

**Francesco Panza, Vincenzo Solfrizzi, Cristiano Capurso, Alessia D'Introno, Anna Maria Colacicco
Francesco Torres, Maurizio Monti, Michele Barone, Antonio Capurso**

Cattedra di Geriatria, Centro per lo Studio dell'Invecchiamento Cerebrale, Memory Unit, Università di Bari

Alimentazione, stress ossidativo e declino cognitivo

A metà degli anni Cinquanta fu per la prima volta formulata da Denham Harman la cosiddetta "free-radical theory" (teoria dei radicali liberi) dell'invecchiamento, nella quale veniva postulato che radicali liberi endogeni d'ossigeno (reactive oxygen species, ROS) possono essere generati a livello cellulare e risultare dannosi per le cellule stesse⁽¹⁾. Tuttavia, il concetto di ossidanti endogeni è stato a lungo controverso, fino a quando, circa 10 anni dopo, non è stato identificato un enzima, la superossido-dismutasi, la cui unica funzione sembrava essere quella di rimuovere gli anioni superossido, fornendo un supporto di tipo meccanicistico alla teoria di Harman⁽²⁾. Da allora il ruolo dei ROS nell'invecchiamento è stato allargato alle malattie degenerative croniche età-correlate (malattie cardiovascolari, aterosclerosi, diabete, cancro e demenza), suggerendo il concetto che lo status degli antiossidanti della dieta possa essere inversamente correlato all'insorgenza di malattie mediate dai ROS⁽³⁾. Studi recenti indicano che la vulnerabilità allo stress ossidativo (oxidative stress vulnerability, OSV) può aumentare nel processo di invecchiamento, suggerendo che malattie età-correlate, come la malattia di Alzheimer (Alzheimer's disease, AD) o la demenza vascolare (vascular dementia, VaD), possano insorgere in un ambiente neuronale reso maggiormente vulnerabile. Una maggiore OSV può essere il risultato di un aumento dei lipidi di membrana (soprattutto sfingomieline e sfingosina-1-fosfato, un metabolita della sfingomieline), di un decremento di glutazione e di un'alterata distribuzione quantitativa e qualitativa in varie popolazioni neuronali del sistema nervoso centrale di sottotipi di recettori muscarinici (M1, M2 e M4) sensibili allo stress ossidativo (oxidative stress, OS)⁽⁴⁾. Questa premessa, assieme alle numerose evidenze che hanno mostrato come la combinazione di composti polifenolici a elevata azione antiossidante nelle diete ricche in frutta e vegetali possa ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari o neoplastiche, ha suggerito di stu-

diare il ruolo dell'alimentazione nei riguardi dell'OS e della possibile prevenzione del declino cognitivo.

DIETA MEDITERRANEA E DECLINO COGNITIVO ETÀ-CORRELATO

Il declino cognitivo rappresenta la caratteristica clinica distintiva di tutte le sindromi dementigene, influenzando l'autosufficienza individuale nelle attività della vita quotidiana. Tenuto conto dell'invecchiamento della popolazione generale, ci si aspetta che la prevalenza del deterioramento cognitivo aumenti e, formulando la diagnosi di demenza in una fase preclinica, dovrebbe verosimilmente aumentare l'efficacia della terapia. In effetti, il declino cognitivo, considerato come la prima manifestazione clinica del processo di deterioramento dementigene, è graduale e non facilmente distinguibile dal deterioramento cognitivo osservato negli anziani. Questo declino fisiologico è lento e differenze significative non si osservano di solito prima di 2 o 3 anni⁽⁵⁾.

L'espressione "deterioramento cognitivo lieve" (mild cognitive impairment, MCI) è al momento quella più largamente utilizzata per indicare soggetti anziani non dementi con un lieve decadimento delle capacità cognitive e mnestiche in particolare, non causato da alcuna condizione medica o psichiatrica riconosciuta. Diversi criteri diagnostici sono stati proposti per distinguere soggetti affetti da lievi disturbi cognitivi età-correlati da soggetti sani: "age-associated memory impairment" (AAMI)⁽⁶⁾, che è stato maggiormente studiato e sembra essere verosimilmente un fenomeno dell'invecchiamento fisiologico^(7,8), "age-related cognitive decline" (ARCD) e "age-associated cognitive decline"^(9,10), che indicano un declino obiettivo nelle funzioni cognitive associate al processo di invecchiamento, ma entro i limiti normali dati dall'età del soggetto.

Una conseguenza delle diverse classificazioni

diagnostiche è la grande differenza nella prevalenza della diagnosi osservata. Per esempio, la prevalenza di AAMI varia dal 13,5%⁽¹¹⁾ al 45,7%⁽¹²⁾ tra i 60 e i 64 anni, mentre la prevalenza dell'ARCD in soggetti ultrasessantenni è quasi del 25%^(13,14). I risultati recenti dei pochi studi longitudinali esistenti suggeriscono che il sottogruppo a più alto rischio di sviluppo di demenza può essere identificato usando una più dettagliata procedura di valutazione del declino cognitivo rispetto a quella prevista dai criteri AAMI. In effetti, un'alta incidenza (45%) di demenza è stata riscontrata negli ultrasessantacinquenni per i quali era stata formulata diagnosi di "minimal dementia" secondo il CAMDEX⁽¹⁵⁾. Inoltre, il 44% dei pazienti tra i 73 e gli 85 anni, identificati come MCI secondo la Clinical Dementia Rating Scale, ha sviluppato una sindrome dementigena entro 3 anni⁽¹⁶⁾.

Da questi dati, quindi, emerge l'importanza della prevenzione dell'ARCD, sia essa un'entità stabile nel tempo o, come sembrerebbe, una forma di predemenza. I fattori che possono concorrere al determinismo dell'ARCD sono, allo stato attuale, in larga misura sconosciuti, ma alcuni studi hanno in passato suggerito che l'ARCD possa in qualche modo essere prevenuto^(17,18). La presenza di malattie cardiovascolari o comunque croniche^(19,20), ipertensione⁽²¹⁾, diabete mellito⁽²²⁾, depressione⁽²³⁾ e basso livello di attività fisica⁽²⁴⁾ è stata identificata come un fattore di rischio di ARCD. Al contrario, un elevato status socio-economico, una personalità di tipo flessibile in età matura e nessun grave deficit acustico o visivo vengono considerati come fattori protettivi dall'ARCD⁽²⁵⁾.

I dati sul possibile ruolo della dieta nell'ARCD sono principalmente relativi alle carenze dei principali micronutrienti (tiamina, riboflavina, piridossina, folati, cianocobalamina, acido ascorbico) descritte frequentemente in età anziana e significativamente associate al declino cognitivo^(26,27). In uno studio condotto su soggetti anziani "free-living" è stato osservato che il declino cognitivo è significativamente associato con la carenza di micronutrienti⁽²⁸⁾ e, più recentemente, l'acido ascorbico è stato proposto come fattore protettivo nei confronti dell'ARCD⁽²⁹⁾. Infatti, come accennato all'inizio, esiste una lunga serie di evidenze sperimentali sulla significativa associazione tra intake di frutta e vegetali e la mortalità legata a malattia coronarica^(30,31) o l'incidenza e la mortalità per cancro^(32,33). Anche estratti di pomodoro (licope-

ne)⁽³⁴⁾ o di aglio⁽³⁵⁾ sembrano avere delle proprietà antitumorali. A livello del sistema nervoso centrale esistono in realtà delle evidenze di tipo indiretto sulla possibilità di aumentare la protezione antiossidante in soggetti anziani sia umani sia animali con il consumo di glicosidi flavonoidi come l'estratto di Ginkgo Biloba e di migliorare quindi la performance cognitiva⁽³⁶⁾, superare le difficoltà di concentrazione^(37,38) e aumentare l'OS neuronale calcio-indotto⁽³⁹⁾.

Inoltre, molti studi hanno riscontrato un'associazione tra funzioni cognitive e concentrazione sierica o intake calorici di alcune vitamine del gruppo B (vitamine B6 e B12), delle vitamine A, E e C e dei folati^(27,38-47) (Tabella 1). Infatti, bassi livelli plasmatici di vitamina E ed elevati livelli di vitamina C e β -carotene sono stati associati, rispettivamente, a scarse e buone performance mnestiche in soggetti anziani⁽⁴⁶⁾.

Dati recenti sono stati prodotti anche sulle relazioni esistenti tra intake di zinco, vitamine C ed E e performance a test neuropsicologici in soggetti anziani con "successful aging"⁽⁴⁷⁾.

Da queste evidenze sembrerebbe che una supplementazione dietetica di sostanze antiossidanti possa avere un effetto protettivo sulle funzioni cognitive, ma resta da risolvere il quesito se un aumentato introito di frutta e vegetali possa avere o meno lo stesso effetto. A questo riguardo estratti di vegetali e di frutta e vegetali che posseggono elevati livelli di antocianine e altri flavonoidi possono mostrare aumentati livelli di attività antiossidante totale, in particolare gli estratti di spinaci⁽⁴⁸⁾, fragole⁽⁴⁹⁾ e mirtilli⁽⁵⁰⁾. Anche in esperimenti su animali sottoposti a una dieta controllata a lungo termine (da 6 a 15 mesi) o con supplementazione di vitamina E, estratti di fragole e soprattutto di spinaci è stato verificato l'effetto protettivo nei confronti dell'ARCD⁽⁵¹⁾.

Questi primi risultati hanno proposto che una dieta con cibi ricchi di sostanze antiossidanti possa essere utile nell'arrestare o prevenire alcuni deficit cognitivi età-correlati, ma è altrettanto importante comprendere se questo tipo di trattamento possa essere efficace nel far regredire questi deficit una volta insorti. Successivamente è stato quindi studiato l'effetto di una supplementazione con estratti di spinaci, fragole e mirtilli a una dieta standard somministrata per 8 settimane a ratti invecchiati (19 mesi). Tutte queste supplementazioni, e in particolare l'estratto di mirtilli, si sono dimostrate efficaci nel far regredire de-

Tabella 1 – Correlazioni tra vitamine e funzioni cognitive nell'anziano [modificata da: Nourhashemi et al, 2000) ⁽⁴¹⁾]

Studio	Popolazione	Metodi	Risultati e conclusioni
Goodwin et al ⁽²⁷⁾	260 soggetti, >60 anni d'età	Intake calorici, vitamine plasmatiche, test di memoria e astrazione	Correlazioni tra basse concentrazioni plasmatiche di vitamina C e B12 e diminuite performance cognitive e tra bassa riboflavina o acido folico e bassi score in test di astrazione
Tucker et al ⁽⁴²⁾	28 soggetti, >60 anni d'età	EEG registrati mentre venivano eseguiti i test cognitivi ed ematochimici	Significativa correlazione tra elevati livelli di tiamina e riboflavina e buone performance ai test e intensità di attiva EEG alpha; correlazioni tra i tracciati EEG e concentrazioni di vitamine A, C, carotene, folati, zinco e ferro
Lauque et al ⁽⁴³⁾	91 soggetti, età media 73 anni	Test cognitivi e intake della dieta	Correlazione tra buone performance cognitive e intake di tiamina, vitamina C e vitamina B6
Riggs et al ⁽⁴⁴⁾	70 soggetti, età 54-81 anni	Test cognitivi ed ematochimici	Correlazione tra elevati livelli di omocisteina e basse concentrazioni di folati e vitamina B12 con una diminuita performance cognitive; correlazione tra elevati livelli di vitamina B6 e migliorate prestazioni in test di memoria
La Rue et al ⁽⁴⁵⁾	137 soggetti, età 66-90 anni	Test cognitivi, valutazione degli intake della dieta e test ematochimici	Correlazione tra buona performance in test di astrazione e concentrazioni plasmatiche elevate ed elevati intake di tiamina, riboflavina, niacina e folati; e intake di tiamina, vitamina C e vitamina B6. Valutazione longitudinale tra status nutrizionale passato (vitamine A, E, B6 e B12) e performance cognitive
Perrig et al ⁽⁴⁶⁾	442 soggetti, >65 anni d'età	Test cognitivi ed ematochimici	Correlazione tra elevate concentrazioni di acido ascorbico o β -carotene e migliori prestazioni cognitive
Ortega et al ⁽⁴⁷⁾	260 soggetti, età 65-90 anni	MMSE, Pfeiffer's Mental State Questionnaire, test ematochimici, intake della dieta	Una dieta povera in acidi grassi insaturi e saturi e colesterolo, ma ricca in carboidrati, fibre, vitamine (folati, vitamine C ed E e beta-carotene) e minerali (zinco e ferro) sembra essere in relazione a un migliore stato di salute generale e anche a migliori performance cognitive

ficat età-correlati sia di tipo cognitivo che motorio (equilibrio e coordinazione), questi ultimi di solito particolarmente resistenti alla regressione verso la normalità ⁽⁵²⁾. I meccanismi coinvolti negli effetti positivi di frutta e vegetali sono allo stato attuale ancora in fase di studio, ma probabilmente i flavonoidi e gli altri composti polifenolici contenuti in questo tipo di cibi potrebbero avere una potente azione antinfiammatoria ⁽⁵³⁾ o fluidificante di membrana ⁽⁵⁴⁾ che, sommate alle loro proprietà antiossidanti, potrebbero spiegare gli ef-

fetti riscontrati in questi studi preliminari.

L'impatto dei macronutrienti (proteine, glucidi, lipidi) sullo stato cognitivo non è stato invece studiato in maniera approfondita ⁽⁵⁵⁾. In uno studio recente del nostro gruppo sono state investigate le correlazioni tra macronutrienti della dieta e alterazioni età-correlate delle funzioni cognitive in una popolazione del Sud Italia con un pattern dietetico compatibile con la tipica dieta mediterranea ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. I classici studi degli anni Cinquanta e Sessanta di Ancel Keys hanno dimostrato come il

pattern dietetico dell'isola di Creta sia associato a un migliore status di salute, identificando quindi questo stile alimentare come il modello di dieta mediterranea. Questo modello è stato successivamente esteso fino a includere qualsiasi tipo di dieta delle regioni del Mediterraneo, dieta che appare caratterizzata da un elevato consumo di grassi di origine vegetale e che ha come principale fonte di grassi l'olio d'oliva ⁽⁵⁹⁾. Nel nostro studio l'intake di acidi grassi monoinsaturi (MUFA) è stato significativamente associato a un miglioramento nell'odds ratio delle funzioni cognitive globali e dell'attenzione selettiva. Inoltre, l'effetto della scolarità sul rischio di declino cognitivo decresceva in maniera esponenziale in relazione all'introito di MUFA con la dieta. Questi dati confermano così l'associazione tra funzioni cognitive e determinati macronutrienti, in linea con quanto emerso da uno studio longitudinale dove è stata rilevata un'associazione significativa tra elevati intake di proteine e buone performance cognitive in un campione di soggetti anziani "free-living" in buono stato nutrizionale ⁽⁴⁵⁾. In un altro studio, è stata dimostrata un'associazione significativa tra attività del vivere quotidiano e assunzione di alcool, probabilmente in relazione a un miglior stato di salute generale nei consumatori moderati di alcool ⁽⁶⁰⁾. Infine, migliori performance ai test cognitivi sono state osservate in soggetti con bassi intake di MUFA, acidi grassi saturi (saturated fatty acids, SFA) e colesterolo e più alti apporti alimentari di macronutrienti in toto, particolarmente frutta, carboidrati, tiamina, folati e acido ascorbico ⁽⁴⁷⁾ (Tabella 1). Alcuni bias di selezione, le caratteristiche degli strumenti di assessment nutrizionale e neuropsicologico e le differenti abitudini alimentari delle popolazioni studiate potrebbero in parte spiegare la discordanza di questi dati con quelli del nostro studio. Il consumo medio di olio d'oliva è particolarmente elevato nella popolazione del Sud Italia: 46 g/die (range: 12,6-113,1 g/die), con un rapporto acidi grassi insaturi/saturi di circa 2,5. L'effetto protettivo dell'alimentazione sullo stato cognitivo di soggetti anziani potrebbe essere dovuto anche alla presenza di antiossidanti nell'olio d'oliva, particolarmente tocoferoli e polifenoli. Infatti 1 kg di olio d'oliva contiene, oltre a 161,6 g di SFA, 744,5 g di MUFA e 88,4 g di acidi grassi polinsaturi (PUFA), anche 250 mg di tocoferoli totali e 300-900 mg di polifenoli totali. Nell'ARCD può essere ipotizzato un meccanismo nel quale elevati intake di

antiossidanti possono esercitare un'azione protettiva sui sistemi frontali/subcorticali, con una conservazione delle funzioni cognitive ⁽⁶¹⁻⁶³⁾. L'attività antiossidante dei macronutrienti della dieta sembra non esercitare tuttavia in ogni circostanza un effetto protettivo sulle modificazioni età-correlate della cognitività. Infatti, in uno studio su una popolazione giapponese, elevati intake di composti antiossidanti (dieta tradizionale giapponese con tè verde, tofu e miso soup) sono risultati significativamente associati all'AD e all'ARCD ⁽²⁵⁾.

Elevati intake di MUFA potrebbero essere quindi la causa della migliore performance cognitiva dei soggetti anziani non dementi in buono stato di salute. Questo effetto potrebbe essere dovuto al ruolo generale degli acidi grassi nel mantenimento dell'integrità strutturale delle membrane neuronali ⁽⁶⁴⁾. Infatti, gli acidi grassi, e i MUFA in particolare, sono fra i maggiori costituenti dei glicerolipidi, una categoria di lipidi fra le più rappresentate nelle strutture neuronali cerebrali. Inoltre, i fattori che possono modificare la fluidità delle membrane cellulari neuronali sono gli acidi grassi della dieta, in particolare i PUFA. I PUFA potrebbero determinare la fluidità delle membrane sinaptiche e quindi regolare l'attività neurotrasmettitoriale ⁽⁶⁵⁾. Un recente studio ha esaminato l'influenza del rapporto tra acidi grassi n-6 e n-3 sugli enzimi ossidativi ⁽⁶⁶⁾. Inoltre, gli acidi grassi essenziali possono modificare la funzione dei recettori neurotrasmettitoriali quali quelli colinergici, nicotinici, adrenergici, dopaminergici, muscarinici e i recettori NMDA (n-metil-D-aspartato). Infine, gli acidi grassi liberi, i metaboliti lipidici e i fosfolipidi modificano la funzione delle proteine di membrana, includendo in esse i canali ionici. Pochi studi hanno infatti esaminato gli effetti degli acidi grassi essenziali sulla funzione di membrana poiché possono influire sui canali ionici del calcio, del cloro e del potassio ⁽⁶⁷⁾. I nostri dati sono in accordo con quelli di un altro recente studio epidemiologico nel quale un elevato intake di PUFA è risultato associato con il declino cognitivo, mentre un elevato consumo di pesce è risultato inversamente correlato con il declino cognitivo, anche se questa associazione non era statisticamente significativa ⁽⁶⁸⁾.

I dati provenienti da 1049 soggetti di sesso maschile, tra i 70 e i 91 anni d'età, di 5 coorti del Seven Countries Study (2 coorti finlandesi, una olandese e 2 italiane) sembrano complessiva-

mente indirizzarsi verso una più bassa prevalenza di declino cognitivo in associazione con un aumentato score al cosiddetto "healthy diet indicator" (HDI) ⁽⁶⁹⁾, uno strumento semiquantitativo che, con punteggi elevati, indica una dieta maggiormente in accordo con le indicazioni della World Health Organization (WHO) ⁽⁷⁰⁾. In particolare, nelle coorti finlandesi e in quella olandese la maggior parte dei soggetti ha ottenuto un punteggio entro i limiti sanciti dalle linee guida della WHO per i PUFA e le fibre, ma nella coorte olandese molti soggetti avevano un buon punteggio anche per il colesterolo introdotto con la dieta. In Italia lo score è stato costituito soprattutto da un favorevole consumo di colesterolo, SFA, vegetali e frutta.

VAD E DEMENZA FRONTO-TEMPORALE: RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO

Al contrario della diagnosi di ARCD, è possibile avanzare la diagnosi di demenza probabile quando il declino cognitivo risulta essere più grave di quello che si riscontra nel "normal aging" e due o più aree cognitive, una delle quali deve essere la memoria, risultano compromesse, non permettendo al soggetto colpito di essere pienamente autosufficiente nelle attività della vita quotidiana ^(9,71).

Diversi studi hanno esaminato in maniera approfondita le cause di demenza, sia degenerativa primaria (AD e demenza fronto-temporale, FTD) sia VaD. Fattori vascolari, particolarmente stroke e ipertensione, hanno probabilmente un ruolo importante in quasi la metà di tutti i casi di demenza (incluso VaD e demenze miste: forme degenerative con componente vascolare). Infatti, le demenze "vascular-related" possono essere i tipi più comuni di demenza nei soggetti "very old" ^(72,73).

I fattori di rischio per "vascular cognitive decline", stroke e CAD sono praticamente gli stessi ^(74,75) e comprendono aterosclerosi, ipertensione, obesità, TIA, stenosi carotidea, diabete mellito, abuso di alcool, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e altre condizioni protrombotiche, disturbi emodinamici, iperviscosità, iperfibrinogenemia, iperomocisteinemia, angiopatia cerebrale amiloidea e altre arteriopatie e malformazioni arterovenose. Frequentemente molti fattori di rischio coesistono nello stesso individuo e interagiscono tra loro.

L'effetto protettivo di alcuni micronutrienti della dieta con proprietà antiossidanti sembra essere meglio definito nella VaD piuttosto che nell'AD ^(76,77). Numerosi dati di studi clinici ed epidemiologici supportano l'ipotesi che sostanze antiossidanti possano ridurre il rischio della malattia cerebrovascolare (cerebrovascular disease, CVD) ⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. I livelli plasmatici di vitamina C sono risultati essere significativamente più bassi nei pazienti con VaD rispetto a soggetti di controllo, mentre i livelli di β -carotene erano significativamente più elevati nel gruppo con VaD e questo disequilibrio può predisporre allo OS ⁽⁷⁶⁾. Inoltre, frutta e vegetali potrebbero anche avere effetti protettivi contro lo stroke e la VaD, estendendo anche alla CVD le teorie espresse per il declino cognitivo età-correlato ⁽⁸¹⁾.

Il ruolo dell'intake dietetico sui fattori di rischio vascolari potrebbe essere potenzialmente importante per le correlazioni riscontrabili tra dieta e alcuni fattori di rischio. Uno studio molto recente ha suggerito che un elevato intake di lipidi totali e grassi saturi può incrementare il rischio di demenza con componente cerebrovascolare ⁽⁸²⁾. Questo tipo di intake è stato messo in relazione con un aumentato rischio cardiovascolare ⁽⁸³⁾ e le malattie cardiovascolari sono associate a un aumentato rischio di VaD ⁽⁸⁴⁾.

Una delle evidenze più interessanti emerse da uno studio recente sui fattori di rischio per VaD, condotto sulla coorte dell'Honolulu Heart Program - Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), è stata l'osservazione di un effetto protettivo di una dieta di tipo occidentale rispetto a una di tipo orientale nei confronti dell'insorgenza di VaD ⁽⁸⁵⁾. Una dieta tradizionale di tipo occidentale ha un elevato contenuto di grassi animali e proteine e un basso contenuto di carboidrati complessi se comparata alla tradizionale dieta giapponese, con elevate quantità di carboidrati complessi e bassi apporti di grassi animali e proteine. Molte evidenze suggeriscono che la dieta di tipo orientale possa predisporre allo stroke, anche se i meccanismi attraverso i quali questo tipo di dieta possa condurre alla CVD (stroke o VaD) rimangono, allo stato attuale, puramente speculativi. Il rischio più elevato di stroke potrebbe probabilmente essere riferito a un più basso intake di grassi di origine animale e di proteine. I risultati dell'HAAS non permettevano analisi sui singoli macronutrienti, ma recenti studi hanno ipotizzato che un maggiore intake di grassi possa stabilizzare

l'integrità delle arteriole intracraniali più piccole ⁽⁸⁶⁾, mentre la quantità e la qualità delle proteine della dieta potrebbe influire sul "small vessel disease" ⁽⁸⁷⁾.

La FTD è una sindrome clinica che esordisce tipicamente in età presenile, spesso di tipo familiare, che determina la progressiva degenerazione dei lobi frontali e temporali. La FTD ha precise caratteristiche istopatologiche ed è caratterizzata, dal punto di vista clinico, da profonde alterazioni della personalità e della condotta sociale e da deficit cognitivi in aree quali l'attenzione, il pensiero astratto, il planning, la capacità di giudizio e di organizzazione del pensiero logico ⁽⁸⁸⁾. Nessuna delle teorie sino ad ora proposte per spiegare la patogenesi della FTD, tra le quali l'apolipoproteina E (apoE) ⁽⁸⁹⁾, l'iperfosforilazione di proteine del citoscheletro ⁽⁹⁰⁾ e l'ubiquitina ⁽⁹¹⁾, è sufficiente a spiegare da sola la moltitudine di alterazioni cellulari e biochimiche connesse con la malattia. Il chiaro contributo del processo di invecchiamento anche nella FTD, prescindendo dalla genetica, suggerisce ancora una volta un possibile ruolo dello OS nella spiegazione della citopatologia di questo tipo di demenza. L'accumulo dei coniugati dell'ubiquitina ⁽⁹¹⁾, per esempio, riportato nella FTD, può essere collegato alla upregulation degli enzimi con azione antiossidante, come l'eme-ossigenasi-1 ⁽⁹²⁾. Infatti negli studi immunocitochimici di tipo quantitativo esiste una quasi completa sovrapposizione tra accumulo di ubiquitina e maggiore attività dell'eme-ossigenasi-1, indicando come le alterazioni del citoscheletro siano associate a un incremento dello OS.

L'aumentata produzione di ROS nella FTD è dovuta comunque anche ad altri fattori oltre all'incrementato metabolismo ossidativo. Nelle regioni fronto-temporali esiste un'aumentata presenza di ferro ⁽⁹³⁾, in grado di catalizzare la produzione di -OH da H₂O₂; inoltre l'ubiquitina contiene siti in grado di legarsi a questo metallo ⁽⁹⁴⁾ e anche la microglia attivata è una possibile fonte di ROS ⁽⁹⁵⁾. Anche il processo di iperfosforilazione sembra essere legato allo OS, sia attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione NFκB ⁽⁹⁶⁾, sia attraverso una particolare via metabolica (mitogen-activated phosphorylation, MAP) ⁽⁹⁷⁾; perciò anche la fosforilazione anomala delle proteine potrebbe essere una conseguenza dello OS, poiché le proteine del citoscheletro, l'ubiquitina e i neurofilamenti potrebbero avere un ruolo importante nel mantenere l'omeostasi dei ROS. Infine, anche

l'apoE, che sia nel cervello sia nel liquido cefalorachidiano è stata trovata coniugata a prodotti di perossidazione di lipidi altamente reattivi ⁽⁹⁸⁾ e che è un forte agente chelante di metalli di transizione come il ferro e il rame ⁽⁹⁹⁾, potrebbe avere una funzione chiave nell'omeostasi dei ROS.

DIETA, STRESS OSSIDATIVO E AD

Studi recenti hanno dimostrato che afroamericani ⁽¹⁰⁰⁾ e giapponesi anziani che vivono negli Stati Uniti ^(101,102) hanno una prevalenza molto più alta di AD (6,24% e 4,1%, rispettivamente) rispetto a coloro che vivono ancora nel loro paese d'origine (<2%), suggerendo che la prevalenza di AD è maggiormente influenzata dalla dieta, dalla nutrizione, da fattori ambientali e/o dallo stile di vita piuttosto che da fattori genetici. Recenti paper che hanno messo in correlazione la AD con lo OS ^(103,104) e l'infarto cerebrale indicano come l'espressione clinica della AD possa essere facilitata dall'infarto cerebrale e dallo stroke e suggeriscono che la dieta possa essere un fattore chiave nello sviluppo della AD ^(105,106). In un recente studio, è stata eseguita su una popolazione di 65 anni di 11 paesi un'analisi di regressione sulla prevalenza della AD, ottenuta da 18 studi "community-wide" versus i componenti della dieta nazionale ⁽¹⁰⁷⁾. Il risultato principale è stato che l'introito calorico totale e i grassi hanno mostrato le correlazioni più elevate con la prevalenza della AD. Inoltre, è stato osservato che il consumo di pesce riduce la prevalenza della AD in paesi dell'Europa e del Nord America. Alcuni studi, in cui diversi componenti e supplementi della dieta, inclusi antiossidanti, pesce e farmaci antinfiammatori non steroidei, sono risultati efficaci nel ritardare l'esordio della AD, sono coerenti con questi dati.

Queste evidenze preliminari concordano con vari studi epidemiologici ⁽¹⁰⁸⁾. Infatti, nel Rotterdam Study è stato riportato che il grasso totale nella dieta è un fattore di rischio per lo sviluppo della AD, sebbene a un livello non statisticamente significativo. Nello stesso studio è stato confermato che il consumo di pesce riduce il rischio della AD e che l'acido linoleico è inversamente correlato con la AD ⁽¹⁰⁹⁾.

Una correlazione inversa significativa è stata trovata tra la frazione di calorie derivata dai cereali e la prevalenza della AD ⁽¹⁰⁸⁾. Mentre il grano integrale contiene minerali e vitamine antiossi-

danti, non è chiaro se i cereali generalmente consumati siano grano integrale. La correlazione inversa deriva probabilmente dal fatto che i paesi che utilizzano una dieta a basso introito di grassi hanno un alto consumo di cereali, piuttosto che da un diretto effetto terapeutico dei cereali. Questo punto dovrebbe essere maggiormente approfondito.

Inoltre, il vino rosso, un altro componente della dieta mediterranea, è stato studiato nel PAQUID study: il rischio relativo di demenza e di AD era, rispettivamente, 0,21 e 0,25 tra i 318 soggetti di questa coorte che bevevano 3 o 4 bicchieri di vino ogni giorno, rispetto a un rischio relativo pari a 1 nei 971 soggetti astemi; tra i 922 soggetti più anziani che bevevano non più di 1 o 2 bicchieri di vino al giorno il rischio relativo per AD era significativamente ridotto (0,55) ⁽¹¹⁰⁾.

Molti studi hanno focalizzato l'attenzione sull'importanza dei meccanismi dello OS e del danno dei ROS nella patogenesi della AD ^(103,104,111,112). Diversi studi sulla valutazione dell'attività e dell'espressione genica della rame/zinco- e manganese-superoossido dismutasi, glutatione perossidasi, glutatione riduttasi e catalasi in cervelli autopsici di soggetti con AD non hanno dimostrato un pattern costante di variazione di questi antiossidanti endogeni ⁽¹¹³⁾.

Esistono anche delle evidenze di un possibile controllo genetico dello OS nella AD. Il polimorfismo della bleomicina idrolasi è stato indicato come fattore di rischio genetico per l'insorgenza di AD sporadica ⁽¹¹⁴⁾. Questa peptidasi, che può generare ROS attraverso la lisi del DNA e l'azione chelante di zinco e rame, è stata trovata maggiormente indotta nella AD ⁽¹¹⁵⁾, suggerendo possibili link tra la bleomicina idrolasi e la patogenesi della malattia con la mediazione dello OS.

Come è stato riportato in precedenza, molti scavenger di ROS sono presenti nel cibo, particolarmente nella frutta e nei vegetali (carotenoidi e flavonoidi). Il consumo regolare di questi nutrienti può avere effetti benefici e alcuni risultati preliminari hanno dimostrato che diete ricche in antiossidanti (estratti di fragola, spinaci, estratti di mirtilli) prevengono i danni neuronali legati allo OS nei ratti ⁽¹¹⁶⁾.

I dati sulla correlazione tra consumo di frutta e vegetali e rischio di malattia degenerativa hanno dimostrato che altri nutrienti della dieta, oltre ai ben noti antiossidanti, possono svolgere un ruolo importante nel sistema nervoso centrale ⁽¹¹⁷⁾.

Studi epidemiologici che confermino gli effetti benefici degli antiossidanti nella AD non sono stati ancora condotti. L'utilizzo di misure terapeutiche per diminuire il livello di OS e per ridurre il rischio o rallentare la progressione della malattia risulta appropriato e in particolare la vitamina E (α -tocoferolo) sembra avere un ruolo preventivo nella AD ⁽¹¹⁸⁾. Dati ottenuti da un ampio trial multicentrico supportano questo concetto, mostrando che una terapia antiossidante (vitamina E e/o selegilina idrocloridrica) può rallentare la progressione di AD ⁽¹¹⁹⁾. Questi risultati suggeriscono che la vitamina E ritarda il deterioramento funzionale in pazienti con AD moderata, ed esiste ora il razionale per un altro trial multicentrico per determinare se la vitamina E possa prevenire lo sviluppo di demenza in soggetti anziani con MCI ⁽¹²⁰⁾. Nell'HAAS, in 3385 giapponesi anziani, l'uso supplementare combinato di vitamina E e C risultava associato a una riduzione dell'88% della frequenza di sviluppo successivo di VaD. Questi soggetti erano anche protetti nei confronti della demenza mista e di altri tipi di demenza, mentre nessun effetto protettivo è stato osservato verso la AD ⁽¹²¹⁾.

Molti altri studi sull'uso terapeutico di sostanze antiossidanti note nella AD (estratto di Ginkgo Biloba, melatonina, flavonoidi e carotenoidi) sono stati pubblicati, così come è stata studiata la somministrazione per un periodo di 2 anni di un potente agente chelante come la desferoxamina, che ha mostrato di ritardare la progressione della malattia, probabilmente inibendo la perossidazione lipidica ferro-dipendente ⁽¹²²⁾.

L'estratto EGb 761 del Ginkgo Biloba nella AD è stato studiato in due trial clinici ^(123,124) ed entrambi gli studi hanno concluso che esso ha un effetto positivo sulle funzioni cognitive praticamente sovrapponibile a quello della tacrina. Una review formale di oltre 30 studi su questo farmaco ha dimostrato un piccolo ma significativo miglioramento cognitivo dei pazienti con AD ⁽¹²⁵⁾, anche se il EGb 761, oltre alle proprietà antiossidanti, possiede effetti protettivi sui neurorecettori ed effetti inibitori nei confronti delle monoamine ossidasi ^(126,127).

Alte concentrazioni plasmatiche di omocisteina (Hcy), derivate da uno status inadeguato di vitamine del gruppo B (vitamina B12 e, in grado minore, B6) e folati ^(128,129), sono state inoltre correlate al declino cognitivo e alla AD istologicamente confermata ^(44,130). L'iperomocisteinemia è un fat-

tore di rischio, recentemente individuato, per le malattie cerebrovascolari, in quanto provoca ischemia cerebrale ⁽¹³¹⁾; inoltre, poiché sia i folati che la vitamina B12 sono i maggiori responsabili dei livelli circolanti di Hcy, la misurazione della concentrazione plasmatica totale di Hcy potrebbe aiutare a identificare soggetti con demenza che hanno deficit vitaminici ⁽¹³²⁾. Altri fattori della dieta e dello stile di vita sembrano essere forti predittori della concentrazione di Hcy; infatti, il consumo di tè, l'uso di estrogeni e il livello di attività fisica sono inversamente correlati con la concentrazione totale di Hcy, mentre l'intake di caffè è positivamente associato con i livelli plasmatici totali di Hcy ⁽¹³³⁾. Un trattamento a lungo termine di soggetti a rischio per AD con agenti terapeutici antiossidanti più efficaci potrebbe potenzialmente rallentare la degenerazione neuronale e ritardare o prevenire l'esordio della malattia.

Infine, è controversa la possibile correlazione tra AD e alluminio, benché questo metallo possa giocare un ruolo importante nello OS. Infatti, l'alluminio è neurotossico per gli animali e gli uomini e alcuni studi epidemiologici hanno suggerito l'esistenza di un'associazione tra alluminio presente nell'acqua potabile e demenza ⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾, mentre studi recenti non hanno trovato alcuna correlazione ^(137,138). La coorte dello studio PAQUID, con follow-up a 8 anni, ha recentemente confermato l'ipotesi che un'alta concentrazione di alluminio nell'acqua potabile possa essere un fattore di rischio per l'AD ⁽¹³⁹⁾. Studi sull'alluminio nel cervello di soggetti con AD non hanno prodotto risultati coerenti e non hanno risolto la controversia ⁽¹⁰⁸⁾. Inoltre, l'esposizione degli uomini all'alluminio deriva soprattutto dalla dieta, visto che additivi dell'alluminio sono largamente contenuti in particolari cibi ampiamente disponibili, quali pancake, biscotti, chewing gum e muffin ⁽¹⁴⁰⁾. Evidenze preliminari suggeriscono che il consumo di cibo contenente ampie quantità di additivi di alluminio può avere effetti sul rischio di sviluppare AD ⁽¹⁴¹⁾. Altri studi recenti hanno evidenziato che, anche con un normale intake calorico, i pazienti con AD avevano un aumentato assorbimento di alluminio, supportando l'ipotesi che una dieta a lungo termine ricca in cibi "acid-forming", quali le proteine, possa portare a un aumento dell'assorbimento di alluminio anche dopo aver cambiato il tipo di dieta ⁽¹⁴²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1957; 2:298-300.
2. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocytes (hemocuperina). *J Biol Chem* 1969; 244:6049-6055.
3. Bray TM. Antioxidants and oxidative stress in health and disease: introduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:195.
4. Joseph JA, Denisova NA, Bielinski D, et al. Oxidative stress protection and vulnerability in aging: putative nutritional implications for interventions. *Mech Ageing Dev* 2000; 116:141-153.
5. Howieson D, Dame A, Camicoli R, et al. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:584-587.
6. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - Report of a National Institute of Mental Health work group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2:261-276.
7. Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1007-1015.
8. Ritchie K, Leibovici D, Ledesert B, et al. A typology of subclinical senescent cognitive disorder. *Br J Psychiatry* 1996; 168:470-476.
9. American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
10. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatrics* 1994; 6:63-68.
11. Schroder J, Kratz B, Pantel J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm* 1998; 54:51-59.
12. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, et al. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45:741-747.
13. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, et al. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing* 1996; 25:201-205.
14. Flicker C, Ferris S, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41:1006-1009.
15. Paykel ES, Brayne C, Huppert FA, et al. Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:325-332.
16. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*

- 1986; 149:698-709.
17. Nolan KA, Blass JP. Preventing cognitive decline. *Clin Geriatr Med* 1992; 8:19-34.
 18. [TRADOTTO] Capurso A, Panza F, Solfrizzi V, et al. Declino cognitivo età-correlato: valutazione e strategie di prevenzione. *Recenti Prog Med* 2000; 91:127-134.
 19. Fillit HM. The clinical significance of normal cognitive decline in late life. In: Fillit HM, Butler RN (eds). *Cognitive decline. Strategies for prevention*. Oxford University Press: Oxford 1997, pp.1-7.
 20. Breteler MM, Claus JJ, et al. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *Br Med J* 1994; 308:1604-1608.
 21. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. *JAMA* 1995; 274:1846-1851.
 22. Richardson JT. Cognitive function in diabetes mellitus. *Neurosci Biobehav Rev* 1990; 14:385-388.
 23. Blazer D, Burchett B, Service C, et al. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol* 1991; 46:M210-215.
 24. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al. After reaching retirement age, physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38:123-128.
 25. White LR, Foley DJ, Havlik RJ. Lifestyle risk factors for cognitive impairment. In: Fillit HM, Butler RN (eds). *Cognitive decline. Strategies for prevention*. Oxford University Press: Oxford 1997, pp.23-32.
 26. Sahyoun NR, Otradovec CL, Hartz SC, et al. Dietary intakes and biochemical indicators of nutritional status in an elderly, institutionalized population. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:524-533.
 27. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry P. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249:2917-2921.
 28. Schneider EL, Vining EM, Hadley EC, et al. Recommended dietary allowances and the health of the elderly. *N Engl J Med* 1986; 314(3):157-160.
 29. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R. Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol* 1998; 148:45-50.
 30. Verlangieri AJ, Kapeghian JC, el-Dean S, et al. Fruit and vegetables consumption and cardiovascular mortality. *Med Hypotheses* 1985; 16:7-15.
 31. Mayne ST. Beta-carotene. Carotenoids and disease prevention in humans. *FASEB J* 1996; 10:690-701.
 32. Doll R. An overview of the epidemiologic evidence linking diet and cancer. *Proc Nutr Soc* 1990; 49:119-131.
 33. Willett WC. Diet and health: what should we eat? *Science* 1994; 264:532-537.
 34. Sharoni Y, Giron E, Risc M, et al. Effects of lycopene-enriched tomato oleoresin on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Cancer Detect Prevent* 1997; 21:118-123.
 35. Pinto JT, Qiao C, Xing J, et al. The effects of garlic thioallyl derivatives on growth glutathione concentration and polyamine formation of human prostate carcinoma cells in culture. *Am J Clin Nutr* 1997; 46:2586-2593.
 36. Rai SS, Shovlin C, Wesner KA. A double-blind placebo controlled study of Gingko Biloba extract ("tanakan") in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin* 1991; 12:350-355.
 37. Kleijnen J, Knipschild P. Gingko Biloba. *Lancet* 1992; 340:1136-1139.
 38. Kleijnen J, Knipschild P. Gingko Biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharm* 1992; 34:352-358.
 39. Oyama YA, Hayashi H, Ueha T. Ca²⁺-induced increase in oxidative metabolism of dissociated mammalian brain neurons effect of extract of Gingko Biloba leaves. *Jpn J Pharmacol* 1993; 61:367-370.
 40. Selhub J, Bagley LC, Miller J, et al. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):614S-620S.
 41. Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, et al. Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):643S-649S.
 42. Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH, et al. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:93-102.
 43. Lauque S, Wegner A, Ousset PJ, et al. Etude comparative des apports alimentaires et des fonctions neuro-psychologiques explorées par le test de code de WAIS. *Age Nutr* 1995; 6:68-72.
 44. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, et al. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine in cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:306-314.
 45. La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, et al. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:20-29.
 46. Perrig WJ, Perrig P, Stehelin B. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:718-724.
 47. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:803-809.
 48. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J Agric Food Chem* 1996; 44:3426-3431.
 49. Wang H, Cao G, Prior R. Total antioxidant capacity of fruits. *J Agric Food Chem* 1996; 44:701-705.
 50. Prior RL, Cao G, Martin A, et al. Antioxidant capacity as influenced by total phenolic and anthocyanin content, maturity and variety of Vaccinium species. *J Agric Food Chem* 1998; 46:2586-2593.
 51. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, et al. Long-term dietary strawberry, spinach or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J Neurosci* 1998; 18:8047-8055.
 52. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, et al. Reversals of age-related declines in neuronal signal-transduction, cognitive and motor behavioral deficits with blueberry, spinach or strawberry,

- Long-term dietary supplementation. *J Neurosci* 1999; 19:8114-8121.
53. Krischer SM, Eise mann M, Bock A, et al. Protein-facilitated export of arachidonic acid from pig neurophils. *J Biol Chem* 1997; 272:10601-10607.
 54. Halder J, Bhaduri AN. Protective role of black tea against oxidative damage of human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244:903-907.
 55. Siebens H, Trupe E, Siebens A, et al. Correlates and consequences of eating dependency in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:192-198.
 56. Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, et al. Dietary patterns and cognitive functions in elderly subjects. *Aging Clin Exp Res* 1997; 9(suppl 4):45-47.
 57. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999; 52:1563-1569.
 58. Capurso A, Panza F, Solfrizzi V, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Publ Health Nutr* 2001 (in corso di stampa).
 59. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. The Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):1402S-1406S.
 60. Pradignac A, Schlienger JL, Velten M, et al. Relationships between macronutrient intake, handicaps, and cognitive impairments in free living elderly people. *Aging Clin Exp Res* 1995; 7:67-74.
 61. Manna C, Galletti P, Cucciolla V, et al. The protective effect of the olive oil polyphenol (3,3-Dihydroxyphenyl)-ethanol counteract reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. *J Nutr* 1997; 127:286-292.
 62. Mittenberg W, Seidenberg M, O'Leary DS, et al. Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11:918-932.
 63. Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:275-280.
 64. Capurso A, Panza F, Solfrizzi V, et al. Monounsaturated fatty acids and neuroprotection. The results of a study of cognitive decline in old age. Is there a case for this treatment in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2001 (in corso di stampa).
 65. Jones CB, Arai T, Rapoport SI. Evidence for the involvement of docosahexanoic acid in cholinergic stimulated signal transduction at the synapse. *Neurochem Res* 1997; 22:663-670.
 66. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids preparation (SR-3) on brain biochemistry and on behavioral and cognitive functions. In: Yehuda S, Mostofsky DI (eds). *Handbook of essential fatty acids biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa, New Jersey: Humana Press 1997, pp.427-452.
 67. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 1999; 56:565-570.
 68. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, et al. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive functions in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145:33-41.
 69. Huijbregts PP, Feskens EJM, Rasanen L, et al. Dietary intake in five ageing cohorts of men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49:852-860.
 70. Huijbregts PP, Feskens EJM, Rasanen L, et al. Dietary patterns and cognitive function in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:826-831.
 71. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
 72. White L. Is silent cerebrovascular disease an important cause of late-life cognitive decline? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:328-330.
 73. Larson EB. Illnesses causing dementia in the very elderly. *N Engl J Med* 1993; 328:203-205.
 74. Erkinjuntti T, Hachinski V. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3:3-23.
 75. Gorelick PB, Mangone CA. Vascular dementia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1991; 7:599-615.
 76. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, et al. Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:840-845.
 77. Gey KE, Stahelin HB, Eicholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke. *Clin Invest* 1993; 71:3-6.
 78. Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:275-280.
 79. Gey KE, Stahelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke. *Clin Invest* 1993; 71:3-6.
 80. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology* 1993; 43:1656-1665.
 81. Gilman MW, Cupples LA, Gagnon D, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273:1113-1117.
 82. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997; 42:776-782.
 83. McGee DL, Reed DM, Yano K, et al. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984; 119:667-676.
 84. Sasaki S, Zhang X-H, Kesteloot H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol, and stroke mortality. *Stroke* 1995; 26:783-789.
 85. Ross GW, Petrovitch H, White LR, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 1999; 53:337-343.

86. Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, et al. Inverse association of dietary fat with the development of ischemic stroke. *JAMA* 1997; 278:2145-2150.
87. Yamori Y, Horie R, Tanase H, et al. Possible role of nutritional factors in the incidence of cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1984; 6:49-53.
88. Capurso A, Panza F, Solfrizzi V, et al. Sindromi cliniche nell'atrofia lobare fronto-temporale. *Dementia Update* 2000; 6:12-20.
89. Gustafson L, Abrahamson M, Grubb A, et al. Apolipoprotein-E genotyping in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:240-243.
90. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43:815-825.
91. Cooper PN, Jackson M, Lennox G, et al. Tau, ubiquitin, and B-crystallin immunohistochemistry define the principal causes of degenerative frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1995; 52:1011-1015.
92. Smith MA, Kutty RK, Richey PL, et al. Heme oxygenase-1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1994; 145:42-47.
93. Gerst JL, Siedlak SL, Nunomura A, et al. Role of oxidative stress in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(suppl 1):85-87.
94. Colton CA, Gilbert DL. Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett* 1987; 223:284-288.
95. Perez N, Valpuesta JM, de Garcini EM, et al. Ferritin is associated with the aberrant tau filaments present in progressive supranuclear palsy. *Am J Pathol* 1998; 152:1531-1539.
96. Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. Reactive oxygen intermediates apparently widely used messengers in the activation of the NFkB transcription factor and HIV-1. *EMBO J* 1991; 10:2247-2258.
97. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂. Role in cell survival following oxidant injury. *J Biol Chem* 1996; 271:4138-4142.
98. Montine TJ, Huang DY, Valentine WM, et al. Crosslinking of apolipoprotein E by products of lipid peroxidation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:202-210.
99. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996; 14:55-61.
100. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1485-1492.
101. Graves AB, Larson EB, Edland SD, et al. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington State. The Kame Project. *Am J Epidemiol* 1996; 144:760-771.
102. White L, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii. *JAMA* 1996; 276:955-960.
103. Harman D. Free radical theory of aging: Alzheimer's disease pathogenesis. *Age* 1995; 18:97-119.
104. Smith MA, Sayre L, Perry G. Morphological aspects of oxidative damage in Alzheimer's disease. In Beal MF, Howell H, Bodis-Wollner I (eds). *Mitochondria and Free Radicals in Neurodegenerative Diseases*. New York: Wiley-Liss, Inc. 1997, p.50.
105. Hulette C, Nochlin D, McKeel D, et al. Clinical-neuropathologic findings in multi-infarct dementia: A report of six autopsied cases. *Neurology* 1997; 48:668-672.
106. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease, The Nun Study. *JAMA* 1977; 277:811-817.
107. Grant B. Dietary links to Alzheimer's disease. *Alz Dis Rev* 1997; 2:42-55.
108. Grant B. Dietary links to Alzheimer's disease: 1999 Update. *J Alz Dis* 1999; 1:197-201.
109. Kalmijin S, Lauher LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42:776-782.
110. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neur* 1997; 153:185-192.
111. Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, et al. Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(suppl 1):S62-66.
112. Markesbery WR. The role of oxidative stress in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1449-1452.
113. Markesbery WR, Carney JM. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999; 9:133-146.
114. Montoya SE, Aston CE, DeKosky ST, et al. Bleomycin hydrolase is associated with risk of sporadic Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1998; 18:211-212.
115. Raina AK, Takeda A, Nunomura A, et al. Genetic evidence for oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1999; 10:1355-1357.
116. Chadman K, Joseph JA, Shukitt-Hale B, et al. Diets high in antioxidant activity prevent the deleterious effects of oxidative stress on signal transduction and nerve growth factor (NGF). *Soc Neurosci* 1997; 23:348.
117. Martin A, Prior R, Shukitt-Hale B, et al. Effects of fruits, vegetables or vitamin E rich diet on vitamins E and C distribution in peripheral and brain tissues: implications for brain function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:B144-151.
118. van Reekum R, Simard M, Cohen T. The prediction and prevention of Alzheimer's disease: towards a research agenda. *J Psych Neurosci* 1999; 24:413-430.
119. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A control-

- led trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:1216-1222.
120. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):630S-636S.
 121. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54:1265-1272.
 122. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TPA, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337:1304-1308.
 123. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proofs of the efficacy of the Ginkgo Biloba special extract BGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:47-56.
 124. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo Biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278:1327-1332.
 125. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of the Ginkgo Biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1409-1515.
 126. DeFeudis P. Ginkgo Biloba (BGb 761). From chemistry to the clinic. Wiesbaden, Germania: Ullstein-Mosby 1998.
 127. Cohen-Salmon C, Vernault P, Martin B, et al. Effects of Ginkgo Biloba extract BGb 761 on learning and possible actions on aging. *J Physiol (Parigi)* 1997; 91:291-300.
 128. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:131-138.
 130. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1449-1455.
 131. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274:1049-1057.
 129. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, et al. Is metabolic evidence for vitamin B 12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer's disease? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52:M76-79.
 132. Delpont R. Hyperhomocysteinemia, related vitamins and dementias. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:195-196.
 133. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, et al. Folate intake, lifestyle factors and homocysteine concentration in younger and older woman. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1156-1163.
 134. Martyn CN, Barker DJP, Osmond C, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet* 1989; 1:59-62.
 135. Flaten TP. Geographical relation between aluminum in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer' disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environ Feochm Health* 1990; 12:152-167.
 136. McLachlan DRC, Bergeron C, Smith JE, et al. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminium in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46:401-405.
 137. Forster DP, Newens AJ, Kay DWK, et al. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:253-258.
 138. Martyn CN, Coggon DN, Lacey RF, et al. Aluminium concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8:281-286.
 139. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, et al. Relation between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000;152:59-66.
 140. Pennington JA, Schoen SA. Estimates of dietary exposure to aluminium. *Food Addit Contam* 1995; 12:119-128.
 141. Rogers MAM, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28:205-209.
 142. Roberts NB, Clough A, Bellia JP, et al. Increased absorption of aluminium from a normal dietary intake in dementia. *J Inorg Biochem* 1998; 69:171-176.