

## Nutrition, vieillissement et fonction cognitive

**SJPM Eussen M.Sc., O van de Rest, M.Sc., M Manders, M.Sc., CPGM de Groot, M.Sc., Ph.D.**  
**Wageningen University, Human Nutrition, Les Pays-Bas**

Le vieillissement de la population s'accroît et le risque de malnutrition et de troubles de la fonction cognitive s'accroît avec l'âge. Au cours des dernières décennies, il est devenu clair que bon nombre de composantes de l'alimentation, des macro aux micro-éléments, ont une influence sur la fonction cérébrale. Une telle influence produit, en retour, un effet sur la santé mentale et sur le rendement, ainsi que, subséquemment, sur le comportement, sur les activités sociales et sur l'indépendance des êtres, particulièrement chez les personnes âgées. Il est probable qu'il se crée ainsi un cercle vicieux où les carences nutritionnelles et les troubles de la fonction cognitive fleurissent. Le déclin de la fonction cognitive et les déséquilibres du bien-être mental constituent des indicateurs marqués de démence et de dépression, respectivement. Comme aucune approche curative n'est actuellement disponible pour ces maladies chez les personnes âgées, il existe un besoin d'intervention hâtive visant à en enrayer le développement. De façon typique, les mesures préventives sont centrées sur des facteurs modifiables, incluant l'alimentation. Jusqu'à maintenant, la plupart des données qui sont disponibles proviennent d'études épidémiologiques. Par exemple, des études transversales ont démontré que des taux sanguins faibles pour certains éléments nutritifs comme le folate, la cobalamine et les acides gras oméga-3 sont associés à des troubles de la fonction cognitive chez les personnes âgées<sup>1-4</sup>. De plus, des études prospectives ont révélé que les personnes qui présentent un bilan de santé nutritionnelle sub-optimal courent un risque plus élevé de développer des déficiences cognitives<sup>5-7</sup>. Ces causalités doivent faire l'objet d'études cliniques pour être confirmées.

Selon un récent examen systématique<sup>8</sup> des essais cliniques disponibles, les suppléments nutritionnels peuvent réellement améliorer la fonction cognitive des personnes âgées. Toutefois, il est nécessaire d'identifier, par l'entremise d'essais supplémentaires bien conçus, quelles composantes de l'alimentation sont cruciales pour la fonction cognitive. Bien que l'on croit qu'une gamme variée de facteurs alimentaires sont cruciaux pour le maintien de la santé mentale, la présente revue se penche sur ceux qui ont fait l'objet de recherches récentes, notamment les vitamines B, les acides gras oméga-3 et les suppléments de vitamines et de minéraux.

### Vitamines B

Il est courant d'observer des carences en cobalamine (vitamine B12) chez les personnes âgées; ces carences surviennent soit en raison d'une incapacité de libérer la cobalamine des protéines alimentaires (malabsorption alimentaire), de malabsorption intestinale ou d'apport inadéquat<sup>9-11</sup>. La cobalamine participe au métabolisme monocarboné, où elle joue un rôle dans le transfert des groupes méthylés et dans les réactions de méthylation qui sont importantes pour la synthèse et le métabolisme des neurotransmetteurs et des phospholipides dans le système nerveux central<sup>12</sup>. De plus, la cobalamine est aussi requise pour l'hématopoïèse<sup>11</sup> et la synthèse de l'acide nucléique, ainsi que pour le métabolisme des acides gras et des aminoacides dans le cycle de l'acide citrique dans la matrice mitochondriale<sup>13</sup>. En plus de causer l'anémie, la carence en cobalamine a été associée à une gamme de symptômes d'ordre neuropsychiatrique, comme la neuropathie, la myélopathie, la démence, la dépression, les troubles de mémoire et les maladies cérébro-vasculaires<sup>14,15</sup>. Alors qu'une carence prolongée en cobalamine peut éventuellement entraîner des dommages neurologiques irréversibles et des troubles de la fonction cognitive<sup>16,17</sup>, les stades précoces de la carence en cobalamine – que l'on peut détecter par des concentrations accrues d'homocystéine plasmatique totale (tHcy) et d'acide méthylmalonique (MMA)<sup>15</sup> ainsi que des concentrations plus faibles d'holotranscobalamine (holoTC)<sup>18</sup> – peuvent causer des formes plus légères de troubles cognitifs en l'absence d'anémie<sup>19,20</sup>.

Plusieurs études transversales et prospectives menées tant chez des personnes âgées en santé que chez des sujets âgés présentant des déficiences cognitives ont rapporté des associations entre un bilan affaibli en cobalamine et le rendement cognitif<sup>3,21,22</sup>. Jusqu'à maintenant, plusieurs études d'intervention portant sur la supplémentation en cobalamine et le rendement cognitif ont été effectuées<sup>17,23-33</sup>, et seulement trois d'entre elles étaient randomisées et contrôlées<sup>30-32</sup>. Selon un examen récent des essais publiés, les preuves d'efficacité de la cobalamine à améliorer la fonction cognitive des personnes souffrant de démence et présentant des taux sériques

faibles de vitamine B12 ne sont pas concluantes<sup>22</sup>. Les principales raisons de ce résultat sont : la courte durée de ces études, les différents critères d'inclusion par rapport à l'état cognitif et au bilan en cobalamine, les diverses posologies et voies d'administration des suppléments de cobalamine, et l'usage de tests généraux au lieu de tests neuropsychologiques sensibles lors de l'évaluation de la fonction cognitive. Des essais récents ont jusqu'à maintenant donné des résultats semblables<sup>32</sup> quant à la supplémentation en cobalamine ou la supplémentation en cobalamine et en acide folique<sup>34</sup>. Malheureusement, aucune de ces études n'a duré plus de six mois; elles ne peuvent pas, par conséquent, dégager de potentiel d'effet bénéfique à la supplémentation de longue durée.

Le folate, comme la cobalamine, est aussi un des facteurs participant aux processus de méthylation, essentiels au maintien d'une fonction cérébrale normale. Le folate agit comme donneur de groupes méthylés dans une réaction catalysée par l'enzyme méthionine synthase afin de produire le méthylcobalamine requis pour la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Une carence en folate peut, par conséquent, mener à une augmentation des taux d'homocystéine sanguins et intracellulaires. Des études antécédentes ont rapporté une association inverse entre les taux plasmatiques totaux d'homocystéine et la fonction cognitive évalués simultanément<sup>2,35-38</sup>. Il est important de noter les conclusions d'une étude prospective incluant 1 092 sujets qui ne présentaient pas de démence. Après un suivi médian de 8 ans, un taux d'homocystéine accru s'est avéré un facteur de risque indépendant marqué de développement de la démence et de maladie d'Alzheimer<sup>39</sup>. Il est aussi particulièrement intéressant de noter les conclusions de l'étude Rotterdam Scan Study, qui ont démontré une association entre les taux d'homocystéine, le risque d'infarctus cérébral silencieux<sup>40</sup> et un déclin cognitif<sup>41</sup>. Bien qu'un examen Cochrane portant sur tous les essais cliniques disponibles porte à croire que la supplémentation en folate n'a aucun effet sur la fonction cognitive plus tard dans la vie<sup>42</sup>, un essai hollandais récent incluant 818 personnes âgées de 50 à 70 ans a été le premier à démontrer que l'acide folique peut ralentir le déclin de la fonction cognitive (manuscrit soumis pour

publication et présenté à la conférence International Conference on the Prevention of Dementia, Alzheimer Association, à Washington, DC, en 2005). Cette étude soutient l'importance d'études de plus longues durées, les sujets ayant accepté de participer pour une période de trois ans pendant laquelle ils prenaient 800 microgrammes d'acide folique de plus par jour.

### Acides gras oméga-3

Depuis plusieurs années déjà, l'idée que les acides gras oméga-3 de longue chaîne jouent un rôle dans la santé humaine fait l'objet d'investigations. La prééminence des acides gras n-3 dans le système nerveux central laisse entendre qu'ils jouent un rôle dans la santé mentale et la fonction cérébrale. Le poids sec du cerveau est constitué à 56 % de lipides, et une grande proportion de ces lipides prend la forme d'acides gras polyinsaturés, particulièrement d'acide docosahexaénoïque (DHA). Le DHA est une composante structurale d'importance majeure des phospholipides de la membrane neuronale, alors qu'une très petite quantité seulement d'acide eicosapentaénoïque (EPA) se retrouve dans les tissus neuronaux, et joue un rôle important dans la transmission nerveuse et de signal. On peut donc s'attendre à ce que ces acides soient importants qualitativement autant que quantitativement dans la fonction cérébrale. De plus, le profil cérébral des acides gras semble être sensible aux changements alimentaires. Si les acides gras oméga-3 obtenus de l'alimentation causent un effet sur la composition en acide gras du cerveau humain, il est possible qu'en retour ils influencent la fonction cérébrale.

Parmi les sources alimentaires d'acides gras oméga-3, on retrouve les huiles végétales (contenant de l'acide  $\alpha$ -linoléique [ALA]) et les aliments d'origine marine, particulièrement les poissons gras (contenant de l'EPA et du DHA). L'EPA et le DHA peuvent aussi être synthétisés par élongation et désaturation d'ALA de sources végétales, mais l'efficacité de cette conversion est limitée chez l'humain. On estime que 5 à 15 % seulement de l'ALA est ultimement converti en DHA<sup>43</sup>. Les preuves d'un rôle des EPA-DHA dans les processus mentaux chez les personnes âgées ressortent principalement d'études observationnelles<sup>44,45</sup>.

et épidémiologiques<sup>46-49</sup>. Une étude basée sur une population a démontré qu'un taux affaibli de EPA-DHA dans les membranes cellulaires semblait associé à un déclin de la fonction cognitive chez les personnes âgées<sup>50</sup>. De plus, une relation inverse entre la consommation de poissons et le risque de démence a pu être observée dans le cadre des études Rotterdam et Zutphen Elderly<sup>51</sup>; dans le cas de l'étude Rotterdam Study, la composition d'acides gras plasmatiques était associée à la dépression, non secondaire à l'inflammation, à l'athérosclérose et à d'autres variables confusionnelles<sup>52</sup>. Prises ensemble, les conclusions récentes portent fortement à croire que l'association EPA-DHA est bénéfique pour la santé mentale, mais là encore, il existe un besoin d'études d'intervention bien conçues. Aucune étude de la sorte n'a pu être répertoriée jusqu'à maintenant en vue d'un prochain examen Cochrane, intitulé « Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia »<sup>53</sup>. Toutefois, on croit que d'ici quelques années, plusieurs études seront complétées.

### Suppléments de multivitamines et de minéraux

La malnutrition continue d'être une source d'inquiétude chez les personnes âgées (Manders et al, soumise). Plusieurs examens systématiques effectués chez les personnes âgées<sup>54-56</sup> laissent croire que la supplémentation nutritionnelle a des effets bénéfiques sur la nutrition et la mortalité. Aucun de ces examens n'arrivaient à dégager des effets de la supplémentation nutritionnelle sur les résultats fonctionnels. Cela a été attribué principalement à des anomalies méthodologiques dans les études examinées. Une méta-analyse récente laisse entendre que tout effet bénéfique serait limité aux patients âgés hospitalisés ou institutionnalisés<sup>57</sup>. Donner des suppléments à des personnes bien nourries n'aurait aucun effet bénéfique. Jusqu'à maintenant, la plupart des études chez des personnes âgées en institution ne sont pas arrivées à

démontrer un effet de la supplémentation en multivitamines et minéraux sur la fonction physique, sans doute en raison de plusieurs facteurs, comme une période d'intervention trop courte<sup>58-60</sup> ou un petit nombre de patients participant aux études<sup>61,62</sup>. Toutefois, deux essais hollandais effectués chez des personnes âgées en institution qui recevaient une boisson forte en éléments nutritifs ont démontré un effet significatif d'un point de vue statistique et pertinent d'un point de vue clinique sur le rendement cognitif, particulièrement chez les personnes âgées qui présentaient un indice IMC bas<sup>63</sup>. Par conséquent, les suppléments complets peuvent apporter plus aux personnes âgées sous-alimentées qu'une simple amélioration de leur bilan nutritionnel.

### Conclusion

Les conclusions d'études épidémiologiques laissent fortement présager un lien entre l'alimentation et la fonction cognitive chez les personnes âgées. Certaines preuves d'efficacité de la supplémentation sont en train d'émerger. Jusqu'à maintenant, les preuves sont limitées, en raison de questions

de méthodologie visant à établir un effet causal entre l'alimentation et le rendement cognitif. Ces limites comprennent : les caractéristiques de la population à l'étude, les nutriments et les posologies étudiés, la durée d'études, ainsi que les outils d'évaluation du rendement cognitif.

D'autres essais devraient sans doute être menés auprès de patients souffrant de léger (ou très léger) déficit cognitif, car la période d'intervention efficace peut se trouver être aussi peu qu'un an après l'apparition des symptômes médicaux, comme le font présager Martin et collègues<sup>8</sup>. De plus, la durée d'administration du nutriment devrait être suffisamment longue pour contrer les processus de dommages réversibles au cerveau. Lors de la conception de l'essai, les chercheurs devraient garder en tête les mécanismes nutritionnels qui sont susceptibles d'apparaître dans leur étude. Quant aux résultats, l'idéal serait que les chercheurs aient recours à une batterie de tests neuropsychologiques standard. La comparaison d'études deviendrait alors plus facile et précise.

La Revue Whitehall-Robins est une publication de Wyeth soins de santé inc. qui aborde les questions d'actualité reliées à la place des vitamines et des minéraux dans la prévention de la maladie et la promotion de la santé. Des exemplaires gratuits du document sont distribués aux professionnels de la santé qui s'intéressent à la nutrition.

### Rédaction : Wyeth soins de santé inc.

Pour nous faire parvenir des commentaires ou faire ajouter son nom à la liste d'envoi de La Revue Whitehall-Robins, prière d'écrire à l'adresse suivante:

La rédaction, La Revue Whitehall-Robins, 5975 Whittle Road, Mississauga, ON L4Z 3M6

Pour les numéros précédents ou pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section professionnelle Centrum, sur notre site Internet à [www.centrumvitamins.ca](http://www.centrumvitamins.ca).

© 2006 – Juin. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.

- Références** 1. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;249:2917-2921. 2. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:306-314. 3. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:614S-620S. 4. Gonzalez-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001;86:313-21. 5. La-Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment [see comments]. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:20-29. 6. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study [see comments]. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:993-998. 7. 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. 8. Manders M, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Effectiveness of nutritional supplements on cognitive functioning in elderly persons: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M1041-M1049. 9. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241-7. 10. Clarke R, Grimley EJ, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34-41. 11. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-377. 12. Chanarin I, Deacon R, Lumb M, Perry J. Cobalamin-folate interrelations. *Blood Rev* 1989;3:211-5. 13. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-40. 14. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-1728. 15. Stabler SP. B12 and nutrition. In: Banerjee R (ed) *Chemistry and Biochemistry of B12*. New York, 2000. 16. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* Baltimore. 1991;70:229-245. 17. Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff JF. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:168-172. 18. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin—a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *J Intern Med* 2005;257:289-98. 19. Beck WS. Neuropsychiatric consequences of cobalamin deficiency. *Adv Intern Med* 1991;36:33-56. 20. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997;66:750-759. 21. Calvarresi E, Bryan J. B vitamins, cognition, and aging: a review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56:327-339. 22. Malouf R, Aroosa SA. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004326. 23. Cunha UG, Rocha FL, Peixoto JM, Motta MF, Barbosa MT. Vitamin B12 deficiency and dementia. *Int Psychogeriatr* 1995;7:85-8. 24. Teunisse S, Bollen AE, van-Gool WA, Walstra GJ. Dementia and subnormal levels of vitamin B12: effects of replacement therapy on dementia. *J Neurol*. 1996;243:522-529. 25. Kwok T, Tang C, Woo J, Lai WK, Law LK, Pang CP. Randomized trial of the effect of supplementation on the cognitive function of older people with subnormal cobalamin levels. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:611-616. 26. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:226-233. 27. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:609-614. 28. van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, et al. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M775-M779. 29. Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz BS, Abarbanel JM. Neurophysiology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:33-8. 30. De La Fourniere FM, Cnockaert X, Chahwakilian A, Hugonot-Diener L, Baumann F, Nedelec C, Buronfosse D, Meignan S, Fauchier C, Attar C, Belmin J, Piette F. Vitamin B12 deficiency and dementia: a multicenter epidemiologic and therapeutic study preliminary therapeutic trial. *Semaine Des Hopitaux* 1997;73:133-40. 31. Seal EC, Metz L, F J, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc*. 2002;146:151. 32. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, Nexø E, Ellegaard. No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *J Affect Disord* 2004;81:269-273. 33. Abayd A. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency Among Demented Patients and Cognitive Recovery with Cobalamin Replacement. *J Nutr Health Aging* 2002;6:254-260. 34. Eussen SJPM, de Groot LC, Joosten LWA, et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive performance in elderly people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. In press. 35. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. 1988 [classical article]. *Nutrition*. 1995;11:181. 36. Bell IR, Edman JS, Selhub J, et al. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:386-90. 37. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:12-20. 38. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001;73:927-933. 39. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483. 40. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-5. 41. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-9. 42. Malouf M, Grimley EJ, Aroosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004514. 43. Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *Cmaj* 2002;166:608-15. 44. Conquer JA, Tierney MC, Zecovic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35:1305-12. 45. Tully AM, Roche HM, Doyle R, et al. Low serum cholesterol ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003;89:483-9. 46. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002;325:332-3. 47. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology* 2005;65:1409-14. 48. Kyle DJ, Schaefer E, Patton G, Beiser A. Low serum docosahexaenoic acid is a significant risk factor for Alzheimer's dementia. *Lipids* 1999;34 Suppl:S245. 49. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-6. 50. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:803-8. 51. Kalmijn S. Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000;4:202-7. 52. Temeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kilaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:40-6. 53. Lim W, Gammack J, Van Niekirk J, Dangour A. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005379. 54. Stratton RJ. Should food or supplements be used in the community for the treatment of disease-related malnutrition? *Proc Nutr Soc* 2005;64:325-33. 55. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003288. 56. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull* 2006;69:1-19. 57. Milne AC, Avenell A, Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. *Ann Intern Med* 2006;144:37-48. 58. Fatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769-75. 59. Hogarth MB, Marshall P, Lovat LB, et al. Nutritional supplementation in elderly medical in-patients: a double-blind placebo-controlled trial. *Age Ageing* 1996;25:453-7. 60. Lauque S, Arnaud-Battandier J, Mansourian R, et al. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. *Age Ageing* 2000;29:51-6. 61. van der Wielen RP, van Heereveld HA, de Groot CP, van Staveren WA. Nutritional status of elderly female nursing home residents; the effect of supplementation with a physiological dose of water-soluble vitamins. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:665-74. 62. Faxen-Irving G, Andren-Olsson B, af GA, Basun H, Cederholm T. The effect of nutritional intervention in elderly subjects residing in group-living for the demented. *Eur J Clin Nutr* 1980;34:221-227. 63. Wouters-Wesseling W, Wagenaar LW, Rozendaal M, et al. Effect of an enriched drink on cognitive function in frail elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:265-70.