

血管性因素与阿尔茨海默病病情进展的关系

Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease

C. Regan, MSc; C. Katona, MD; Z. Walker, MD; J. Hooper, MD; J. Donovan, MSc; and G. Livingston, MD

摘要 一目的: 通过18个月的观察比较证实有血管性危险因素(AD)患者的预后是否更差。

方法: 选择224例AD患者以及他们的照料者作为AD纵向研究的对象。使用标准量表进行认知、功能状态以及神经心理症状的评定, 收集相关数据, 进行体格检查和相关的血液化验。

结果: 在18个月的随访研究中, 除了脑血管病事件与AD患者的病情恶化进展有关($p < 0.001$), 其他血管性危险因素的有无对AD患者的病情发展并没有影响。在排除可能的干扰因素如性别、年龄、受教育年限、痴呆的严重程度、抑郁、使用胆碱酯酶抑制剂(AChEIs), 以及有血管性危险因素的患者更容易死亡等因素后, 研究结果没有变化。在研究中停止使用AChEIs与认知和社会功能减退有相关性($p < 0.001$)。

结论: 通过临床和生化检查, 有一些轻度血管危险因素(AD)患者, 血管性危险因素并未使他们的病情在18个月中明显的恶化。但是, 脑血管病事件能加速AD病情进展。血管性危险因素可能与AD的发病有关, 但是和AD病情发展并无关系。

NEUROLOGY 2006; 67:1357-1362 蔡桂兰译; 宋海庆校

大多数阿尔茨海默病(AD)患者表现都有微血管的退变, 尸检中多达30%AD患者有脑梗死的表现^[1,2]。流行病学研究也证实了认知功能的损害和血管性危险因素的关系^[3-5]。与AD相关的血管性危险因素包括: 糖尿病、脑血栓形成、心房纤颤、吸烟、肥胖以及动脉粥样硬化^[4-10]。这些因素可能和共同的发病机制有关: 低氧可以影响A β 的级联反应, 血管的破坏引起细胞因子介导的炎症^[11], 或者A β 在脑血管壁的沉积能直接增加出血性卒中的风险等等^[12]。另外, 也有证据显示, 脑血管疾病或梗死能够加重AD的病情^[13]。

血液中同型半胱氨酸升高是血管性疾病的独立危险因素^[14], 也可能是认知损害的危险因素^[15]。相关机制可能是通过神经毒性^[16], 氧化应激, 损害内皮功能^[17], 或同型半胱氨酸协同A β 的作用导致AD发生^[18]。高同型半胱氨酸血症是可以纠正的^[18]。

血管性危险因素及高同型半胱氨酸血症在AD病情进展中的作用, 可能对解释血管因素是AD发病的本质原因或仅仅只是附加效应有所帮助。我们的研究就是为了验证有或无血管性危险因素(依据Hachinski缺血量表^[19]和Framingham心脏研究算法规则^[20,21])及高同型半胱氨酸血症的AD患者, 在18个月其后认知和社会功能是否会有明显的差异。

方法

本研究是一项针对AD患者及其照料者的大型纵向研究的一部分, 为期18个月^[22,23]。

本研究已通过地方相关伦理委员会的批准。AD患者和其照料者来源于几个途径: 地方社区卫生组织、痴呆专业护士、志愿者(包括阿尔茨海默病协会)、记忆障碍门诊、护理所、收容所、日间医院、日间康复中心和住院患者。很多患者开始并未被诊断, 但是本研究中的医生对所有的研究对象都进行了诊断。与AD患者及其照料者的调查地点由研究对象选择: 通常是在他们的家中进行。

研究对象的选取要代表本区域AD患者认知损害的程度, 按照以下标准: 轻度(MMSE >20)占30%, 中度($10 \leq \text{MMSE} \leq 20$)占40%, 重度(MMSE <10)占30%^[24,25]。

纳入标准: 诊断为痴呆^[26], 符合可能或很可能AD的标准^[27], 年龄 ≥ 55 岁, 居住于伦敦北部或艾塞克斯, 有专门照料者(一周至少有4小时和AD患者在一起)。

排除标准: 有严重血管或神经疾病(Hachinski评分 >4 分)、长期精神疾病、酒精或药物滥用、由于其他疾病或者语言不通不能完成检查者。

调查由培训过的、有经验的健康专业人士进行, 通过病史、查体(充分的心血管方面和神经系统方面检查)诊断为可能或者很可能AD^[27]。收集血管性危险因素的详细资料, 包括血管事件如心肌梗死(MI)、脑血管病事件(CVA)、

高血压或糖尿病(详细了解其治疗情况)、既往心房颤动、吸烟(换算为以克为单位的烟草)。对血管性危险因素的临床检查包括血压(静坐5分钟后进行测定)在基线及随访中都会进行,取最低值。如果数值偏高,15分钟后重新测定两次,取平均值。抽取静脉血测定总胆固醇,高密度脂蛋白(HDL)(使用 Roche/Hitachi 分析仪),血红蛋白 1c(HbA_{1c})(使用 Menarini HA8160 分析仪, DCCT 校准)。糖尿病的诊断依据是血糖达到或超过 11.1mmol/L、既往诊断过该病、使用降糖药或胰岛素或者 HbA_{1c} 偏高^[28]。同时测定体重指数和腰臀比(腰部:经过脐测量;臀部:经过最大径)。血浆同型半胱氨酸标本在采集后1小时内测定,储存于-20℃或者更低温度。其浓度的测定采用 DS30 荧光柱前衍生高效液相色谱技术进行。

使用 Hachinski 缺血量表和 Framingham 心脏研究算法规则对血管因素进行总体评价。Hachinski 缺血量表^[29]有 0-7 分,用于区分明显的血管性疾病和 AD(>4 分)。据此将研究对象分为两组:没有血管性风险=0,有血管性风险=1-4 分。Framingham 心脏中心规则^[21]用于那些没有明显血管性疾病的患者,是对冠脉疾病的一个简单预测。它包括多种参数(血压、吸烟、总胆固醇、HDL 和糖尿病),并考虑年龄和性别因素,但不包括运动和肥胖。它的有效性在其他人群中已经得到验证^[20]。根据 Framingham 危险性评分可以计算出患冠心病的可能性并将对象分为两组:低危组(≤20%)和高危组(>20%)。

对研究对象和其照料者进行规范化调查。收集社会人口学方面的详细资料,包括受教育年限、药物使用情况。对认知的测定使用三个量表:简易智能量表(MMSE)^[21]、严重障碍量表(SIB)^[29]、阿尔茨海默病评估量表——认知分量表(ADAS-cog)^[30,31]。针对 AD 精神和行为问题使用神经精神问卷(NPI)^[32]。日常生活活动能力(ADL)是关于照料者对患者社会功能损害程度评价的问卷^[33]。共 78 分,满分意味着功能完好。抑郁情绪采用康奈尔痴呆抑郁量表(CSDD)评定^[34]。

统计功效计算 我们预期在 18 个月时,MMSE 得分的平均变化大约是 3 个点^[35]。死亡率为 21%^[36]。基线时无血管性风险者即 HIS 得分为 0 者 MMSE 得分大约下降一个点,其他即 HIS>0 者下降大于一个点,如 2 个或 4 个点。考虑到这些,以及 HIS=0 者约为 50%,按照每个组 80% 的存活率,如果要使得出显著性差异(以 0.05 为标准)的可能性在 80%,我们需要在基线时每组入组 102 个研究对象。

数据分析 使用 SPSS 11.5 录入及分析数据,计算从基线到随访 18 个月时的数据。通过 MMSE、SIB 以及 ADAS-cog 评价认知损害。用 NPI 评价行为及精神症状。ADCS-ADL 的改变反映社会功能变化。使用均数及标准差来表示神经精神症状、认知和社会功能的改变。对连续数据资料使用 *t* 检验,对离散数据资料使用 χ^2 检验。对不满足正态分布的有序和分类资料使用秩和检验,而对正常独立分布的连续数据进行 *t* 检验。我们同时考虑了 HIS 评分下降的连续性之间的相关性,采用了 2/3 作为界值。结果没有差别,因此没

有分别报道。将以下因素纳入多元逐步线性回归:第 1 步,受教育年限和性别,第 2 步,血管性因素:心肌梗死病史,心房颤动,高血压,脑血管病事件(包括在本研究时间之外的)和糖尿病, HIS^[29], 吸烟, 血压, Framingham 危险评分^[20]及同型半胱氨酸水平;第 3 步,改善血管完整性的干预措施包括阿司匹林,他汀类药物,钙离子拮抗剂;第 4 步,可能的影响因素如在基线及随访时使用抗精神病药物,抗抑郁药,胆碱酯酶抑制剂,以及 CSDD 评分中的抑郁程度^[34]。

结果

一般资料 基线时入组 224 例 AD 患者,18 个月,167 例(74.6%)完成随访。48 例(21.4%)死亡。8 例(3.6%)拒绝参加。1 例(0.4%)搬迁至很远以致无法调查。死亡的研究对象年龄更大(平均:84.4 vs 80.0, $p < 0.001$)、MMSE 评分更低(平均:10.8 vs 15.8, $p < 0.001$)、更多地需要 24 小时看护(24 [50.0%] vs 48 [28.7%], $p < 0.01$)、但是拒绝参与者在这些方面没有差异。另外,死亡者和其他人相比,患有糖尿病、高血压、使用抗高血压药物、既往脑血管病事件或 HIS 评分的可能性更高。基线时平均受教育年限是 9.41 年(1-16 年)。表 1 显示了研究对象的一般情况。表 2 显示了使用 MMSE 评分区分的研究对象的严重程度。

血管性因素 基线时,11 例(4.9%)有心肌梗死病史,但在随访的 18 个月中均无心梗发作,15 例(6.7%)有心房颤动,27 例(12.1%)有糖尿病,61 例(27.2%)使用抗高血压药物(β 受体阻断剂,ACEI 类),25 例(11.2%)使用钙通道阻滞剂,103 例(46%)从未吸烟,81 例(36.2%)曾经吸过烟,31 例(13.9%)是目前仍吸烟者,19 例(8.4%)有脑血管病事件史,7 例(3.1%)在随访的 18 个月中发生了脑血管病事件。以 SBMI=28 区分,53 例(31.6%)超重,18 例(16.1%)肥胖。平均腰臀比男性为 0.9(0.8-1.0),女性为 0.84(0.7-1.0)。

血管性因素和病情进展 表 3 显示了认知的平均变化。表 4 显示了精神行为症状和社会功能改变。如设计时一样,MMSE 的平均变化为 3 个点^[35]。根据 HIS 分为两组,在随访中,70 例(41.9%)无明确血管性疾病史,评分为 0.97 例(58.1%)评分为 1 或更高(最高分为 4 分)。认知、社会功能或神经精神症状等 AD 病情进展和这些血管因素无关。18 个月时,由于部分研究对象不同意采血,仅有 130 例能够进行 Framingham 危险预测。在这些样本中,32 例(24.6%)被认为高危,98 例(75.4%)为低危。这也和 AD 病情进展无关。在 18 个月的研究过程中,和认知恶化相关的血管性因素只有脑血管病事件($p < 0.001$)。

对其他的危险因素来说——基线时或随访时有高血压(收缩压或舒张压)或既往高血压病史、吸烟、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸血症、心肌梗死病史、心房颤动、体重指数、腰臀比、糖尿病

表1 基线和随访时AD患者的一般情况

	基线时, HIS<1	基线时, HIS>0	基线时, n=224	18个月, HIS<1	18个月, HIS>0	18个月, n=167
男, n (%)	27 (28.7)	37 (28.5)	64 (28.6)	19 (27.1)	27 (27.8)	46 (27.5)
女, n (%)	67 (71.3)	93 (71.5)	160 (71.4)	51 (72.9)	70 (72.2)	121 (72.5)
居住家中, n (%)	63 (67)	88 (67.7)	151 (67.4)	38 (54.3)	54 (55.7)	92 (55.1)
24小时看护, n (%)	31 (33)	42 (32.3)	73 (32.6)	32 (45.7)	43 (44.3)	75 (44.9)
抑郁情绪, n (%)	19 (20.2)	30 (23.1)	49 (21.9)	7 (10)	7 (7.2)	14 (8.4)
年龄, 岁, 平均数 (范围)	80.0 (58-96)	81.8 (55-98)	81.0 (55-98)	80.5 (59-97)	82.5 (57-97)	81.7 (57-97)

注: HIS = Hachinski Ischemic Score (Hachinski 缺血评分)

表2 基线和随访时AD患者的严重程度(根据MMSE评分)

MMSE	基线时, HIS<1	基线时, HIS>0	基线时, n=224	18个月, HIS<1	18个月, HIS>0	18个月, n=167
轻度	26 (27.7)	40 (30.8)	66 (29.5)	17 (24.3)	24 (24.7)	41 (24.6)
中度	39 (41.5)	53 (40.8)	92 (41.1)	27 (38.6)	33 (34.0)	60 (35.9)
重度	29 (30.9)	37 (28.5)	66 (29.5)	26 (37.1)	40 (41.2)	66 (39.5)

注: n(%), HIS = Hachinski Ischemic Score (Hachinski 缺血评分)

表3 AD中由血管性因素及其他危险因素引起的认知指标的变化

危险因素	例数	数值	MMSE 差值	ADAS-cog 差值	SIB 差值
总体变化	167	均数(范围)	3.0 (-10-24)	6.0(-27-55)	10.2 (-78-96)
HIS					
<1	70	均数	2.8	6.1	8.4
>0	97	均数(置信区间)	3.3(-2.0-1.0)	5.9(-3.4-3.8)	11.6(-10.5-4.2)
Framingham 评分					
<20 (低)	98	均数	3.3	6.3	9.1
>20 (高)	32	均数(置信区间)	2.4(-1.0-2.7)	5.0(-3.7-6.2)	6.5(-5.3-10.5)
受教育年限					
<10年	99	均数	3.4	6.5	11.4
>9年	46	均数(置信区间)	2.5(-0.8-2.7)	6.3(-3.9-4.3)	7.8(-4.3-11.2)
同型半胱氨酸水平					
正常范围	58	均数	2.6	4.7	7.5
升高	65	均数(置信区间)	3.3(-2.4-0.9)	5.3(-4.3-3.3)	8.4(-7.6-6.0)
糖尿病					
无	147	均数	3.1	6.0	10.2
有	20	均数(置信区间)	3.3(-2.4-2.1)	6.0(-5.4-5.5)	10.7(-11.4-10.5)
吸烟					
从未	142	均数	3.1	6.2	10.7
目前吸烟	25	均数(置信区间)	3.3(-2.3-1.9)	4.6(-3.3-6.7)	7.6(-6.8-13.0)
脑血管病事件					
无	160	均数	2.6	5.1	8.3
过去18个月中	7	均数(置信区间)	13.6(-14.3--7.6)*	27.2(-30.1--13.7)*	54.4(-62.3--29.9)*
AChEI					
服用或未停用	151	均数	2.7	4.8	8.0
停用	16	均数(置信区间)	7.4(-8.6--0.8)†	17.4(-21.5--3.6)‡	32.1(-45.3-3.0)†
心肌梗死					
无	158	均数	3.1	6.2	10.2
有病史	9	均数(置信区间)	2.3(-2.5-4.1)	2.4(-4.1-11.6)	11.4(-16-14.5)

注: * $p<0.001$. † $p<0.05$. ‡ $p<0.01$.

MMSE = Mini-Mental State Examination, 简易智能量表; ADAS-cog=Alzheimer Disease Assessment Scale-ognition, 阿尔茨海默病评估量表——认知分量表(ADAS-cog); SIB=Severe Impairment Battery, 严重障碍量表; HIS =Hachinski Ischemic Score, Hachinski 缺血评分; CVA=cerebrovascular accident, 脑血管病事件; MI=myocardial infarction, 心肌梗死

(NIDDM, IDDM)和神经精神症状、认知和社会功能的下降没有相关性。他汀类药物、阿司匹林或钙通道阻滞剂的使用和病情进展无关。

干扰因素 我们考虑到一些干扰因素的影响,

如年龄、性别、对精神因素的干预(AChEI, 抗精神病药物), 以及通过CSDD对抑郁情绪进行评定。无论是受教育年限、年龄还是性别和病情恶化无关。服用AChEI(82; 57.4%)和未服用AChEI的患者病情

表4 AD中由血管性因素及其他危险因素引起的社会功能和神经精神症状的变化

危险因素	例数	数值	ADCS-ADL 差值	NPI 差值
总体变化	167	均数(范围)	12.3 (-18-52)	1.9 (-54-70)
HIS				
<1	70	均数	13.7	3.9
>0	97	均数(置信区间)	11.4(-1.6-6.3)	0.5(-2.0-8.9)
Framingham 评分				
<20(低)	98	均数	12.5	2.4
>20(高)	32	均数(置信区间)	11.7(-4.6-6.2)	3.7(-8.7-6.1)
受教育年限				
<10 年	99	均数	13.2	1.9
>9 年	46	均数(置信区间)	11.7(-3.3-6.3)	1.3(-5.6-6.1)
同型半胱氨酸水平				
正常范围	58	均数	10.5	2.2
升高	65	均数(置信区间)	12.3(-6.1-2.5)	1.1(-5.2-7.4)
糖尿病				
无	147	均数	12.2	2.7
有	20	均数(置信区间)	13.2(-7.0-5.2)	-3.6(-2.0-14.6)
吸烟				
从未	142	均数	11.9	2.0
目前吸烟	25	均数(置信区间)	14.8(-8.5-2.6)	1.5(-7.1-8.0)
脑血管病事件				
无	160	均数	11.5	1.3
过去 18 个月中	7	均数(置信区间)	30.6(-28.5--9.6)*	15.0(-27.0--0.4)†
AChEI				
服用或未停用	151	均数	11.0	1.3
停用	16	均数(置信区间)	24.9(-20.3--7.5)*	8.0(-21.1-7.7)
心肌梗死				
无	158	均数	12.4	2.1
有病史	9	均数(置信区间)	11.6(-7.9-9.6)	-1.3(-11.3-18.1)

注: * $p<0.001$, † $p<0.05$.

ADCS-ADL =AD Co-operative Study Inventory-Activities of Daily Living, 日常生活活动能力; NPI =Neuropsychiatric Inventory, 神经精神问卷; HIS =Hachinski Ischemic Score, Hachinski 缺血评分; CVA=cerebrovascular accident, 脑血管病事件; MI=myocardial infarction, 心肌梗死

进展没有差别。但是, 将一开始就使用 AChEI 或者从未使用 AChEI 药物的患者和那些在 18 个月中停止服用 AChEI 药物的患者(16; 9.6%)进行比较, 在认知和社会功能方面等病情恶化程度上都有显著性差异(MMSE: 7.4 vs 2.7; $p<0.01$, SIB: 32.1 vs 8.0; $p<0.05$, ADAS-cog: 17.4 vs 4.8; $p<0.01$, ADCS-ADL: 24.9 vs 11.0; $p<0.001$)。但和神经精神症状情况的恶化无关。基线时有抑郁和随访期间的死亡有关(15 31.1% vs 33; 19.0%, $p<0.05$), 和 AD 病情进展无关。死亡率在 HIS>1 组(28 例, 23.0%)和 HIS<1 组(20 例, 22.5%)中没有差异。

回归分析 线性逐步回归的第 1 步是纳入人口学因素: 年龄、性别和受教育年限。结果这些都不能预测病情进展。第 2 步考虑血管性危险因素: HIS 得分、糖尿病、脑血管病事件、心梗病史和房颤、体重指数、高血压病史、血压、Framingham 危险评分、胆固醇水平及吸烟, 仅仅研究期间有脑血管病事件是病情进展的独立预测因素。第 3 步, 考虑基线时用于改善血管完整性的干预措施: 阿司匹林、他汀类药物、钙通道阻滞剂, 对结果没有影响。第 4 步, 纳入其他可能的影响因素: 使用抗精神病药、AChEI

或者在研究期间停止 AChEI。对整个结果, 只有在 18 个月的研究期间有脑血管病事件($p<0.001$)、停止使用 AChEI($p<0.001$)和认知及社会功能的恶化有关系。对神经精神症状, 脑血管病事件($p<0.01$)与之有较弱的联系, 而停止使用 AChEI 与之无关。

讨论

18 个月中, 血管性疾病的临床及生化指标和 AD 患者的认知、神经精神症状或社会功能恶化无关。我们研究的作用在于使用了一些公认的临床和生化指标评价血管性危险因素和临床结果。另外, 虽然有高胆固醇血症、血压以及糖尿病的患者更容易因为心血管事件死亡, 但在随访研究的分析中已经排除了该因素的影响^[11,37,38]。由于在基线时, 死亡的研究对象中并没有显示任何血管性因素的升高, 因此, 存活率并没有受到任何干扰。

研究期间的脑梗死和认知下降以及神经精神症状的恶化有关。这和其他研究显示脑血管病事件和 AD 患者认知损害的严重性相关的结论相符合^[13]。研究中停止使用 AChEI 药物使得认知和社会

功能明显恶化。但是，并不能由此得出结论认为这之间存在直接的因果关系。因为我们并没有调查停用AChEI的原因，而这可能包括药物的有效性差等影响研究结果的因素。

本研究也存在着一些局限性：对脑血管疾病临床评价的准确性可能存在缺陷^[39]。虽然我们尝试了多种指标，包括一些生化指标，但是结果仍然是阴性。AD患者出现认知症状后，血浆中的胆固醇水平的下降，会使人们忽视其早年高胆固醇血症的影响^[40]。由于本研究的纳入和排除标准是基于临床标准，缺乏神经病理的确诊，因此可能会混有一些非AD的痴呆患者。为了避免这一点，我们使用了有效性最好的诊断标准，要求研究对象严格满足标准，并且HIS评分小于5，为此我们可能错过一些有血管性疾病的患者。而很可能在这些少部分患者中，血管性因素影响了疾病的发展。我们使用的是公认的AD诊断标准^[3]，样本和其他研究类似。在进行Framingham标准和同型半胱氨酸的亚组分析中，样本量偏小，但是结果和我们预期设计十分相符。营养摄入不足是AD常见的并发症，可能是导致同型半胱氨酸水平高于预期的原因，由此能够解释本研究样本间同型半胱氨酸水平的差异。

参考文献

- Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of AD and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999;13(S3):S115-123.
- Helbecque N, Amouyel P. Commonalities between genetics of cardiovascular disease and neurodegenerative disorders. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:121-127.
- Breteler MM, Bots ML, Ott A, Hofman A. Risk factors for vascular disease and dementia. *Haemostasis* 1998;28:167-173.
- Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F. Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997;349:151-154.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-1451.
- Skoog I, Lemfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson L-A, Nilsson L. 15 Year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia ageing study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
- Cervilla J, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 2000;177:66-71.
- Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Claiborne Johnston, S, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.
- Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry Jr, CP, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330:1360-1364.
- Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's coordinating Centre. *Neurology* 2005;64:494-500.
- Bugiani O. AB-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurol Sci* 2004;24:S1-S2.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of AD. *The Nun Study. JAMA* 1997;277:813-817.
- Refsum H, Ueland PM, Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
- Miller J, Green R, Mungas D, Reed B, Jagust W. Homocysteine, vitamin B6 and vascular disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 2002;58:1471-1475.
- Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5923-5928.
- The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischaemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
- Boxer AL, Kramer JH, Johnston K, Goldman J, Finley R, Miller BL. Executive dysfunction in hyperhomocysteine responds to homocysteine-lowering treatment. *Neurology* 2005;64:1431-1434.
- Hachinski V, Iliff L, Zilka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
- Gordon T, Garcia-Palmieri MR, Kagan A, Kannel WB, Schifflin J. Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J Chron Dis* 1974;27:329-344.
- Wilson P, D'Angiolo, R, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
- Regan C, Katona C, Walker Z, Livingston G. Relationship of exercise and other risk factors to depression of Alzheimer's disease: the LASER-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:261-268.
- Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:976-983.
- Fratiglioni L. Health economics of dementia. *Epidemiology* 1998;2:13-31.
- Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-Mental State—A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:129-138.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994;138-142.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M. 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.
- Rohlfing C, Wiedmeyer H-M, Little, R, England JD, Temill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
- Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart AA, Miller VJ, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess* 1990;2:298-303.
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 1983;19:448-450.
- Mohs RC, Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:627-628.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombin J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11 Suppl 2:S33-S39.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
- Holmes C, Lovestone S. Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Age Ageing* 2003;32:200-204.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson L-A, Svandberg A. A population-based study of dementia in 85 year olds. *N Engl J Med* 1993;328:153-158.
- Newschaffer CJ, Bush TL, Hale WE. Aging and total cholesterol levels: cohort, period and survivorship effects. *Am J Epidemiol* 1992;136:23-24.
- Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:143-147.
- de Leeuw F-E, Barkhof F, Scheltens P. Alzheimer's disease—One clinical syndrome, two radiological expressions: a study on blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1270-1274.
- Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.

