follow-up di 3,5 anni. Pazienti con MCI che consumavano quantit  moderate di alcol (fino a 1 drink/day) mostravano una riduzione nella progressione verso la demenza se confrontati con pazienti MCI che non assumevano alcol. Complessivamente confrontati con soggetti che non assumevano alcol, i pazienti MCI che consumavano da 1,0 a 14,9 g di alcol al giorno, provenienti per la maggior parte dal vino, mostravano una riduzione della progressione verso la demenza di circa l'85%. Nessuna significativa associazione   stata osservata tra i vari livelli di assunzione di alcol e l'incidenza di MCI in soggetti cognitivamente normali confrontandoli con gli

Fig. 1. Overview dei fattori correlati allo stile di vita e associati alla malattia di Alzheimer.



astemi⁶³. Molti studi hanno valutato il possibile ruolo del consumo di alcool sulla funzione cognitiva tra i soggetti più anziani ma con risultati contrastanti⁶⁸. Allo stato attuale solo altri 2 studi hanno esaminato l'effetto del consumo di alcool sul rischio d'insorgenza di MCI^{61,62}. Dopo un follow-up medio di 23 anni, soggetti non bevitori e soggetti frequenti bevitori, avevano entrambi una probabilità più che doppia di avere MCI con il progredire dell'età rispetto ai soggetti che consumavano alcool soltanto occasionalmente⁶¹. Tuttavia il genotipo dell'apolipoproteina E (APOE) sembrava modificare tale relazione nel senso che il rischio di demenza con l'avanzare dell'età aumentava allorché si incrementava il consumo di alcool nell'età adulta o nell'età matura o soltanto tra i soggetti *carrier* dell'allele APOE ε4⁶¹. Nei dati derivanti dal campione ILSA non abbiamo confermato questi risultati, ma è da sottolineare come la determinazione del consumo d'alcool fosse stata determinata in età avanzata e non in età matura. Probabilmente un follow-up più lungo di 3,5 anni avrebbe potuto confermare che un consumo moderato di alcool possa influenzare l'incidenza di MCI. D'altra parte i nostri dati dello dell'ILSA sono coerenti con quelli ottenuti nel *Women's Health Initiative Memory Study* con un follow-up di 4,2 anni, studio nel quale è stato osservato che una moderata assunzione di alcool correlava con un rischio ridotto del 50% di demenza probabile e MCI, tuttavia, dopo aver corretto per vari fattori demografici e socio-economici e per lo score al *Modified Mini Mental State Examination* (3MSE), la significatività scompariva⁶². Attualmente il nostro è stato il primo studio in cui il consumo di alcool è stato associato con la progressione di MCI verso la demenza, e ha indicato come una moderata quantità di alcool, fino a un bicchiere al giorno di alcool o vino, possa ridurre la progressione verso la demenza in soggetti con MCI⁶³. Un effetto protettivo dell'alcool sulla funzione cognitiva in soggetti che assumono una moderata quantità di alcool può essere dovuta a uno stato di salute non ottimale dei soggetti che non assumevano alcool

oppure poteva essere legato al fatto che lo stato cognitivo influisce sul consumo di alcool e sullo stato di salute. In conclusione, diversi elementi presenti nella dieta mediterranea (n-3 PUFA, MUFA, assunzione moderata di alcool) sono risultati essere protettivi nei confronti della demenza e del MCI^{69,70}. Tuttavia nella maggior parte dei casi questi studi erano solo osservazionali e ci si attende conferme da ampi trial clinici multicentrici, randomizzati in soggetti anziani che possano chiarire la possibile sinergia, per esempio, tra l'esercizio fisico moderato, l'attività fisica, e la dieta mediterranea sulla funzione cognitiva negli anziani.

Conclusioni

I farmaci attualmente utilizzati nel declino cognitivo e nella demenza, hanno un valore terapeutico molto limitato soprattutto nel management dei sintomi psichiatrici e comportamentali piuttosto che sui sintomi cognitivi. È evidente la necessità di individuare nuove strategie in grado di prevenire e di rallentare la progressione delle sindromi predemenziali e della demenza. Negli ultimi anni i fattori correlati allo stile di vita nelle sindromi predemenziali e della demenza hanno rappresentato un'area di interesse e ricerca particolarmente stimolante (Fig. 1). Al momento diversi studi suggeriscono che i fattori di rischio vascolari possono avere un ruolo importante nello sviluppo di MCI, demenza e AD. L'assunzione moderata di alcool è stata proposta quale fattore protettivo nei confronti del MCI e della demenza in diversi studi longitudinali, ma esistono anche dati contrastanti. Inoltre, studi epidemiologici hanno riportato un'associazione tra consumo di vino e incidenza di AD. Ad oggi non è stato ancora chiarito se i risultati divergenti possano essere spiegati attraverso i diversi pattern di assunzione di alcool. Al momento non c'è evidenza che indichi che iniziare a bere in età avanzata possa essere un beneficio. La dieta Mediterranea potrebbe essere un modello interessante per ulteriori studi sulle associazioni tra pattern dietetici e funzioni cognitive dato il possibile ruolo dei componenti di questa dieta (MUFA, PUFA e vino rosso) hanno nel contrastare il declino cognitivo e la demenza. In particolare, elevati *intake* di MUFA, conseguenti all'elevato consumo di olio extra-vergine di oliva, rappresentano il grasso più importante nella dieta mediterranea ed evidenze cliniche dimostrano che l'olio extravergine di oliva potrebbe avere un ruolo nella protezione contro il declino cognitivo. Gli anti-ossidanti della dieta e macronutrienti specifici della dieta possono sinergicamente agire con altri fattori protettivi aprendo nuove possibilità di intervento per la demenza e il declino cognitivo. Uno stile di dieta basato su carboidrati complessi, fibre, cereali, vino rosso, frutta fresca, vegetali e grassi non animali, sembra essere protettivo nei confronti delle sindromi predemenziali, del declino cognitivo vascolare o di origine degenerativa. Tuttavia, è possibile che vitamine e altri composti anti-ossidanti e fattori correlati allo stile di vita quali esercizio fisico, influenzino il metabolismo di PUFA a che questa interazione possano spiegare il ruolo

di questi fattori nella demenza e nel AD. L'associazione tra bassa scolarità e sindromi predemenziali e demenza è supportata dalla maggior parte degli studi, ma pochi sono

Il declino cognitivo e la demenza hanno un impatto profondo sullo stato di salute e sulla qualità di vita dei soggetti più anziani e dei loro *caregivers*. Poiché le opzioni terapeutiche al momento disponibili hanno dimostrato un'efficacia limitata, si rendono necessarie strategie preventive per il declino cognitivo e la demenza. Un possibile ruolo dei fattori correlati allo stile di vita è stato recentemente proposto per le sindromi predemenziali (*Mild Cognitive Impairment* [MCI]) e per il declino cognitivo sia di origine degenerativa (malattia di Alzheimer [AD]), sia di origine vascolare. Allo stato attuale diverse evidenze suggeriscono che i fattori di rischio vascolari possano avere un ruolo importante nello sviluppo del MCI, della demenza e della AD. In diversi studi longitudinali un introito moderato di alcol è stato proposto come fattore protettivo verso MCI e demenza, ma con risultati contrastanti. La dieta Mediterranea potrebbe essere un modello interessante per ulteriori studi sull'associazione tra pattern dietetici e funzioni cognitive, visto l'ipotetico ruolo di molti

gli studi che hanno valutato se questa associazione possa essere attribuita ai fattori dello stile di vita che variano a loro volta con la scolarità.

componenti di questa dieta (acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi e vino rosso) nel contrastare il declino cognitivo e la demenza. L'associazione tra bassa scolarità e sindromi predemenziali o demenza è supportata da gran parte degli studi, ma pochissimi studi hanno valutato se tale associazione possa essere attribuita a fattori correlati allo stile di vita che variano con la scolarità. Nei soggetti anziani la supplementazione di sostanze antiossidanti e la prevenzione di deficit nutrizionali potrebbe essere considerata la prima linea di difesa contro lo sviluppo e la progressione delle sindromi predemenziali e della demenza. Tuttavia molti di questi studi erano solo osservazionali e ci si attende conferme da ampi studi multicentrici, randomizzati nella popolazione anziana.

Parole chiave: Demenza • *Mild Cognitive Impairment* • Acidi grassi monoinsaturi • Acidi grassi polinsaturi • Dieta • Alcol • Malattia di Alzheimer • Demenza vascolare

BIBLIOGRAFIA

- D'Introno A, Panza F, Colacicco AM, Capurso A, Solfrizzi V. *Mild Cognitive Impairment and related entities: role of vascular risk factors*. In: Panza F, Solfrizzi V, Capurso A, eds. *Diet and cognitive decline*. New York: Nova Science Publishers 2004: 1-33.
- American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. *The epidemiology of the dementias: an update*. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380-5.
- Whitehouse PJ, Scullin CG, Mason RM. *Dementia drug development: use of information systems to harmonize global drug development*. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:129-33.
- Hardy JA, Higgins GA. *Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis*. *Science* 1992;256:184-5.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. *Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:633-44.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, et al. *Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors*. *Neurobiol Aging* 2006;27:933-40.
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al.; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia*. *Neurology* 2004;63:1882-91.
- Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. *A clinical approach to mild cognitive impairment*. *Am J Psychiatry* 2006;163:1884-90.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53.
- Zhang MY, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai GJ, Wang ZY, et al. *The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shan-*
- ghai, China: impact of age, gender, and education*. *Ann Neurol* 1990;27:428-37.
- De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternicò A, Graziani S, Dalmondo E. *The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status*. *Neurology* 1998;50:1231-8.
- Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafstrom M, Holmen K, et al. *Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education*. *Neurology* 1991;41:1886-92.
- Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, et al. *Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population*. *Neurology* 1986;36:922-31.
- Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, Giannandrea E, Mele M, Cavarzeran F, et al. *Education and occupation as risk factors for dementia: a population-based case-control study*. *Neuroepidemiology* 1995;14:101-9.
- Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JR, et al. *Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference*. *EURODEM pooled analyses*. *EURODEM Incidence Research Group*. *Am J Epidemiol* 2000;151:1064-71.
- Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al.; ILSA Working Group. *Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy*. *The ILSA Study*. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:41-8.
- Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. *Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons*. *Arch Neurol* 1997;54:1399-405.
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, et al. *Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study*. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:195-204.
- Graves AB, Mortimer JA, Larson EB, Wenzlow A, Bowen JD, McCormick WC. *Head circumference as a measure of cognitive*

- reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996;169:86-92.
- 21 Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-12.
- 22 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;54:2072-7.
- 23 Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med* 2000;27:1337-44.
- 24 Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, Gill C, Barkley C, Gehlhaar E, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:325-32.
- 25 Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Basile AM, Capurso C, Kehoe PG, et al. Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2004;111:69-89.
- 26 Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Del Parigi A, Gagliardi G, et al. Mediterranean diet, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2007;42:6-7.
- 27 Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2006;27:1694-704.
- 28 Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Mastroianni F, Del Parigi A, Venezia A, et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999;52:1563-9.
- 29 Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005;40:257-70.
- 30 Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol* 2006;41:619-27.
- 31 Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD Study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-8.
- 32 Greenwood CE, Winocur G. Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: a specific effect of saturated fatty-acid intake. *Behav Neurosci* 1996;110:451-9.
- 33 Winocur G, Greenwood CE. The effects of high fat diets and environmental influences on cognitive performance in rats. *Behav Brain Res* 1999;101:153-61.
- 34 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;42:776-82.
- 35 Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004;7:959-63.
- 36 Perrig WJ, Perrig P, Stehelin B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:718-24.
- 37 Perkins AJ, Hendrie HC, Callahan CM, Gao S, Unverzagt FW, Xu Y, et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1999;150:37-44.
- 38 Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol* 1998;148:45-50.
- 39 Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine in cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
- 40 Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH, Milne DB, Heck DG, Klavay LM. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr* 1990;52:93-102.
- 41 La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997;65:20-9.
- 42 Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:168-72.
- 43 Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Bielinski D, Martin A, McEwen JJ, et al. Reversals of age-related declines in neuronal signal-transduction, cognitive and motor behavioral deficits with blueberry, spinach or strawberry, dietary supplementation. *J Neurosci* 1999;19:8114-21.
- 44 Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:425-8.
- 45 Panza F, Solfrizzi V, D'Introno A, Capurso S, Capurso A. The role of micronutrients in cognitive decline and dementia. In: Panza F, Solfrizzi V, Capurso A, eds. *Diet and cognitive decline*. New York: Nova Science Publishers 2004: 35-58.
- 46 Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull* 2006;69:1-19.
- 47 Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
- 48 Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004;80:114-22.
- 49 Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, 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;22:1752-62.
- 50 Herbert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Rosner B, Taylor JO, 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;137:881-91.
- 51 Launer LJ, Feskens EJ, Kalmijn S, Kromhout D. Smoking, drinking, and thinking. The Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:219-27.
- 52 Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Am J Epidemiol* 1997;146:405-12.
- 53 Edelstein SL, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Prospective association of smoking and alcohol use with cognitive function in an elderly cohort. *J Women's Health* 1998;7:1271-81.
- 54 Leibovici D, Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. The effects of wine and tobacco consumption on cognitive performance in the elderly: a longitudinal study of relative risk. *Int J Epidemiol* 1999;28:77-81.
- 55 Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:580-9.
- 56 Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, Petrovich H, Ross GW, White L. A longitudinal study of drinking and cognitive performance

- in elderly Japanese American men: the Honolulu-Asia aging study.* Am J Public Health 2000;90:1254-9.
- ⁵⁷ Cervilla A, Prince M, Mann A. *Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:622-6.
- ⁵⁸ Cervilla JA, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. *Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension.* Br J Psychiatry 2000;177:66-71.
- ⁵⁹ Kalmijn S, van Boxtel MPJ, Verschuren MVM, Jolles J, Launer LJ. *Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age.* Am J Epidemiol 2002;156:936-44.
- ⁶⁰ Leroi I, Sheppard JM, Lyketsos CG. *Cognitive function after 11.5 years of alcohol use: relation to alcohol use.* Am J Epidemiol 2002;156:747-52.
- ⁶¹ Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kareholt I, Fratiglioni L, Winblad B, 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;329:539.
- ⁶² Espeland MA, Gu L, Masaki KH, Langer RD, Coker LH, Stefanick ML, et al. *Association between reported alcohol intake and cognition: results from the Women's Health Initiative Memory Study.* Am J Epidemiol 2005;161:228-38.
- ⁶³ Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Baldassarre G, et al.; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia.* Neurology 2007;68:1790-9.
- ⁶⁴ Fillmore MT, Carscadden JL, Vogel-Sprott M. *Alcohol, cognitive impairment and expectancies.* J Stud Alcohol 1998;59:174-9.
- ⁶⁵ Millar K, Hammersley RH, Finnigan F. *Reduction of alcohol-induced performance impairment by prior ingestion of food.* Br J Psychol 1992;83(Pt2):261-78.
- ⁶⁶ Lloyd HM, Rogers PJ. *Mood and cognitive performance improved by a small amount of alcohol given with a lunchtime meal.* Behav Pharmacol 1997;8:188-95.
- ⁶⁷ Finnigan F, Hammersley R, Millar K. *Effects of meal composition on blood alcohol level, psychomotor performance and subjective state after ingestion of alcohol.* Appetite 1998;31:361-75.
- ⁶⁸ Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, et al. *Macronutrients, aluminium from drinking water and foods, and other metals in cognitive decline and dementia.* J Alzheimers Dis 2006;10:303-30.
- ⁶⁹ Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Gagliardi G, Santamato A, et al. *Lifestyle-related factors, alcohol consumption, and mild cognitive impairment.* J Am Geriatr Soc 2007;55:1679-81.
- ⁷⁰ Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. *Cardiovascular factors and cognitive impairment: a role for unsaturated fatty acids and Mediterranean diet?* Am J Cardiol 2006;98:1120-1.