

## Προστατευτικοί και προδιαθεσικοί παράγοντες στις άνοιες – Νόσο Αλτσχάιμερ

Νίκος Σκαρμέας, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
Αιγινήτειο Νοσοκομείο

### Περίληψη

Η αιτία της ΝΑ δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονίδια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν τη σπάνια «οικογενή» μορφή της νόσου που αντιπροσωπεύει το 2-3% και που αρχίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (πχ ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97-98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλήρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί - περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνουν τους κάτωθι: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακοί παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογόνα, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντιφλεγμονώδη κλπ), παράγοντες επηρεάζοντας το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές, κοινωνικές δραστηριότητες, φυσική άσκηση κλπ) και διατροφικοί παράγοντες.

**Λέξεις ευρετηρίου:** άνοια, νόσος Αλτσχάιμερ, πρόληψη, παράγοντες κινδύνου

## Protective and risk factors in dementias – Alzheimer’s disease

Author: Nikolaos Scarmeas, MD, PhD.

### Summary

The causes of the vast majority of Alzheimer’s disease (AD) cases are not known. It seems that genetic factors play an important role. These factors include 3 genes that are transmitted in an autosomal dominant pattern with a probability of 50% from parents to children. However these deterministic genes relate to the rare “familial” form of the disease that represents less than 2-3% and starts at a very young age. Susceptibility genetic factors appear to play some, but lesser, role in the common “sporadic” form of the disease (97-98% of AD patients). Simultaneously, non-genetic - environmental factors appear to influence the likelihood of developing the disease. These factors include the following: age, sex, Down syndrome,, cardiovascular factors (diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity), smoking, trauma, depression, medications (hormones such as estrogens, anti-hypertensives, anti-dyslipidemic, anti-inflammatory, etc.), factors affecting the cognitive reserve (IQ, education, occupation, intellectual activities, social activities, physical exercise, etc.) and dietary factors. We briefly summarize the evidence relating to such factors. Whether they have an etiologic relation with dementia and AD and whether their modification may result in disease prevention, remains to be demonstrated.

**Key Words:** dementia, Alzheimer’s disease, protective factors, risk factors

## Εισαγωγή

Ανοια =  $a + \nu o u s$ , δηλαδή απώλεια του νου ή αλλιώς προοδευτική μείωση των νοητικών λειτουργιών του ατόμου. Άρα ανοια είναι η κλινική εκδήλωση της απώλειας πνευματικών ικανοτήτων που προϋπήρχαν, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να οφείλεται με τη σειρά της σε μια σειρά από νευρολογικές νόσους εκ των οποίων συχνότερη είναι η νόσος Alzheimer (NA) η οποία είναι υπεύθυνη για ~ 70% των ανοικών συνδρόμων, ειδικότερα των ηλικιωμένων. Άλλες νοσηλικές οντότητες που οδηγούν σε ανοια είναι η αγγειακή ανοια (άνοια λόγω εγκεφαλικών επεισοδίων), η Παρκινσονική ανοια (άνοια ως αποτέλεσμα της νόσου του Πάρκινσον), η άνοια με σωμάτια Lewy, η μετωποκροταφική άνοια κλπ. Επίσης είναι δυνατόν η άνοια να προκαλείται από τη συνύπαρξη περισσότερας της μίας νευρολογικής νόσου: π.χ. μεικτή άνοια από NA και αγγειακές βλάβες.

Μια συχνή παρανόηση είναι ότι η απώλεια των νοητικών ικανοτήτων αποτελεί τμήμα της φυσιολογικής διαδικασίας της γήρανσης. Είναι σήμερα γνωστό ότι αυτό δεν είναι σωστό; όσο μεγαλώνουμε ορισμένοι από εμάς θα νοσήσουν και ορισμένοι δε θα νοσήσουν από άνοια. Ωστόσο ο κίνδυνος για ανάπτυξη άνοια αυξάνεται με τη γήρανση και η νόσος είναι εξαιρετικά συχνή στις μεγάλες ηλικίες; 2% του πληθυσμού ηλικίας 65-74 έχει άνοια, ποσοστό που ανεβαίνει στο 19% για τις ηλικίες 75-84 και στο 42% για τους μεγαλύτερους των 85 ετών. Αυτή τη στιγμή στις ΗΠΑ πάνω από 5 εκατομύρια πάσχουν από τη NA, νούμερο που αναμένεται να ανέλθει σε πάνω από 13 εκατομύρια το 2050(1). Το ετήσιο κόστος για τη φροντίδα των ασθενών με NA στις ΗΠΑ είναι συγκρίσιμο με το ετήσιο κόστος του πολέμου στο Ιράκ. Με τη γήρανση του πληθυσμού και εν τη απουσία προληπτικών ή θεραπευτικών μεθόδων, η συχνότητα της NA βγαίνει αυξανόμενη. Οι προβέψεις δε αναφέρουν ότι στις επόμενες δεκαετίες είναι πιθανό το κόστος αυτό να επταπλασιαστεί.

Συνεπώς η μελέτη (και συνεπώς πιθανή τροποποίηση) παραγόντων που ίσως να επιδρούν στη NA, είναι σημαντικότερη ως εργαλείο βαθύτερης γνώσης της παθογένειας της νόσου, αλλά και για λόγους κοινωνικούς, πολιτικούς και οικονομικούς.

Η αιτία της NA δεν είναι γνωστές. Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν 3 γονίδια που μεταδίδονται με πιθανότητα 50% από τους γονείς στα παιδιά. Ωστόσο τα γονίδια αυτά αφορούν τη σπάνια «οικογενή» μορφή της νόσου που αντιπροσωπεύει το 2-3% και που αρχίζει σε πολύ νεαρά ηλικία (πχ ηλικία 50, 40 ή και 30 ετών). Γενετικοί παράγοντες φαίνεται να παίζουν κάποιο, αλλά μικρότερο, ρόλο και στη συχνή «σποραδική» μορφή της νόσου από την οποία πάσχει το 97-98% των ασθενών. Ωστόσο, στην παρούσα φάση αλλά και στο άμεσο μέλλον οι γενετικοί

αυτοί παράγοντες δεν είναι ούτε πλήρως γνωστοί ούτε τροποποιήσιμοι. Ταυτόχρονα, μη γενετικοί - περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Οι παράγοντες αυτοί συμπεριλαμβάνουν τους κάτωθι: ηλικία, φύλο, σύνδρομο Down, καρδιαγγειακοί παράγοντες (διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία), κάπνισμα, τραυματικές κακώσεις, κατάθλιψη, φάρμακα (ορμόνες όπως οιστρογόνα, αντιυπερτασικά, αντιδυσλιπιδαιμικά, αντιφλεγμονώδη κλπ), παράγοντες επηρεάζοντες το νοητικό απόθεμα (IQ, εκπαίδευση, επάγγελμα, πνευματικές, κοινωνικές δραστηριότητες, φυσική άσκηση κλπ) και διατροφικοί παράγοντες(2).

Εξ' αυτών η αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύλο (αμφισβητούμενος παράγων κινδύνου)(3) και το σύνδρομο Down είναι προφανώς μη τροποποιήσιμοι.

Όσο προς του καρδιαγγειακούς παράγοντες είναι σαφές ότι προδιαθέτουν για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και αγγειακή ανοια (ένα είδος ανοίας διαφορετικό από τη NA). Ωστόσο το εάν συνιστούν παραγόντες κινδύνου για τη NA αφ'εαυτή παραμένει ασαφές στη βιβλιογραφία. Φαίνεται ότι διαβήτης(4, 5), υπέρταση(6-8), δυσλιπιδαιμία(9, 10), και παχυσαρκία στη μέση ηλικία(11) πιθανώς να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου μερικές δεκαετίες μετά. Ωστόσο, αν και εν μέρει οξύμωρο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία λίγα έτη πριν την εμφάνιση της νόσου δεν φαίνεται να αποτελούν παραγόντες κινδύνου. Ο διαβήτης φαίνεται να έχει την ισχυρότερη συσχέτιση γιατί έχει διασυνδεθεί με τη NA όχι μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και σε μελέτες βασικής έρευνας (υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί αναμεσα στη βιοβιολογία της ινσουλινης και αυτή του αμυλοειδούς - της βασικής παθολογοανατομικής βλάβης που προκαλεί τη NA).

Με βάση την πιθανή συσχέτιση καρδιαγγειακών παραγόντων (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία κλπ) με τη NA, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι φάρμακα που θεραπεύουν τις παθήσεις αυτές (αντιυπερτασικά(12), στατίνες(13) κλπ) πιθανόν να προστατεύουν. Επίσης, επειδή η NA χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων και από υψηλά επίπεδα φλεγμονής έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι στεροειδή αντιφλεγμονώδη (κορτιζόνη), αλλά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη(14) (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε καθημερινή βάση για αντιμετώπιση μυοσκελετικών και άλλων πόνων) πιθανόν να προστατεύουν. Ωστόσο οι μέχρι τώρα μελέτες είναι αντικρουόμενες και δεν υπάρχει σαφής βοήθεια ως προς τη NA από τα φάρμακα αυτά.

Παλαιότερες μελέτες είχαν υποστηρίξει ότι το κάπνισμα πιθανώς να είναι προστατευτικό ως προς τη NA. Ωστόσο, νεότερες καλύτερες μελέτες που πάσχουν από λιγότερα μεθοδολογικά σφάλματα καταδεικνύουν ότι το κάπνισμα σαφώς αυξάνει την πιθανότητα NA(15, 16).

Οι εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα όχι μόνο για άνοια εκ τραυ-

ματικής κάκωσης ('dementia pugilistica' ένα είδος ανοίας διαφορετικό από τη ΝΑ), αλλά και για ΝΑ αφ'ε-αυτής. Αυτό φαίνεται να ισχύει για εγκεφαλικές τραυματικές κακώσεις σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά ειδικότερα για σοβαρότερες κακώσεις που είχαν οδηγήσει σε διάσειση και απώλεια συνειδησης για μεγάλο χρόνο (πχ μεγαλύτερο των μερικών λεπτών ή ημιώρου).

Η κατάθλιψη πιθανώς να σχετίζεται με άνοια και ΝΑ μέσω πολλαπλών βιολογικών μηχανισμών(17). Παλαιότερες μελέτες έδειχναν ότι παρουσία καταθλιψης αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΝΑ λίγα ετη αργότερα. Ωστόσο είναι σαφώς διαπιστωμένο ότι οι ασθενείς με ΝΑ δεν εκδηλώνουν μόνο συμπτώματα από τη νοτική σφαίρα, αλλά και συμπεριφορικά – ψυχοπαθικά, ένα από τα συχνότερα των οποίων είναι η κατάθλιψη. Για το λόγο αυτό δεν είναι σαφές αν η κατάθλιψη πραγματικά αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΑ ή απλώς αντιπροσωπεύει μια πρώιμη εκδήλωση της ίδιας της νόσου. Παρα ταύτα, νεώτερες μελέτες δείχνουν ότι κατάθλιψη στη μέση ηλικία πιθανώς να οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα για ΝΑ πολλές δεκαετίες αργότερα(18, 19).

Οι γυναίκες έχουν ελαφρώς αυξημένες πιθανότητες για ΝΑ σε σχέση με τους άντρες(3). Αυτό έχει αποδοθεί είτε στη μεγαλύτερη μακροβιοτητα των γυναικών (αρα και περισσότερες ευκαιρίες να αναπτυχθούν τη νόσο) είτε στις θηλυκές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Με βάση πολλές μελέτες τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη πιθανώς να δρουν προστατευτικά στον εγκέφαλο και τις νοτικές λειτουργίες. Όταν λοιπόν οι γυναίκες με την εμμηνόπαυση χασουν την προστασία τους, ο κίνδυνος για ΝΑ πιθανώς να αυξάνει. Ωστόσο μια μεγάλη πρόσφατη πολυετής κλινική μελέτη κατέδειξε ότι υποκατάσταση με οιστρογόνα ή προγεστερόνη σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες όχι μόνο δεν προστατεύει από ΝΑ ή άλλα νοτικά προβλήματα, αλλά πιθανώς να δρουν και επιβαρυντικά(20-22). Το εάν η χρήση τους ετη νωρίτερα, στην περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο, βοηθά δεν είναι ξεκάθαρο.

Η θεωρία του «νοτικού αποθέματος» προτείνει ότι υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο ως προς τη δυνατότητα καταπολέμησης της ΝΑ (23-25). Παραδείγματος χάριν σημαντικό ποσοστό των ανθρώπων που έχουν βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλο τους δεν πασχουν από συμπτώματα της ΝΑ. Υποστηρίζεται ότι άνθρωποι με μεγαλύτερο νοτικό απόθεμα πιθανώς να μπορούν να αντιρροπούν βλάβες τύπου ΝΑ στον εγκέφαλο τους (πχ χρησιμοποιώντας υγιείς – μη προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου ή λόγω πιο 'αποτελεσματικής' λειτουργίας του εγκεφάλου) ώστε να εκδηλώνουν τη νόσο αργότερα ή και καθόλου. Παράγοντες που επηρεάζουν το νοτικό απόθεμα και επομένως και τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΝΑ περιλαμβάνουν το νοτικό ηλικιακό (IQ), το επάγγελμα, την εκπαίδευση, και τις γενικότερες βιωματικές εμπειρίες. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι άνθρωποι με υψηλότερο νο-

τικό ηλικιακό, υψηλότερη εκπαίδευση, πιο απαιτητικά επαγγέλματα και περισσότερες δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου(26, 27) (συμπεριλαμβανομένων πνευματικών, κοινωνικών, αλλά και φυσικών-σωματικών δραστηριοτήτων(28, 29)) έχουν μικρότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΝΑ. Το αν οι συσχετίσεις αυτές είναι πραγματικά αιτιολογικές (δηλαδή υπάρχει πραγματική προστασία) ή απλώς μεθοδολογικά σφάλματα επιστημονικών μελετών είναι αντικείμενο διαφωνίας στην επιστημονική κοινότητα.

Στην πληθώρα των περιβαλλοντικών παραγόντων που έχουν συσχετιστεί με τη ΝΑ, δε μπορούσε να λείπει και η διατροφή. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα(30). Υψηλότερη πρόσληψη διαφόρων βιταμινών όπως C, E, B6, B12, φυλικού οξέως, φλαβονοειδών, ακόρεστων λιπαρών και ψαριών και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (καθώς και μια σειρά άλλων αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών συμπληρωμάτων διατροφής, τροφών και θρεπτικών συστατικών) έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΝΑ ή με βραδύτερη νοτική έκπτωση. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι ο κίνδυνος για ΝΑ ή νοτική έκπτωση δε συσχετίζεται με την πρόσληψη των ανωτέρω. Μια από τις πιθανές αιτίες των παραπάνω αντικρουόμενων ερευνών είναι και το γεγονός ότι εξετάζουν διατροφικά στοιχεία απομονωμένα και όχι ως μέρη μιας συνολικής διαίτας. Η εξέταση συνολικών διατροφικών σχημάτων παρέχει τα πλεονεκτήματα της συνεκτίμησης πολλών διατροφικών στοιχείων ταυτόχρονα ενσωματώνοντας πιθανές αλληλεπιδράσεις τους και της αποφυγής πολλαπλών συγκρίσεων(31). Ένα τέτοιο διατροφικό σχήμα είναι η Μεσογειακή Δίαιτα. Η Μεσογειακή Δίαιτα χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, δημητριακών, μέτρια προς υψηλή πρόσληψη ψαριών, υψηλή πρόσληψη πολλακώρεστων λιπαρών οξέων (κυρίως υπό τη μορφή ελαιολάδου), χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, χαμηλή πρόσληψη κρεατοκομικών και γαλακτοκομικών προϊόντων και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως υπό τη μορφή κρασιού και συνήθως κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Η Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων, αρκετών ειδών καρκίνου και συνολικής θνησιμότητας (32, 33). Νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι πιθανώς να σχετίζεται και με μειωμένη πιθανότητα για ΝΑ(28, 34). Ωστόσο γενικότερα, τα υφιστάμενα δεδομένα ως προς τη διατροφή δεν επαρκούν ώστε να μπορούν να συσταθούν με υψηλό βαθμό επιστημονικής βεβαιότητας συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες.

Συνοψίζοντας, οι σαφώς και χωρίς καμία αμφιβολία διαπιστωμένοι παράγοντες κινδύνου για ΝΑ είναι η γενετική προδιάθεση και η αύξηση της ηλικίας, δηλαδή είναι παράγοντες μη τροποποιήσιμοι. Ο ρόλος τροποποιήσιμων παραγόντων παραμένει ασαφής και δεν υπάρχει επιστημονικό consensus ως προς τη σημασία τους. Ωστόσο, με δεδομένο (α) τις επιπτώσεις

ως προς άλλα προβλήματα υγείας και παθήσεις και (β) την εστώ και αμφισβητούμενη πιθανότητα προστασίας για τη ΝΑ θα ήταν σωφρον να αποφεύγουμε κраниοεγκεφαλικές κακώσεις και κάπνισμα, να προλαμβάνουμε ή να θεραπεύουμε καρδιαγγειακές νοσους όπως διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία ήδη από τη μέση ή και νεαρά ηλικία, να επιδιώκουμε υψηλή εκπαίδευση και απαιτητικά επαγγέλματα, να είμαστε πνευματικά, κοινωνικά και σωματικά δραστήριοι και να ακολουθούμε την παραδοσιακή, αλλά περιθωριοποιημένη στις μέρες μας, Μεσογειακή μας διατροφή. Εντατικές μελέτες είναι εν εξελίξει ως προς το θέμα αυτό και τα επόμενα έτη θα μας δώσουν ελπίζουμε όχι μόνο αποτελεσματικότερες θεραπείες, αλλά και καλύτερες τακτικές προληψής της ΝΑ, μιας μαστίγας της εποχής μας.

### Βιβλιογραφία

1. Alzheimer's A. 2011 Alzheimer's Disease Facts and Figures. 2011; Available from: [http://www.alz.org/downloads/Facts\\_Figures\\_2011.pdf](http://www.alz.org/downloads/Facts_Figures_2011.pdf).
2. NIH. NIH consensus development conference statement on preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. 2010; Available from: [http://consensus.nih.gov/2010/docs/alz/ALZ\\_Final\\_Statement.pdf](http://consensus.nih.gov/2010/docs/alz/ALZ_Final_Statement.pdf).
3. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
4. Forum AR. Alz Risk Factor Overview Diabetes Mellitus. [cited 2012]; Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=3>.
5. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4144.
6. Forum AR. Alz Risk Factor Overview Blood Pressure. [cited 2012]; Available from: <http://www.alzrisk.org/riskfactorview.aspx?rfid=1>.
7. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996 Apr 27;347(9009):1141-5.
8. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):233-40.
9. Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):201-12.
10. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1239-44.
11. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ*. 2005 June 11, 2005;330(7504):1360-.
12. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004034.
13. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD003160.
14. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*. 2008 Jul;65(7):896-905.
15. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Aug 15;166(4):367-78.
16. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28;171(4):333-9.
17. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):345-57.
18. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):35-41.
19. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 6;75(1):27-34.
20. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama*. 2004 Jun 23;291(24):2947-58.
21. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2003 May 28;289(20):2651-62.

22. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *Jama*. 2004 Jun 23;291(24):2959-68.
23. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):625-33.
24. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Oct;4(5):374-80.
25. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448-60.
26. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2236-42.
27. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):359-65.
28. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009 Aug 12;302(6):627-37.
29. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011 Jan;269(1):107-17.
30. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N. Diet and Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007 Sep;7(5):366-72.
31. Gu Y, Scarmeas N. Dietary patterns in Alzheimer's disease and cognitive aging. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Aug 1;8(5):510-9.
32. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jul 26;348(26):2599-608.
33. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
34. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006 Apr 18;59(6):912-21.