

# NUTRACEUTICI PER IL MANTENIMENTO DELLA SALUTE CEREBRALE E IL TRATTAMENTO DI MALATTIE NEURODEGENERATIVE

## Nutraceuticals for maintenance of normal brain health and treatment of neurodegenerative diseases

Gloria Brombo, Francesco Bonetti e Giovanni Zuliani

Università degli Studi di Ferrara, U.O. di Medicina Interna Universitaria, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale

### Keywords

Nutraceuticals  
Medical foods  
Nootropics  
Dementia  
Cognitive impairment

### Abstract

The activity of central nervous system relies on a complex machinery in which structure and function are strictly connected. To maintain and promote brain health it is of primary importance to ensure the intake of the dietary elements required for a normal neuronal function before aiming to improving it. Moreover, it is to consider that these elements cannot substitute the daily stimulation required to ensure the trophism of central nervous system produced by a physically and intellectually active life. On this basis, a nutraceutical approach useful to improve cognition has to take into account primarily a sufficient dietary intake of vitamins (especially B group ones, which surely generate cognitive symptoms when deficient) and an adequate choice of type and sources of micro- and macronutrients (the intake of mono- and polyunsaturated fatty acids has been associated with better cognitive performances, moreover a Mediterranean-like diet is also associated with prevention of cognitive decline and dementia). Among substances commonly used to treat cognitive decline, the most supported by evidences are choline mimetics and inhibitors of acetylcholinesterase that boost brain cholinergic activity. The use of Ginkgo biloba extracts (that ameliorate cerebral circulation) is also supported by encouraging evidences. These considerations apply to a lesser degree to the use of homotaurine (that is supposed to be anti-amyloidogenic and agonist of gabaergic systems), a promising substance that probably requires better designed studies to gain a solid place in clinical practice. In recent years, medical foods as Fortasyn Connect (that is intended to ameliorate neuronal plasticity) have introduced a new and more holistic approach to cognitive disorders, but more evidences are required to adequately assess its impact on cognitive decline and dementia.

## Introduzione

Nella stessa parola “nutraceutica” (da “nutrizione” e “farmaceutica”) è insita l’azione farmacologica di alcuni elementi nutrizionali che vengono identificati come utili per la prevenzione o la cura di condizioni o malattie. Parlando di “neuro-nutraceutica” è possibile innanzitutto distinguere:

- a) nutraceutici con proprietà utili al mantenimento della normale funzione del sistema nervoso centrale (SNC);
- b) nutraceutici con proprietà utili nel trattamento delle patologie che possono compromettere le funzioni cognitive (o con effetti nootropi sul soggetto sano).

Interpretando modernamente il concetto di salute, intesa come mantenimento e promozione del benessere psico-fisico, è necessario contestualizzare il possibile intervento medico al funzionamento del SNC. Struttura e funzione sembrano essere due elementi fortemente interconnessi quando si parla di sviluppo e trofismo del SNC.

---

Corrispondenza: Gloria Brombo. Università degli Studi di Ferrara, Via Aldo Moro, 8 - 44124 Ferrara.  
E-mail: g.brombo@gmail.com

Alla luce del continuo rimaneggiamento sinaptico, il “mantenimento” delle funzioni cognitive nel corso della vita assume un aspetto assai dinamico [1]. Quando stimolati, i percorsi neurali subiscono modificazioni positive (trofismo e arricchimento delle connessioni/complessità delle reti), mentre si impoveriscono e atrofizzano se l'attività si riduce o diventa scarsamente strutturata (sia da carenza di stimoli ambientali che da danno strutturale). Così per la salute del SNC sono necessari:

1. il mantenimento di un adeguato trofismo neuronale e una buona integrità delle reti neurali (salute anatomica del SNC);
2. l'adeguata attività delle suddette reti, affinché si rafforzino e strutturino le architetture funzionalmente efficaci e si ottimizzi lo sviluppo dei sistemi più utilizzati (salute funzionale del SNC).

In termini clinici, si può tradurre la precedente affermazione in due azioni: prevenzione delle patologie (anche sistemiche) che compromettono la vascolarizzazione del SNC, ne alterano il metabolismo o producono infiammazione (es. aterosclerosi, diabete, multimorbilità, tossicosi endogene/esogene, carenze di elementi essenziali); promozione di una adeguata attività cerebrale (coinvolgimento quotidiano in attività stimolanti, miglioramento del flusso cerebrale, della neurotrasmissione e del metabolismo neuronale).

Neurogenesi e neuroplasticità, che sembrano contribuire al mantenimento di un adeguato livello cognitivo anche in età adulta/avanzata, sono “stimolate” da una vita attiva sia fisicamente che intellettualmente, ma non possono tuttavia prescindere dal substrato di una buona funzione neuronale. Pertanto, l'effetto dei nootropi (farmaci che migliorano le capacità cognitive, come gli anticolinesterasici) può essere vanificato se sono carenti/assenti alcuni elementi essenziali per il funzionamento del SNC e per il mantenimento della sua architettura (vitamine, precursori dei fosfolipidi e dei neurotrasmettitori), oppure quando il danno sia così esteso da compromettere irreversibilmente la funzione. In questo ambito la nutraceutica offre possibili spunti di intervento, alcuni ormai consolidati, altri (la maggior parte) promettenti in ambito pre-clinico, ma attualmente privi di solide evidenze nell'uomo.

## Principi attivi di formulazioni nutraceutiche comunemente utilizzati nel trattamento del declino cognitivo

*Il declino cognitivo è una condizione clinica di variabile entità spesso profondamente invalidante. Accanto alle terapie tradizionali si fanno sempre più strada approcci terapeutici alternativi o complementari quali la nutraceutica.*

L'epidemiologia delle demenze vede la malattia di Alzheimer (AD) e, in minor misura, la demenza vascolare (VD) come principali cause di declino cognitivo età correlato. Da molti anni è discussa la possibile condivisione, da parte di AD e VD, di numerosi fattori eziopatogenetici (es. ipertensione, diabete, fumo, ecc.) [2]; sicuramente, il danno vascolare contribuisce all'aggravamento e alla “slatentizzazione” delle manifestazioni cliniche dell'AD [3]. I nutraceutici disponibili per il trattamento del declino cognitivo senile mirano pertanto a compensare le principali manifestazioni cliniche dell'AD attraverso un potenziamento del sistema colinergico e il contenimento della deposizione di amiloide nel SNC, oltre a mantenere l'integrità del sistema cerebrovascolare favorendo il flusso ematico locale.

### Sostanze ad azione sul sistema colinergico (colina e sostanze ad azione anticolinesterasica)

L'acetilcolina è uno dei neurotrasmettitori più rappresentati a livello del SNC e ricopre un ruolo cruciale nel mantenimento delle funzioni cognitive. Nei pazienti affetti da AD la trasmissione colinergica risulta severamente compromessa; per questo motivo, un potenziamento del sistema colinergico rappresenta un approccio terapeutico razionale in questa patologia. I due principali approcci terapeutici sono l'aumento della produzione di acetilcolina, indotto dalla somministrazione di precursori, e l'aumento della persistenza sinaptica del neurotrasmettitore, tramite l'impiego di inibitori delle acetilcolinesterasi, gli enzimi responsabili della clearance sinaptica dell'acetilcolina. La colina alfoscerato, precursore dell'acetilcolina somministrato alla dose di 1200 mg/die in tre somministrazioni, ha mostrato un miglioramento della performance alla testistica neuropsicologica rispetto al placebo, sia dopo tre che sei mesi di trattamento [4]. Nel trial ASCOMALVA (*Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease*) la colina alfoscerato (1200 mg/die) associata agli anticolinesterasici ha dimostrato migliori risultati

rispetto alla sola terapia anticolinesterasica con rallentamento della progressione del deficit cognitivo [5], riduzione dei disturbi comportamentali [6] e del quadro di apatia [7] in pazienti affetti da AD con componente vascolare. Per quanto riguarda gli anticolinesterasici invece è opportuno ricordare che la galantamina, un alcaloide estratto da diverse piante della famiglia delle Amarillidacee e ampiamente usato nella medicina tradizionale in oriente, è oggi (nella sua forma sintetica) uno dei farmaci approvati per il trattamento dell'AD. Negli ultimi anni sono stati commercializzati integratori contenenti estratti di piante con simile attività anticolinesterasica. Tra i più promettenti gli estratti di *Bacopa monnieri* (possibile efficacia emersa da una piccola metanalisi) [8], di alcune specie di *Salvia* (risultati positivi sulle funzioni cognitive in piccoli trial su pazienti con AD e su adulti sani) [9-11] e di *Huperzia serrata* (possibile efficacia nel trattamento dei sintomi dell'AD) [12]. Nonostante il solido razionale dell'impiego di questi estratti nel trattamento del declino cognitivo e i dati incoraggianti provenienti dalle prime evidenze, sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire dosaggi ed efficacia di queste sostanze.

#### **Sostanze ad attività anti-amiloidegenica (omotaurina)**

L'omotaurina, composto isolato da diverse specie di alghe marine rosse, sembra avere una discreta attività nel ridurre la tossicità indotta dalla beta-amiloide ( $A\beta$ ). In modelli animali, il meccanismo di azione sembra consistere nella proprietà di agonista dei recettori per l'acido  $\gamma$ -amino-butyrico (GABA) e in una (non completamente spiegata) riduzione delle concentrazioni di  $A\beta_{40-42}$  nel SNC [13]. Purtroppo, i risultati dei trial condotti sull'uomo sono stati messi in discussione per problemi statistici. Tuttavia, i dati dello studio ALPHASE (più di mille soggetti con AD lieve-moderata, seguiti per 18 mesi) suggeriscono che la somministrazione dell'analogo sintetico dell'omotaurina, il tramiprosato, al dosaggio di 300 mg/die in 2 somministrazioni, può avere effetti benefici in termini di minor riduzione del volume ippocampale (misurato con RM) e di ridotta progressione del deficit cognitivo. L'effetto sarebbe più marcato nei pazienti portatori dell'allele 4 dell'apolipoproteina E (noto fattore di rischio per AD) [14, 15]. Sono necessari ulteriori trial per confermare i possibili benefici di omotaurina; un piccolissimo trial (11 pazienti vs 22 controlli) ha riportato un possibile beneficio in termini di prevenzione dell'atrofia ippocampale e del deficit mnemonico in soggetti con *mild cognitive impairment* (MCI) amnestico [16]. Interpretando i risultati di uno studio neurofisiologico del 2014 (10 pazienti con MCI), Martorana e colleghi suggeriscono che gli effetti del farmaco (100 mg/die per 4 settimane) siano da attribuire più ad una modulazione GABA-mediata dell'attività corticale inibitoria, con miglioramento della trasmissione colinergica, che all'attività anti-amiloidegenica della sostanza [17].

#### **Modulatori del flusso cerebrale (Ginkgo biloba e polifenoli)**

Tra gli estratti di piante più impiegati nella terapia del declino cognitivo, sono sicuramente da citare quelli di *Ginkgo biloba*, in uso ormai da molti anni in ambito clinico. Le sue foglie contengono un'elevata concentrazione di terpeni e flavonoidi, con proprietà di modulazione del flusso cerebrale ed antiossidanti [18], che si uniscono ad altri effetti benefici riscontrati in studi pre-clinici, possibilmente sinergici nel trattamento della neurodegenerazione [19]. Alcune recenti metanalisi depongono a favore di un effetto positivo (in termini di performance cognitiva e disturbi comportamentali) dell'estratto di Ginkgo biloba (EGB-761) in pazienti con declino cognitivo lieve o AD [20, 21]; in particolare, sembra che l'impatto della terapia sia significativo per dosaggi superiori ai 200 mg/die [20, 21].

I flavonoidi e più in generale i polifenoli di origine vegetale (tra cui anche curcumina e resveratrolo) hanno mostrato ottimi risultati negli studi pre-clinici, migliorando la perfusione cerebrale e dimostrando ulteriori attività benefiche tra cui il controllo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del carico di amiloide [22]. Alcuni di essi raggiungono sicuramente il SNC e migliorano le performance cognitive nei modelli animali [23]; tuttavia, i trial randomizzati controllati con polifenoli condotti sull'uomo sono pochi e di piccole dimensioni, hanno spesso valutato gli effetti di integrazioni con alimenti contenenti (anche) la sostanza da studiare e non hanno dato purtroppo risultati univoci [24-26].

## Micronutrienti con possibile attività neuroprotettiva

*Alcuni studi hanno fornito dati contrastanti in merito all'azione protettiva sulla funzionalità cerebrale di omega-3, vitamine del gruppo B e altri antiossidanti.*

A differenza dei nutraceutici specificamente studiati per la loro possibile attività nootropica, vi sono molte sostanze che rappresentano insostituibili precursori di composti fondamentali per il metabolismo neuronale e il mantenimento della salute cerebrale. Alcune di esse sono meritevoli di essere citate sia per il loro apporto fondamentale al funzionamento del SNC che per le ripercussioni assai deleterie sulla cognitività che sicuramente implica una eventuale loro carenza.

### Acidi grassi mono- e polinsaturi

Da tempo sta emergendo l'importanza della frazione lipidica degli alimenti come possibile modulatore nello sviluppo di patologie croniche, prevalentemente in ambito cardiovascolare e cognitivo. Per quanto riguarda la performance cognitiva, essa sembra essere correlata negativamente con l'introito di acidi grassi saturi (SFA), mentre sembra essere positivamente associata a quello di acidi grassi mono- (MUFA) e polinsaturi (PUFA,  $\omega$ -3 ed  $\omega$ -6), le cui principali fonti alimentari sono il pesce e gli oli vegetali [27]. Diete con un elevato rapporto PUFA/SFA sono state associate a miglior metabolismo cerebrale [28]; inoltre, l'introito di PUFA e il rapporto PUFA/SFA e  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 sembrano modulare l'infiammazione e il danno vascolare nel SNC [29]. L'assunzione con la dieta di acido docosaesaenoico (DHA) presenta notevole rilevanza per la sintesi dei fosfolipidi che vanno a formare la membrana neuronale che è importantissima nella modulazione del segnale, nel funzionamento delle sinapsi e nei processi di neuroplasticità [29].

Due recenti metanalisi hanno mostrato gli effetti benefici apportati dall'introito di pesce con la dieta (>100g/settimana) in termini di prevenzione della AD (RR 0,89; IC 95% 0,79-0,99) [30] così come dell'introito di DHA, in termini di prevenzione di demenza da tutte le cause (RR 0,86; IC 95% 0,76-0,96) [31]. L'incapacità, da parte dei trial clinici, di dimostrare in modo convincente l'effetto di integratori contenenti  $\omega$ -3 sulle funzioni cognitive potrebbe essere imputabile al modo/tempo di somministrazione dei supplementi oltre che ad altri fattori possibilmente associati all'introito alimentare di PUFA (ma assenti nei supplementi) [29].

### Vitamine ed antiossidanti

Tra le vitamine sono sicuramente meritevoli di menzione le vitamine del gruppo B, specialmente folati, vitamina B6 e B12, essenziali nella clearance dell'omocisteina (metabolita intermedio del metabolismo della metionina con effetti neurotossici) [32] e nella rigenerazione della S-adenosil-metionina (SAM, importante donatore di metili per reazioni enzimatiche con un forte impatto sulla metilazione del DNA, possibilmente coinvolto in processi neurodegenerativi) [33]. A fronte di un solido background teorico, al momento le metanalisi su studi di intervento che esplorano l'effetto dell'integrazione "aprioristica" di queste vitamine sulle funzioni cognitive non hanno mostrato particolare efficacia [34, 35]. Quello che si può affermare con sicurezza è che si tratta di sostanze essenziali per il normale funzionamento neuronale; inoltre, le manifestazioni da carenza di molte vitamine del gruppo B hanno conseguenze cognitive e comportamentali ben note da decenni e per questo andrebbero accuratamente prevenute. Anche la carenza di vitamina D sembra associarsi a declino cognitivo, almeno parzialmente reversibile dopo reintegro [36]. Nonostante i loro effetti antiossidanti e il loro possibile ruolo nella prevenzione del danno neuronale, non vi sono forti e sicure raccomandazioni per la somministrazione di vitamine A, C ed E per il trattamento del declino cognitivo, in assenza di una loro carenza nutrizionale.

## Medical foods

Una relativa novità dell'ultima decade è il confezionamento di cibi specificamente progettati per il miglioramento delle performance cognitive. Tra i più promettenti il *Fortasyn Connect (Souvenaid®)* contenente diverse sostanze ad attività neuroprotettiva (tra cui colina, uridina monofosfato - UMP e PUFA) che ha mostrato, in modelli animali, una discreta capacità di indurre fenomeni di neuroplasticità [37]. L'assunzione di un flacone al giorno di questo *medical food* sembra essere ben tollerata [38] e sebbene al momento non abbia mostrato risultati eclatanti, essa sembra avere effetti

benefici nei pazienti con AD lieve-moderata, almeno in alcuni domini cognitivi [39] e forse anche in termini di rimaneggiamento delle reti neurali [40].

## Conclusioni

Ad oggi il mondo della “neuro-nutraceutica” offre buoni spunti di ricerca e nel prossimo futuro potrebbe aprire finestre interessanti su trattamenti efficaci e sicuri, anche in pazienti con demenza già diagnosticata. Molte sostanze di origine alimentare sono potenzialmente utili nella prevenzione e nel trattamento del declino cognitivo negli studi pre-clinici; tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare il loro effetto benefico nell'uomo. Al momento, la raccomandazione più forte in termini comportamentali e nutrizionali è quella di adottare uno stile di vita attivo assieme ad una dieta con le caratteristiche della dieta mediterranea (possibilmente arricchita di noci ed olio di oliva) [41-45] quando ancora permane una buona riserva cognitiva.

<b>Box</b> Nutraceutici per la neuroprotezione e il trattamento delle malattie neurodegenerative	
<b>NUTRACEUTICI</b>	<b>INDICAZIONI (POSSIBILI EFFETTI CLINICI: SINTESI DELLE EVIDENZE)</b>
Colina alfoscerato	Miglioramento della performance cognitiva di pazienti con AD lieve-moderata in monoterapia Miglioramento della performance cognitiva, dell'apatia e dei disturbi comportamentali in associazione ad anticolinesterasici in pazienti con AD e componente vascolare
Anticolinesterasici	
Galantamina	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD
Bacopa monnieri	Miglioramento della performance cognitiva in soggetti sani e in pazienti con deficit mnesici
Huperzia serrata	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD
Salvia officinalis	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD lieve-moderata
Salvia lavandulaefolia	Miglioramento della performance cognitiva e dell'umore in adulti sani
Omotaurina	Rallentamento della progressione dell'atrofia ippocampale e del deficit cognitivo in pazienti con AD lieve-moderata e MCI
Ginkgo biloba	Miglioramento della performance cognitiva e dei disturbi comportamentali in pazienti con AD e MCI
Polifenoli	Miglioramento della perfusione cerebrale e possibile rallentamento del deficit cognitivo età-correlato
MUFA e PUFA	Prevenzione dietetica del declino cognitivo e della demenza
Vitamine del gruppo B e vitamina D	Prevenzione del declino cognitivo e dei disturbi neurologici associati alla carenza
Fortasyn Connect	Supporto al trattamento in pazienti con AD lieve-moderata (apporto di nutrienti essenziali alla salute cerebrale, possibilmente utili alla promozione della sinaptogenesi)

## Bibliografia

- [1] Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA et al. When Neurogenesis Encounters Aging and Disease. *Trends Neurosci.* 2010; 33: 569-79.
- [2] Lee CW, Shih YH, Kuo YM. Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014; 11: 4-10.
- [3] Dodge HH, Zhu J, Woltjer R et al; SMART data consortium. Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease. *Alzheimers Dement.* 2016 Dec 22. pii: S1552-5260(16)33091-6. [Epub ahead of print].
- [4] De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25: 178-93.

- [5] Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 (Suppl. 3): S281-8.
- [6] Carotenuto A, Rea R, Traini E et al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2016 Dec 30. [Epub ahead of print]. [17] Rea R, Carotenuto A, Traini E et al. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48: 377-83.
- [8] Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. *J Ethnopharmacol.* 2014; 151: 528-35.
- [9] Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M et al. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28: 53-9.
- [10] Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, et al. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of Salvia lavandulaefolia essential oil to healthy young volunteers. *Physiol Behav.* 2005; 83: 699-709.
- [11] Kennedy DO, Dodd FL, Robertson BC, et al. Monoterpenoid extract of sage (Salvia lavandulaefolia) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 1088-100.
- [12] Yang G, Wang Y, Tian J, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2013; 8: e74916.
- [13] Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N et al. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res.* 2012; 24: 580-7.
- [14] Saumier D, Duong A, Haine D et al. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13: 808-12.
- [15] Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13(6):550-7. Erratum in: *J Nutr Health Aging.* 2010; 14: 80.
- [16] Spalletta G, Cravello L, Gianni W et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50: 807-16.
- [17] Lanni C, Lenzken SC, Pascale A et al. Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharm Res* 2008; 57: 196-213.
- [18] Martorana A, Di Lorenzo F, Manenti G, Semprini R, Koch G. Homotaurine induces measurable changes of short latency afferent inhibition in a group of mild cognitive impairment individuals. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 254.
- [19] Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and metaanalysis. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 14.
- [20] Tan MS, Yu JT, Tan CC et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43: 589-603.
- [21] Yuan Q, Wang CW, Shi J et al. Effects of Ginkgo biloba on dementia: an overview of systematic reviews. *J Ethnopharmacol.* 2017; 195: 1-9.
- [22] Pérez-Hernández J, Zaldívar-Machorro VJ, Villanueva-Porras D et al. A Potential Alternative against Neurodegenerative Diseases: Phytodrugs. *Oxid Med Cell Longev.* 2016: 8378613.
- [23] Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli R et al. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci.* 2005; 8: 111-120.
- [24] Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem.* 2012; 60: 5736-42.
- [25] Krikorian R, Shidler MD, Nash TA et al. Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 3996-4000.
- [26] Mazzanti G, di Giacomo S. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What is the Clinical Evidence? *Molecules.* 2016; 21: 1243.
- [27] Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C et al. Dietary fatty acids and predementia syndromes. *ScientificWorldJournal.* 2009; 9: 792-810.
- [28] Oleson S, Gonzales MM, Tarumi T et al. Nutrient intake and cerebral metabolism in healthy middle-aged adults: Implications for cognitive aging. *Nutr Neurosci.* 2016 May 30:1-8. [Epub ahead of print]
- [29] Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2010; 5: 45-61.
- [30] Wu S, Ding Y, Wu F et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 48: 1-9.
- [31] Zhang Y, Chen J, Qiu J, et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 330-40.
- [32] Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration. *Neurodegener Dis Manag.* 2016; 6: 133-45.
- [33] Fuso A, Nicolìa V, Ricceri L et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiol Aging.* 2012; 33: 1482.e1-16.
- [34] Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 4: CD004514.
- [35] Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 4: CD004393.
- [36] Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37: 147-71.
- [37] Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients.* 2014; 6: 1701-1710.
- [38] Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multicenter, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 4: 471-480211.
- [39] Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012; 31: 225-36.
- [40] de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014; 9: e86558.
- [41] Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 1094-103.
- [42] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 1318-25.
- [43] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17: 544-52.
- [44] Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1015-22.
- [45] Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015; 11: 1007-14.