

Altri contributi

Posticipare l'età di insorgenza della demenza *Delaying the dementia age of onset*

Carlo Romagnoli*, Serena Amici**

* *Medico specialista in Igiene Sanità Pubblica ed Epidemiologia; Staff Programmazione epidemiologica USLUmbria1, Perugia*

** *Medico specialista in Neurologia; Struttura Semplice Disturbi Cognitivi USLUmbria1, Perugia*

Parole chiave: demenza, epidemiologia, posticipazione insorgenza, riduzione disabilità evitabile, promozione salute.

RIASSUNTO

Il prevalere delle patologie cronico degenerative e gli scarsi investimenti in promozione della salute determinano una disgiunzione tra speranza di vita e speranza di vita in salute, producendo un importante numero di anni attesi di vita in malattia che devono essere ridotti in quantità puntando alla posticipazione dell'età di insorgenza e migliorati in qualità della vita puntando a ridurre la disabilità evitabile per alcune patologie cronico degenerative tra cui assume rilievo la demenza. Obiettivi: Definire: a) il quadro epidemiologico relativo all'epidemiologia della demenza; b) il contributo che la stessa fornisce agli anni attesi di vita in malattia e in disabilità; c) le evidenze disponibili su fattori di rischio e di protezione e sulle azioni efficaci a posticipare l'insorgenza ed a ridurre la disabilità evitabile. I risultati evidenziano per la demenza: a) andamenti epidemiologici diversificati in Usa e nei Paesi UE, dove l'incidenza si è chiaramente ridotta e la prevalenza non mostra evidenti andamenti in crescita, diversamente da altri paesi dove invece operano diversi trend socioeconomici e demografici; b) che la promozione della salute rappresenta l'intervento più costo efficace tra tutti quelli disponibili; c) che la frazione attribuibile ai fattori di rischio non è trascurabile, mentre i fattori di protezione (riserva cognitiva, attività motoria, inclusione sociale) giocano alle diverse età un ruolo importante sia come determinanti distali che come determinanti prossimali. Nella conclusione vengono discusse le azioni auspicabili nel quadro della Health in All policies ed ai diversi livelli del servizio sanitario, alla luce delle indicazioni OMS.

Keyword: dementia, epidemiology, postponing onset, health promotion, avoidable disability reduction.

SUMMARY

The prevalence of chronic degenerative diseases and poor investments in health promotion determine a disjunction between life expectancy and life expectancy in health, producing an important number of

Autore per corrispondenza: carlo.romagnoli@uslumbria1.it, serena.amici@uslumbria1.it

expected years of life in sickness that must be reduced in quantity, aiming to postpone age onset and improved in quality of life reducing avoidable disability, for some chronic degenerative diseases among which dementia assumes the main issue. Objectives: To define: a) the epidemiological framework regarding the epidemiology of dementia; b) the contribution that it provides to the expected years of life in illness and disability; c) the evidence available on risk and protection factors and on the effective actions to postpone the onset and to reduce the avoidable disability. The results highlight for dementia: a) diversified epidemiological trends in the US and EU countries, where the incidence has clearly decreased and the prevalence does not show clear growth trends, unlike other countries where different socio-economic and demographic trends operate; b) health promotion represents the most cost effective intervention among all those available; c) the fraction attributable to risk factors is not negligible, while the protective factors (cognitive reserve, motor activity, social inclusion) play at different ages an important role both as distal determinants and as proximal determinants. In the conclusion the desirable actions under the Health in All policies and at the different levels of the health service are discussed, in the line with WHO indications.

A) Problematiche affrontate

La pubblicazione annuale da parte di fonti qualificate quali Istat (1), Eurostat (2) e OMS (3) di misure sulla speranza di vita alla nascita, sulla speranza di vita in salute alla nascita e sulla speranza di vita senza limitazioni nelle attività della vita quotidiana a 65 anni, permette, pur nella diversità degli approcci metodologici, di apprezzare la presenza di un periodo consistente di *“attesa di vita in malattia”* (pari in Italia ad almeno 20 anni) cui con il tempo si associano prima quantità importanti e crescenti di anni di vita in condizioni di disabilità e poi la morte, con rilevanti variazioni legate al genere ed al gradiente sociale.

La disgiunzione tra vita e vita in salute è un fenomeno importante per chi si occupa di sanità pubblica in quanto peggiora indiscutibilmente la qualità dell'esistenza di moltissime persone e non sembra modificabile più di tanto in base agli approcci diagnostici e terapeutici attualmente disponibili per le principali malattie cronico degenerative.

In questo contesto è razionale e prioritario porsi il problema delle potenzialità che la promozione della salute e la prevenzione offrono nel prevenire e/o nel posticipare la età di insorgenza di specifiche condizioni patologiche.

La demenza e la riduzione delle capacità cognitive rappresentano una componente importante della disgiunzione tra vita e vita in salute: si tratta di categorie usate per nominare e raggruppare sintomi comuni a più condizioni patologiche (Morbo di Alzheimer, Demenza vascolare, Demenza fronto temporale, Demenza con corpi di Lewi, ecc.) che pur presentandosi più frequentemente nelle persone sopra i 65 anni, hanno in comune almeno:

- la lunga latenza dei processi patogenetici, come dimostrano sia gli studi sui determinanti genetici ed epigenetici (4-5) che quelli sui determinanti attivi già fin dalla media età (6);
- il radicarsi di convinzioni sulla acquisita inefficacia degli interventi terapeutici anche

in ambienti molto attenti agli aspetti commerciali, vedi l'annuncio di Pfizer di una radicale revisione della propria strategia nella produzione di farmaci per questo tipo di condizione¹.

Inoltre al momento attuale i clinici valutano molti soggetti affetti da disturbi cognitivi ma che non presentano demenza (es. Lieve deterioramento cognitivo o Mild Cognitive Impairment) che sono considerati a rischio di evoluzione in demenza nel 55-65% dei casi e per i quali non esistono al momento strategie terapeutiche (7).

In questa cornice il presente contributo vuole passare in rassegna le principali evidenze disponibili in materia di epidemiologia della demenza, dei suoi fattori di rischio e, soprattutto, di protezione, al fine di rispondere ai seguenti quesiti:

- è possibile prevenire la demenza e/o posticiparne l'età di insorgenza attraverso interventi di promozione della salute e di prevenzione primaria?
- Del pari, che ruolo possono avere promozione della salute e prevenzione primaria nel ridurre la disabilità evitabile connessa con l'alterazione delle capacità cognitive nell'anziano?

Nel presentare una prima revisione delle evidenze epidemiologiche disponibili, si vuole anche mettere a punto un quadro concettuale utile a sviluppare interventi analoghi sulle più importanti patologie che contribuiscono alla disgiunzione tra vita e vita in salute

B) Obiettivi

Questo studio si propone di definire:

- a) il quadro epidemiologico relativo all'epidemiologia della demenza;
- b) il contributo che la stessa fornisce agli anni attesi di vita in malattia e in disabilità;
- c) le evidenze disponibili su fattori di rischio e di protezione e sulle azioni efficaci per prevenire la demenza, posticiparne l'insorgenza e ridurre la disabilità evitabile.

C) Materiali e metodi

Definizioni: Gli studi presi in considerazione in questa sede abbracciano un arco temporale molto ampio, che va dagli anni 70 ad oggi e di conseguenza le specifiche definizioni utilizzate hanno subito aggiornamenti e integrazioni che sono state formalizzate nei diversi Manuali Diagnostici e Statistici che si sono succeduti nel tempo: ad esempio nello studio di Framingham (6) la diagnosi di demenza si basa sui criteri dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disordini Mentali, quarta edizione (9), mentre la diagnosi della malattia di Alzheimer si basa su criteri per malattia di Alzheimer del NINCDS-ADRDA (10). La diagnosi di demenza vascolare si basa su criteri per demenza vascolare possibile o probabile dell'Istituto Nazionale per i Disturbi Neurologici e lo Stroke e

1. "Pretendere che una pillola modifichi danni strutturali ad un cervello iniziati almeno venti o trenta anni prima della diagnosi, potrebbe voler dire che le stiamo chiedendo troppo" (8).

l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (11).

Oggetti di indagine Questo studio passa in rassegna le principali evidenze disponibili per una numerosa serie di oggetti che trovano specifica trattazione nei paragrafi dedicati: a) epidemiologia della demenza: *incidenza, mortalità, prevalenza, comorbilità associata, disabilità evitabile*; b) fattori di protezione: *riserva cognitiva e attività motoria*. c) fattori di rischio: *età, genere, fattori genetici ed epigenetici, pressione arteriosa alle diverse età, fattori vascolari, ictus, malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo II alle diverse età, fumo di tabacco, lipidi, assunzione di alcool, carenze vitaminiche, depressione e disturbo bipolare, disturbi del sonno, sordità, esposizione a metalli; infezione da Herpes Simplex Virus di tipo, terapia ormonale sostitutiva*.

Metodologia seguita per selezionare la bibliografia: per ogni oggetto di indagine sono state effettuate ricerche ad hoc su Pub Med e sull'archivio Cochrane usando la parola chiave "dementia" in abbinamento ("and") con ciascuno degli oggetti specifici sopra richiamati; per selezionare gli articoli, si è scelto di fare in primo luogo riferimento a revisioni sistematiche e/o le metaanalisi pubblicate da contesti (riviste e entità scientifiche) "peer reviewed"; laddove materiali di siffatta qualità non sono emersi si è estesa l'indagine agli studi osservazionali, prendendo in esame gli studi longitudinali; revisioni sistematiche, metaanalisi e studi longitudinali sono stati analizzati ed utilizzati in relazione ai criteri metodologici definiti dal gruppo MELODEM, dato che l'epidemiologia della demenza e dei relativi fattori di rischio e protezione presenta proprie specificità (12).

D) Risultati

D.1) Epidemiologia della demenza

La demenza è una sindrome che colpisce la memoria, il pensiero, il comportamento e la capacità di svolgere le attività quotidiane, dando luogo ad una condizione che stravolge la vita non solo delle persone che ne sono affette, ma anche delle loro famiglie.

Un denominatore comune a tutti i disturbi della demenza è che la memoria e la funzione cognitiva sono compromesse a causa della morte dei neuroni determinata da diverse condizioni patologiche: La malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza e può contribuire al 60-70% dei casi. Altre forme importanti includono la demenza vascolare, la demenza con corpi di Lewy e un gruppo di malattie che contribuiscono alla demenza fronto-temporale. I confini tra le diverse forme di demenza sono indistinti e spesso le forme miste coesistono. Alterazioni delle funzioni cognitive si verificano in varie combinazioni con altre malattie neurologiche, come il morbo di Parkinson.

L'OMS insieme a Alzheimer Disease International nel 2012 (13) ha diffuso proiezioni

in base alle quali il numero globale di persone affette da demenza, all'epoca stimato in 35,6 milioni, sarebbe raddoppiato entro il 2030 arrivando a più del triplo entro il 2050, individuando questa patologia come una priorità mondiale per la sanità pubblica. Questo allarme ha stimolato lo sviluppo di studi epidemiologici su frequenza, tendenze e fattori associati, permettendo sia di migliorare il quadro delle conoscenze che di far emergere importanti evidenze sul ruolo di promozione della salute e prevenzione primaria.

Esamineremo in primo luogo le evidenze disponibili in termini di incidenza e quindi di sopravvivenza/mortalità: in questo modo sarà possibile cogliere meglio il significato dei dati di prevalenza e, analizzata la comorbidità, descrivere la quota di disabilità evitabile associata alla demenza.

D.1.1.) Incidenza

Almeno due fattori contribuiscono alla difficoltà nello stabilire precisi tassi di incidenza delle demenze: determinare l'età all'esordio e definire una popolazione libera da malattia. La figura 1 riporta le stime di una meta analisi di 46 studi di incidenza (14) da cui si può osservare che nuovi casi di demenza:

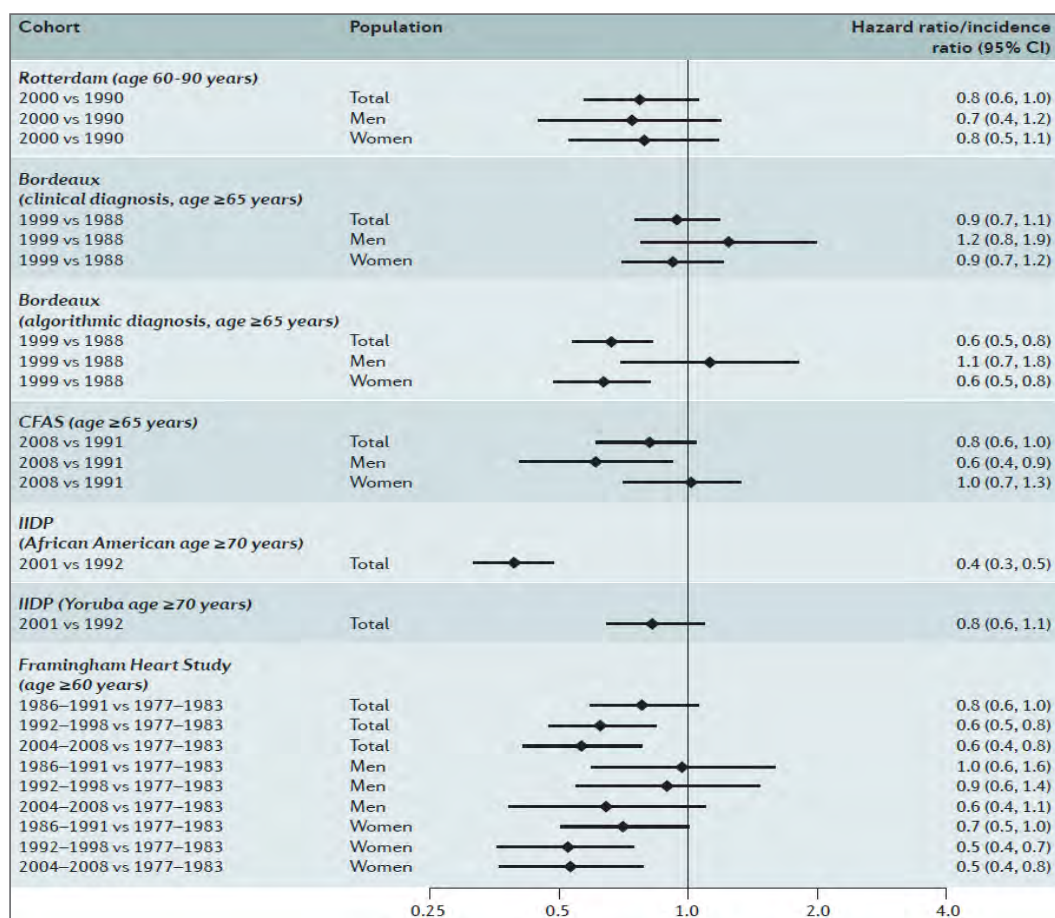
- aumentano con l'aumentare dell'età ed insorgono di norma in persone con 60 o più anni;
- per tutti gli studi combinati, raddoppiano ogni aumento di 5,9 anni di età: da 3,1 nuovi casi/1000 anni persona (pyr) all'età 60-64 a 175 nuovi casi/1000 pyr persona all'età di 95 anni;
- sarebbero più elevati nei paesi con redditi alti, dove raddoppiano ogni 5,8 anni di età sopra i 60 anni (da 3,4 nuovi casi/1000 pyr a 202,2 / 1000 pyr) rispetto ai paesi a reddito medio-basso dove raddoppiano ogni 6,7 anni (da 2,9 nuovi casi/1000 pyr a 99,4/1000 pyr).

L'International Italian Longitudinal Study (15) ha prodotto per l'Italia stime di incidenza riferibili al periodo 1992-2000 che evidenziano valori di nuovi casi che vanno da 5,57 / 1.000 anni-persona a 65-69 anni a 30,06 / 1.000 anni-persona a 80-84 anni (16).

Per stabilire chiare **tendenze** nell'andamento dell'incidenza, occorrono studi di popolazione che utilizzino metodi diagnostici e di ricerca simili nel tempo, una condizione difficile da realizzare in ogni settore nosologico e forse ancor più nel caso di studio. Il Registro Toscano sulla malattia di Alzheimer, uno dei 36 registri che nel mondo hanno prodotto dati sulla demenza (17) e che è stato attivato nei primi anni 2000, ha evidenziato una bassa sensibilità, probabilmente perché non tutti gli individui dementi vengono diagnosticati come tali nella pratica corrente e / o utilizzano servizi sanitari ed una elevata specificità individuando negli elenchi prodotti di casi di demenza, la chiave per stimare indicatori di salute e qualità della cura per la popolazione affetta (18).

Una recente revisione degli studi che riportano trend nella incidenza della demenza

Figura 1- Rischi relativi nei trend dell'incidenza di demenza



Regione Global Burden Disease	Numero studi	Classi di età							Incidenza std x età e sesso 60 anni e più
		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	≥90	
Mondo	46	3,9	6,4	10,6	18,3	31,7	53,1	104,8	17,3
Alto reddito	30	3,5	5,9	10,3	18,7	34	59,6	124,9	18,39
Basso medio reddito	16	5,2	7,4	10,7	16,1	24,1	35,2	58	14,06
Asia									
Est Asia	8	4,9	7	10,3	15,4	23,2	34,1	56,6	13,51
Europa									
Europa Occ.	18	3,1	5,3	9,3	17,3	32	57	122,4	17,29
Americhe									
USA	8	3,8	6,3	10,6	18,7	32,8	55,7	112	17,82
Latino Am. e Caraibi	7	4,6	7	11	17,2	26,4	40,8	72,1	15,11

Tabella 1- Stime da metaanalisi sulla incidenza di demenza x 1000 anni persona

(19) ha evidenziato che, nonostante diversi disegni e metodi di studio, tutti e cinque gli studi selezionati (Tabella 1) – in quanto metodologicamente appropriati – suggeriscono una diminuzione dell'incidenza di demenza nella popolazione totale attraverso coorti e periodi di tempo, sebbene siano state osservate notevoli differenze tra le sottopopolazioni,

in particolare tra i sessi. I dati riportati rappresentano i rischi relativi (RR) ottenuti confrontando la stima dell'incidenza in nuove coorti rispetto a quella delle vecchie coorti. Se le stime di incidenza rimangono le stesse nelle due coorti, il RR è 1.0. Se le stime sono più elevate nelle nuove coorti rispetto alle vecchie coorti, il RR è maggiore di 1.0, se più basse è inferiore di 1.

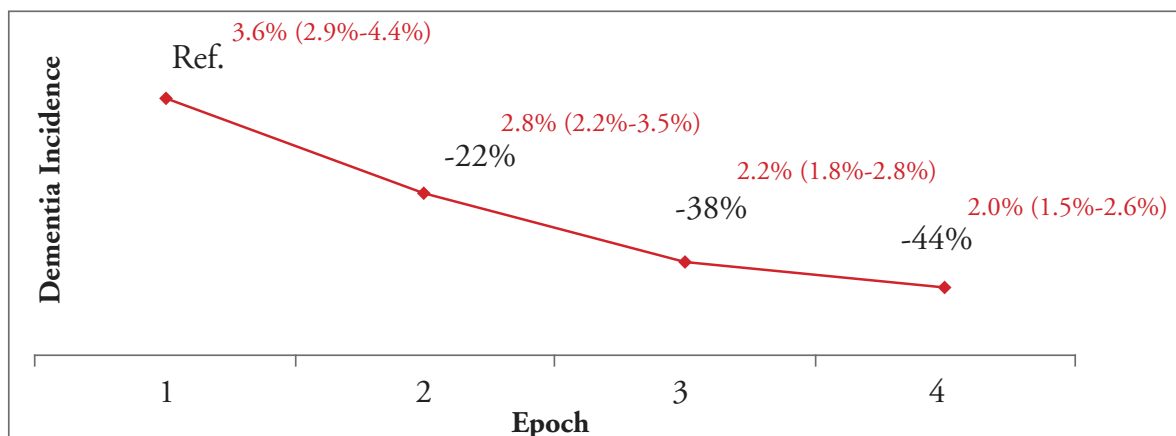
Nell'interpretazione degli autori, *le evidenze supportano la conclusione che la demenza – età per età – sta diminuendo in alcuni paesi e che il numero di persone con la demenza può rimanere stabile nonostante la popolazione invecchi in quanto riduzioni sostanziali del rischio di demenza in intere popolazioni possono bilanciare il crescente numero di persone anziane.* Non è stato identificato nessun singolo fattore che spieghi pienamente i cambiamenti osservati nell'incidenza della demenza, ma riduzioni di disuguaglianze assolute – incluso miglioramento delle condizioni di vita, migliore accesso all'istruzione e sistemi sanitari migliorati – probabilmente hanno avuto l'effetto di influenzare più fattori di rischio e protettivi in tutto il corso di vita di un individuo e quindi ridotto il rischio di demenza in età avanzata. Questa conclusione manda un importante messaggio sulla necessità di azioni a lungo termine di promozione della salute per affrontare i fattori che determinano sia l'invecchiamento sano che quello con disabilità: *“la diminuzione dell'incidenza di demenza sarebbe dovuta al fatto che le generazioni che hanno raggiunto per ultime la vecchiaia sono state esposte ad un maggior numero di anni di istruzione obbligatoria rispetto alle generazioni precedenti, esposizione che potrebbe essere associata a una maggiore riserva cognitiva, che, a sua volta, potrebbe in parte spiegare un esordio ritardato della demenza. Tali effetti sull'incidenza possono essere osservati solo dopo decenni”* (19).

La fig. 2 evidenzia graficamente la riduzione dell'incidenza della demenza registrata nel Framingham Heart Study (FHS) (6), che presenta caratteristiche di particolare solidità metodologica. Nello studio di Framingham trend statisticamente significativi nella riduzione della incidenza sono emersi nelle epoche considerate per le seguenti variabili: a) le classi di età 60-69 e 70-79 ($\Rightarrow 80$: $p=0,06$); b) il genere femminile ($p < 0,0001$) ma non in quello maschile ($p=0,08$); c) i soggetti in possesso di diploma di scuola superiore; d) tutti casi di demenza e la demenza vascolare (per la malattia di Alzheimer $p=0,052$). Altri studi oltre a quelli sopra citati hanno indicato un'incidenza decrescente della demenza negli Stati Uniti e in Europa (21-22), ma non mancano autori più prudenti sulla futura continuità di questa tendenza e sulla sua estensione anche ai paesi a reddito medio basso dati i crescenti livelli mondiali di obesità e diabete (23) e della disuguaglianza socio economica.

D.1.2) Mortalità

Secondo una revisione sistematica (24) i livelli di deterioramento cognitivo comunemente riscontrati negli studi di comunità danno luogo a un aumento del rischio di mortalità, e questo sembra essere vero anche per livelli di insufficienza lieve. L'analisi conferma

Figura 2- Tendenze nella incidenza della demenza in 4 epoche* non sovrapposte nel Framingham Hearth Study



*Periodi di riferimento: dal 1977 al 1983 per la prima epoca, dal 1986 al 1991 per la seconda epoca, dal 1992 al 1998 per la terza epoca e dal 2004 al 2008 per la quarta epoca.

l'aumento del rischio di mortalità per la demenza (OR= 2,63; IC 95%: 2,17-3,21), ma rivela una carenza di informazioni sulle cause dell'eccesso di mortalità e sulla possibile modifica dell'effetto per età, sottotipo di demenza o altre variabili. In Svezia il confronto tra due gruppi di persone affette da demenza studiate in epoche diverse – la prima tra il 1987-89 e la seconda tra il 2002 ed il 2005 – ha fatto emergere, dopo opportuno aggiustamento, che il rischio di morte diminuisce nel tempo sia nei soggetti con demenza (OR= 0,71; IC:0,57-0,88) che in quelli senza demenza (OR=0,68; IC:0,59-0,79) e in tutti i partecipanti (OR=0,66; IC:0,59-0,74), evidenziando quindi che anche i soggetti con demenza beneficiano di una riduzione della mortalità che agisce sulla popolazione senza demenza (22).

D.1.3) Prevalenza

Il World Alzheimer Report 2015 (WHR) ha elaborato una ampia metaanalisi su 54² studi di prevalenza della demenza che avevano le caratteristiche metodologiche e le informazioni su età e genere necessarie per le elaborazioni biostatistiche, i cui risultati sono in questa sede riportati per la sola Europa Occidentale in Tabella 2 (14):

- la prevalenza aumenta con l'età, che rappresenta la maggiore condizione di rischio;
- nel genere femminile i valori sono pressoché doppi rispetto a quelli maschili (25);
- vi è una certa variabilità tra regioni del mondo che vede oscillare i tassi della prevalenza cumulativa da 60 anni in su, standardizzati sulla popolazione europea, tra i valori più alti registrati in Nord Africa / Medio Oriente (8,7%) e America Latina (8,4%) ed i più bassi registrati in Europa centrale (4,7%) e nella Regione Sub Sahariana.

2. L'Italia ha contribuito alla meta-analisi con il più consistente numero di studi prodotto rispetto agli altri paesi dell'Europa Occidentale (14).

Numero studi inclusi in metaanalisi età e sesso specifica	Genere	Classi di età							Incidenza std x età e sesso 60 anni e più
		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	>=90	
54	M	1,1	1,8	2,8	4,7	7,8	12,6	23,7	6,67
	F	2	3,2	5,2	8,7	14,6	23,7	45,1	
	Tutti	1,6	2,6	4,3	7,3	12,4	20,5	39,8	6,8

Tabella 2- Stime da metaanalisi sulla prevalenza di demenza in Europa Occidentale

Lang et al nel 2017 hanno pubblicato una revisione degli studi relativi alla *prevalenza di casi non diagnosticati di demenza*: nell'analisi combinata sui risultati dei 23 studi ritenuti eleggibili il tasso aggregato di demenza non rilevata era del 61,7% (IC 95% da 55,0% a 68,0%), risultando più alto in Cina e India (rispetto all'Europa e al Nord America), nel contesto comunitario (vs residenziale / assistenza infermieristica), nella età <70 anni, nel genere maschile e quando la diagnosi viene fatta da parte del medico generico. Il rischio di mancata diagnosi era invece inferiore negli studi che utilizzano i criteri di diagnosi Mini-Mental State Examination (26).

Quanto ai *trend della prevalenza*, secondo il WAR 2015, il confronto con i risultati della revisione sistematica del 2009 e della meta analisi (standardizzazione operata usando la stessa popolazione dell'Europa occidentale) pubblicati nel WAR 2009 (27) *evidenzia stime che per la maggior parte delle regioni rimangono sostanzialmente simili*. In una revisione pubblicata nel 2017 insieme ad altri autori (19) il Dr Yu-Tzu Wu del Cambridge Institute of Public Health, che ha supervisionato il rapporto WAR 2015, esaminando 9 studi di prevalenza ritenuti qualitativamente adeguati, sostiene che, *“la maggior parte dei nove studi di popolazione segnalano una prevalenza stabile o in calo nel tempo.... Presi insieme, e dato il fatto che la longevità delle persone con demenza è in aumento, questi risultati suggeriscono un calo effettivo nel rischio specifico per età di demenza”*. Anche lo Health Retirement Study (28) ha registrato un calo della prevalenza della demenza negli Stati Uniti dal 2000 al 2012.

D.1.4) Comorbosità

Una revisione sistematica (29) ha rilevato che il deterioramento cognitivo moderato – severo aumentava i rischi di mortalità, era associato a soggiorni istituzionali prolungati e diminuita funzionalità in persone con patologie croniche multiple. Anche se non è emersa alcuna relazione tra significativo deterioramento cognitivo e l'uso di farmaci cardiovascolari o antipertensivi per le persone con queste comorbosità gli autori concludono che vivere con disabilità cognitiva significativa o demenza ha un impatto negativo sulla mortalità, sull'istituzionalizzazione e sugli esiti funzionali per le persone che vivono in condizioni croniche multiple, suggerendo che la gestione delle pluri-patologie deve comprendere misure appropriate per affrontare la co-occorrenza di problemi cognitivi.

Mentre è chiaro che una patologia cerebrovascolare può presentarsi con manifestazioni

che ricordano la demenza, le forme di demenza su base puramente vascolare sono poco frequenti, mentre vi sono evidenze solide relativamente alla coesistenza tra patologie cerebrovascolari e malattia di Alzheimer (30). Pendlebury e Rothwell (31) hanno analizzato i dati di diverse coorti ospedaliere e di popolazione (7511 pazienti) e stimato la frequenza di demenza di nuova insorgenza in circa il 7% dei casi dopo un primo ictus. È interessante notare che il rischio di demenza raddoppia dopo un nuovo ictus ma è indipendente dalle funzioni cognitive prima dell'ictus, suggerendo che la condizione cognitiva che precede l'ictus non è un importante determinante dell'effetto dell'ictus sul rischio di demenza (32).

I soggetti che presentano in anamnesi traumi con lesioni cerebrali avrebbero un più alto rischio di demenza, in particolare se portatori dell'allele APOE-epsilon 4 (33); inoltre in questa popolazione il rischio di demenza è più alto tra uomini ma non nelle donne (34). Data l'alta prevalenza dei distiroidismi, occorre infine segnalare che il deterioramento cognitivo dovuto a ipotiroidismo o ipertiroidismo non è correlato alla demenza ma deve essere diagnosticato e trattato (25).

D.1.5) Disabilità associata

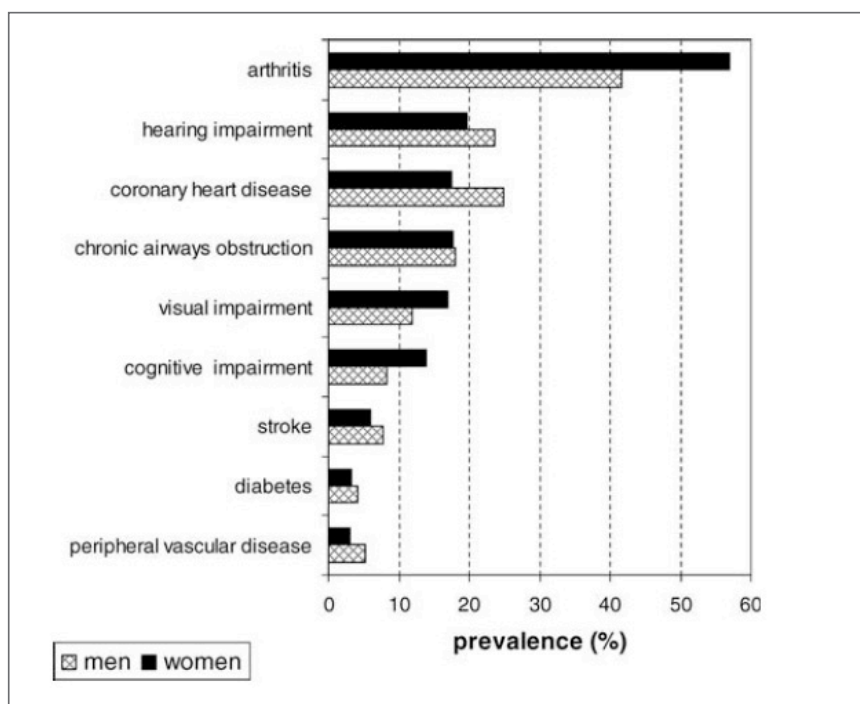
Carol Jagger e colleghi, grazie ad uno studio longitudinale con follow up a 2, 6 e 10 anni (35) hanno misurato la prevalenza delle condizioni croniche al momento iniziale dello studio e l'impatto delle stesse sull'aspettativa di vita totale a 65 anni e sulla aspettativa di vita senza disabilità a 65 anni.

L'artrite (fig. 3) era la condizione più segnalata all'inizio dello studio longitudinale (51,3%) e il diabete quella meno segnalata (3,7%). La prevalenza di artrite, problemi alla vista, e deterioramento cognitivo era maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Quasi la metà (44,4%, N=5418) dei partecipanti presentava due o più delle nove condizioni all'inizio dello studio e, di questi, il 73,2% aveva l'artrite e almeno un'altra condizione. A partire da queste condizioni "basali", il follow up a 2, 6 e 10 anni ha permesso di misurare il contributo che il declino cognitivo ha: a) sugli anni di vita attesi senza disabilità che è lievemente maggiore negli uomini rispetto alle donne nei soggetti senza malattia (12 anni > 11,3 rispettivamente) e nei soggetti con malattia all'inizio dello studio (7,8 anni > 6,9); gli anni in più che i partecipanti senza declino cognitivo vivono senza alcuna disabilità oscilla in ambedue i sessi tra 2,6/2,9 e 5,8 anni, rappresentando un guadagno di salute importante quando confrontato con le altre condizioni studiate.

b) sugli anni di vita attesi senza disabilità *moderata o severa* che invece sono maggiori nelle donne rispetto agli uomini nei soggetti senza malattia all'inizio dello studio (15,8 > 13,6) e nei soggetti con malattia (11,5 > 9,2), mentre gli anni in più che i partecipanti senza malattia vivono senza disabilità moderata o severa sostanzialmente si equivalgono rappresentando anche in questo caso un contributo importante.

Figura 3- Prevalenza della condizioni croniche al momento iniziale dello studio



Inoltre la tabella 3 pesando il contributo delle principali condizioni cronico degenerative alla attesa di vita senza malattia e, distintamente, senza alcuna disabilità e senza disabilità moderata o severa fornisce un elemento conoscitivo importante in quanto permette anche di individuare alcune priorità per ridurre gli anni di vita attesi in malattia ed in disabilità a 65 anni, permettendo di apprezzare il guadagno di salute che si realizza nei soggetti che beneficiano della posticipazione dell'età di insorgenza di ciascuna condizione. Gli autori per parte loro rilevano, tra le altre cose, che: a) gli anni di Disability Free Life Expectancy guadagnati dai partecipanti senza ictus, deterioramento cognitivo, artrite o deficit visivo superano quelli di vita attesa in salute, suggerendo che l'eliminazione di questi disturbi comporterebbe una compressione importante della disabilità; b) i risultati prodotti dallo studio longitudinale rispetto ai tre anni di vita in più che i partecipanti senza deterioramento cognitivo hanno guadagnato conferma quanto emerge da altri studi (36) circa il ruolo di predittore di ridotta sopravvivenza determinato da questa condizione, come peraltro già emerso in sede di analisi della mortalità/sopravvivenza legata alla condizione di demenza.

D.2) Fattori di rischio e di protezione per la demenza

Dalla sintetica rassegna sulle principali evidenze epidemiologiche sulla demenza emergono andamenti che depongono per un ruolo importante della esposizione a fattori di rischio e di protezione nella genesi di questa condizione altamente invalidante. Partiremo pertanto

Disease	Expected Years Free of Any Disability in Participants		Extra Years Free of Any Disability in Participants Without Disease (95% CI)	Expected Years Free of Moderate or Severe Disability in Participants		Extra Years Free of Moderate or Severe Disability in Participants Without Disease (95% CI)
	Without Disease	With Disease		Without Disease	With Disease	
Men						
Coronary heart disease	12.6	9.5	3.0 (2.3 to 3.8)	14.2	11.2	3.0 (2.3 to 3.6)
Stroke	12.3	5.8	6.5 (5.4 to 7.7)	13.9	8.5	5.3 (4.3 to 6.4)
Cognitive impairment	12.0	7.8	4.2 (2.6 to 5.8)	13.6	9.2	4.4 (3.1 to 5.8)
Diabetes	12.0	7.8	4.1 (2.8 to 5.4)	13.6	9.5	4.1 (2.9 to 5.3)
Peripheral vascular disease	12.0	9.2	2.8 (1.4 to 4.1)	13.6	10.9	2.7 (1.5 to 3.8)
Chronic airway obstruction	12.2	10.0	2.3 (1.4 to 3.1)	13.9	11.5	2.4 (1.6 to 3.1)
Arthritis	12.2	11.2	1.0 (0.3 to 1.7)	13.6	13.2	0.5 (-0.2 to 1.1)
Visual impairment	12.0	10.0	2.0 (0.9 to 3.1)	13.6	11.9	1.6 (0.7 to 2.6)
Hearing impairment	11.9	11.4	0.5 (-0.3 to 1.3)	13.5	13.0	0.5 (-0.2 to 1.3)
Women						
Coronary heart disease	11.6	8.3	3.3 (2.5 to 4.1)	15.9	13.5	2.4 (1.7 to 3.2)
Stroke	11.4	5.5	5.8 (4.5 to 7.1)	15.8	10.6	5.2 (4.1 to 6.4)
Cognitive impairment	11.3	6.9	4.4 (2.9 to 5.8)	15.8	11.5	4.3 (3.2 to 5.4)
Diabetes	11.2	6.1	5.1 (3.4 to 6.8)	15.7	10.6	5.1 (3.9 to 6.3)
Peripheral vascular disease	11.2	8.3	2.9 (1.5 to 4.3)	15.6	12.4	3.3 (1.8 to 4.7)
Chronic airway obstruction	11.6	8.9	2.8 (2.0 to 3.6)	15.9	13.7	2.2 (1.5 to 2.9)
Arthritis	12.5	9.9	2.6 (1.9 to 3.3)	16.1	15.0	1.1 (0.5 to 1.7)
Visual impairment	11.4	8.3	3.1 (2.1 to 4.0)	15.7	13.8	1.9 (1.1 to 2.7)
Hearing impairment	11.2	10.0	1.2 (0.3 to 2.1)	15.6	15.0	0.5 (-0.2 to 1.3)

Tabella 3- Anni di vita attesi libero da qualsiasi disabilità e liberi da moderata o grave disabilità all'età di 65 anni nei partecipanti con e senza malattia all'inizio dello studio con IC al 95% per sesso

dalle evidenze disponibili in base allo studio di Framingham³ (6) data la sua particolare solidità metodologica e biostatistica, integrandone le informazioni con quelle provenienti da revisioni sistematiche che hanno indagato il ruolo di eventuali altri determinanti:

D.2.1) Condizioni e fattori di rischio

- **età:** mentre l'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età, quando si confrontano diverse coorti, come nel FHS (6) il rischio diminuisce tra le diverse persone che entrano a far parte delle classi di età 60-69 e 70-79 in ciascuna delle successive epoche considerate, con un trend decrescente statisticamente significativo; questa evidenza depone per esposizioni cumulative ai determinanti della demenza decrescenti nel tempo, almeno fino alla coorte di età 60-69 e 70-79 nell'ultima epoca 2003-2008 studiata;
- **genere:** nel FHS (6) il rischio diminuisce per le donne ma non per gli uomini progredendo nelle epoche considerate, con un trend decrescente statisticamente significativo; questa evidenza depone per il fatto che le donne sarebbero state esposte cumulativamente ai determinanti della demenza in modo decrescente nel tempo con effetti più marcati rispetto agli uomini; alcuni autori (16) hanno evidenziato, analizzando i rischi concorrenti di incidenza di demenza e morte che: a) tra gli uomini, i fattori di rischio significativi erano l'insufficienza cardiaca, il morbo di Parkinson, la storia familiare di demenza, la sintomatologia depressiva lieve e l'età, mentre i trigliceridi erano associati a un rischio minore di sviluppare demenza; b)

3. Nello studio di Framingham sulla incidenza della demenza i trend temporali sono stati stratificati per diverse variabili in ciascuna delle quattro epoche di cui la prima (1977/1983) viene presa a parametro di riferimento per il calcolo del rischio in ciascuna delle tre successive (1986,1991; 1992-1998; 2004-2008)

fattori di rischio significativi nelle donne erano età, sintomatologia depressiva sia lieve che severa, glicemia ≥ 109 mg / dL e un BMI $< 24,1$ kg / m². Anche un minimo di tre anni di scolarizzazione è stato considerato un importante fattore protettivo contro l'incidenza della demenza solo per le donne, concludendo che l'*appartenenza al genere femminile svolge la funzione di modificatore di effetto* per quanto riguarda l'esposizione a basso livello di istruzione, profilo lipidico, BMI e glicemia elevata;

- i **fattori genetici ed epigenetici**: la variante genetica comune più forte per le forme di Alzheimer tipico ad insorgenza tardiva dopo l'età di circa 65 anni si esprime nella apolipoproteina E (APOE), che presenta un polimorfismo a tre alleli (epsilon 2, epsilon 3 e epsilon 4) dove epsilon 3 è considerato un allele neutrale, epsilon 4 l'allele ad alto rischio e epsilon 2 un allele protettivo.

Tuttavia, più della metà dei pazienti con malattia a insorgenza tardiva non sono portatori dell'allele epsilon 4 ed il rischio attribuibile alla popolazione relativo all'APOE-epsilon 4 è stato stimato al 20% (30). Il **marcatore genetico** apolipoproteina epsilon 4 nel FHS (6) non risulta associato a variazioni di rischio in nessuna delle 4 epoche considerate il che confermerebbe il ruolo limitato dei determinanti genetici in questione nello sviluppo di demenza. Nelle forme familiari a insorgenza precoce (quarta e quinta decade della vita) sono state chiamate in causa (30) alcune mutazioni rare (APP, PSEN1 e PSEN2), ad alta penetranza, quasi sempre ereditate in forma autosomica dominante, che comportano livelli aumentati del peptide Ab42. Le mutazioni APP rappresentano una frazione inferiore all'1% di tutti i pazienti con AD. La maggior parte delle mutazioni PSEN consistono in sostituzioni di singoli nucleotidi e hanno anch'esse un ruolo molto limitato nel determinare forme familiari di AD ad insorgenza precoce (37); quanto alla demenza vascolare che contribuisce per circa il 10%-20% alle forme di demenza, una recente revisione sistematica conclude che il background genetico è ben consolidato per i disturbi monogenici, ma rimane relativamente oscuro per la forma sporadica (6). Sul ruolo dell'*epigenetica* nel rendere suscettibili le persone allo sviluppo della demenza, una recente revisione sistematica ha analizzato le prove per un'associazione tra demenza e metilazione del DNA periferico: sono stati identificati quarantotto studi che hanno misurato la metilazione del DNA nel sangue periferico e il 67% ha riportato associazioni significative con la demenza (38).

- **ipertensione**: mentre è chiaro che l'ipertensione può influenzare la struttura e la funzione del cervello, una recente revisione suggerisce che le associazioni tra pressione arteriosa e salute del cervello sono complesse e, in molti casi, dipendono da fattori come l'età, la cronicità da ipertensione e l'uso di farmaci antipertensivi; mentre l'evidenza relativa all'associazione tra la ipertensione nell'adulto ed il declino cognitivo tardivo/demenza è forte e ben documentata nel FHS (6), le associazioni tra ipertensione nelle età più avanzate ed il declino cognitivo sono meno concordanti (39, 6);

- **variazioni del BMI:** nel FHS un aumento del BMI nell'età adulta risulta associato con la demenza nella vecchiaia, mentre il rischio diminuirebbe nelle diverse epoche, deponendo per il fatto che il miglior controllo esercitato su questo fattore nel tempo concorre alla riduzione del rischio di demenza (6); una revisione sistematica associata ad una ampia metaanalisi di studi longitudinali che hanno esaminato la relazione tra variazioni del BMI e demenza evidenzia che l'obesità nella mezza età (35-65 anni) ($BMI \geq 30$) è associata con un maggiore rischio di demenza senile ($RR= 1,33$, $IC = 1,08-1,63$), mentre non lo sarebbe il sovrappeso. L'associazione con sottopeso nella mezza età per cui pure la meta-analisi evidenzia un maggiore rischio ($RR= 1,39$; $IC 95\%= 1,13-1,70$) sarebbe determinata dalla mancata correzione negli studi considerati di fattori quali il confondimento residuo (P dalla meta-regressione = 0,004), bias di selezione ($P = 0,046$) e polarizzazione delle informazioni ($P = .007$) (40);
- **diabete di tipo 2:** le evidenze sembrano analoghe a quelle relative alla ipertensione: nel FHS emerge un rischio decrescente nelle diverse epoche per quanti sono stati affetti da diabete di II tipo nell'età media, deponendo per il fatto che il miglior controllo esercitato su questo fattore nel tempo concorrerebbe alla riduzione del rischio di demenza (6); due recenti revisioni sistematiche depongono per una associazione tra diabete di secondo tipo e declino cognitivo/ demenza (41, 42); una recente revisione Cochrane ha però evidenziato che qualsiasi trattamento specifico per il diabete di tipo 2 non può prevenire o ritardare il deterioramento cognitivo entro 40-60 mesi dal trattamento (43);
- **dislipidemia:** gli effetti dei lipidi e della terapia ipolipidica sulla prevenzione o il trattamento della demenza rimangono controversi: secondo una recente revisione sistematica vi sarebbero pochi studi che hanno valutato la terapia ipolipemizzante per prevenire (due studi) o trattare la demenza (quattro studi) e non hanno fatto emergere prove a supporto dell'uso della terapia ipolipemizzante per queste indicazioni (44); una revisione Cochrane del 2013 non ha fatto emergere evidenze a favore dei farmaci ipolipemizzanti nel trattamento della demenza (45); sulla capacità degli acidi grassi polinsaturi omega 3 di migliorare le prestazioni cognitive o prevenire la demenza in pazienti di età pari o superiore a 65 anni sarebbero disponibili pochi studi, non permettendo quindi di supportare o confutare l'evidenza (46);
- **fattori vascolari:** il termine deterioramento cognitivo vascolare è stato introdotto all'inizio del nuovo millennio e si riferisce al contributo della patologia vascolare a qualsiasi aggravamento del deterioramento cognitivo, che va dal declino cognitivo soggettivo e dal lieve deterioramento cognitivo alla demenza. Sebbene la patologia vascolare sia comune negli anziani con declino cognitivo, la demenza vascolare pura (cioè la demenza causata esclusivamente dalla patologia vascolare) è rara. Attualmente, il trattamento principale per la VCI è la prevenzione secondaria, che

si applica trattando le malattie vascolari e altri fattori di rischio per la VCI, come l'ipertensione e il diabete mellito (47). Per quanto riguarda i *microinfarti vascolari* l'evidenza suggerisce che: a) essi possono essere manifestazioni sia di malattie dei piccoli vasi che dei grandi vasi; b) i microinfarti cerebrali sono indipendentemente associati al deterioramento cognitivo; c) queste lesioni possono causare danni alla struttura e alla funzione cerebrale che va oltre i confini delle lesioni effettive (48). Per gli episodi di ictus pregresso o avvenuti nel periodo di inclusione nello studio, nel FHS (6) emerge un rischio decrescente nelle diverse epoche;

- **malattie cardiovascolari:** una revisione sistematica con metanalisi di studi longitudinali di popolazione sulla associazione tra *malattia coronarica (CHD)* o *insufficienza cardiaca (HF)* con rischio di demenza ha fatto emergere che per la prima vi sarebbe un aumento del rischio di demenza del 27% (RR aggregato= 1,27; IC=1,07-1,50), sebbene con notevole eterogeneità tra gli studi (I2 = 80%), mentre l'insufficienza cardiaca sarebbe associata a un aumento del rischio di demenza del 60% (RR aggregato=1,60; IC= 1,19-2,13) con eterogeneità moderata (I2 = 59%), confermando che *CHD* e *HF* potrebbero essere associati ad un aumentato rischio di demenza (49); per la condizione di *HF* preesistente all'inclusione nello studio, nel FHS (6) emerge un rischio decrescente nelle diverse epoche; parimenti nel FHS per la *fibrillazione atriale* preesistente all'inclusione nello studio (6) emerge un rischio decrescente nelle diverse epoche. Questi risultati sono stati oggetto di una ulteriore analisi per focalizzare meglio il ruolo dei fattori vascolari nella genesi della demenza, facendo emergere che gli effetti dell'ictus, della malattia cardiovascolare e dei fattori di rischio vascolari sull'incidenza di demenza cambierebbero nel tempo: trenta anni fa, il rischio relativo a 5 anni di sviluppare la demenza era 9 volte più alto nelle persone che avevano avuto un ictus rispetto a persone senza ictus, mentre nel passato decennio era solo del 40% più grande. A sua volta il rischio di demenza associata a insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale è risultato ancora più basso recentemente rispetto agli anni '70 (20).
- **assunzione di alcool:** molte revisioni sistematiche hanno affrontato il problema (23 revisioni sistematiche rilevanti), evidenziando un effetto dose dipendente: per gli assuntori di quantità moderate di alcool la maggior parte degli studi non riporta associazioni o indica in alcuni casi associazioni benefiche, nonostante le evidenze sperimentali relative ai danni cerebrali strutturali associati a livelli moderati di assunzione (50). Per i forti bevitori (almeno 60 g di alcool puro per giorno per gli uomini e almeno 40 g per le donne) e per i soggetti affetti da disordini correlati al consumo di alcool, emerge chiaramente un effetto dannoso dell'alcol sulla salute cognitiva e un aumentato rischio di demenza (51).
- **fumo di tabacco:** il fumo è un importante fattore di rischio per malattie

- cardiovascolari, ictus, tutti i tipi di demenza e per il declino cognitivo: una metaanalisi di studi prospettici (52) evidenzia che i fumatori, rispetto ai non fumatori e agli ex fumatori, hanno un aumento del 79% e del 70% del rischio di AD, rispettivamente. Nel progetto Health and Ageing di Chicago, la *contabilizzazione del logoramento selettivo* che il fumo di tabacco determina nella popolazione in studio ha aumentato le associazioni stimate tra fumo e declino cognitivo del 56%-86% (53), facendo emergere la necessità di tenere conto dei bias di selezione negli studi longitudinali che reclutano campioni di soggetti in età avanzata, dove gli effetti pregressi della esposizione al fumo riducono la presenza dei fumatori, portando così a produrre falsi negativi (falsa evidenza di mancato effetto) o addirittura falsi positivi (falsa evidenza di un effetto protettivo) (12);
- ***carenze vitaminiche***: rispetto ai due principi vitaminici chiamati in causa dalla letteratura scientifica (Vitamina E e Vitamina D), una revisione Cochrane non ha trovato prove che la forma di alfa-tocoferolo della vitamina E somministrata alle persone con MCI prevenga la progressione verso la demenza o che migliori la funzione cognitiva nelle persone con MCI o demenza dovuta all'AD, mentre un singolo studio fornirebbe prove di qualità moderata che possono rallentare il declino funzionale nell'AD (54). Per quanto riguarda la Vitamina D una metanalisi ha fornito dati sull'effetto della concentrazione sierica di vitamina D sul rischio di demenza e dall'analisi di cinque studi ha evidenziato un rischio più elevato per le persone con una grave carenza di vitamina D (<25 nmol / L o 7-28 nmol / L) rispetto alle persone con sufficiente vitamina D (≥50 nmol / L o 54-159 nmol / L), concludendo però che la forza dell'evidenza che una grave carenza di vitamina D aumenti il rischio di sviluppare demenza è molto bassa a causa della natura osservazionale degli studi inclusi e della loro mancanza di aggiustamento per i fattori confondenti residui o importanti (ad es. genotipo ApoE ε4), nonché della relazione indiretta tra le concentrazioni di vitamina D come surrogato per esposizione alla luce solare e rischio di demenza (55).
 - ***depressione e disturbo bipolare (BD)***: una revisione sistematica con metaanalisi ha esaminato 6 studi che includevano 3.026 individui con storia di BD e 191.029 individui non BD, facendo emergere che la storia di BD ha aumentato significativamente il rischio di diagnosi di demenza (OR aggregato= 2,36; IC 95%=1,36-4,09) ma anche che gli studi presentavano consistente eterogeneità e bias di pubblicazione (56);
 - ***disturbi del sonno***: una revisione sistematica e metanalisi con misurazione dell'effetto dose risposta ha valutato nove studi di coorte eleggibili che hanno coinvolto 22.187 partecipanti di origine principalmente caucasica, evidenziando che, rispetto alla categoria media, sia la durata del sonno breve che quella lunga sono state accompagnate da un rischio di disturbi cognitivi significativamente più elevato: a) i rischi relativi (RR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) erano 1,34 (1,15, 1,56) e 1,21 (1,06

1,39), rispettivamente; b) il più basso rischio di incidenza per disturbi cognitivi è stato trovato per un periodo di sonno di 7-8 h al giorno; c) pertanto vi sarebbe una relazione dose-risposta approssimativamente a "U". Analisi stratificate hanno mostrato che l'associazione tra la breve durata del sonno e i disturbi cognitivi era più robusta nel sottogruppo in cui la misurazione della durata del sonno è stata frutto di autovalutazione. (57). Conferme all'associazione tra disturbi del sonno e salute cognitiva sono emersi da una revisione e metaanalisi di ventisette studi osservazionali (n = 69216 partecipanti) dove è emerso che gli individui con problemi di sonno hanno avuto un più alto rischio di AD, deterioramento cognitivo e AD preclinico rispetto alle persone senza problemi di sonno pari rispettivamente a 1,55 (IC 95%: 1,25-1,93), 1,65 (IC 95%: 1,45-1,86) e 3,78 (95% CI: 2,27-6,30). La meta-analisi generale ha rivelato che le persone con problemi di sonno avevano un rischio di 1,68 (IC 95%: 1,51-1,87), più alto per il risultato combinato di compromissione cognitiva e / o AD. Circa il 15% di AD nella popolazione potrebbe essere attribuito a problemi di sonno (58).

- **sordità:** la perdita dell'udito legata all'età, la presbiacusia, è una condizione patologica cronica che colpisce circa un terzo della popolazione mondiale. Le alterazioni uditive periferiche e centrali associate alla perdita dell'udito legata all'età hanno un profondo impatto sulla percezione degli stimoli uditivi verbali e non verbali. Una recente revisione sistematica con metaanalisi (59) ha analizzato quattro studi sulla perdita dell'udito con lieve deterioramento cognitivo e 7 studi sulla perdita dell'udito con demenza, studiando un totale di 15.521 soggetti con periodi di follow-up tra 2 e 16,8 anni facendo emergere che la disabilità uditiva era associata a un maggior rischio di decadimento cognitivo lieve (RR = 1,30, IC 95%: 1,12, 1,51) e demenza (RR = 2,39, IC 95%: 1,58, 3,61);
- **esposizione a metalli:** l'esposizione ai metalli è stata ipotizzata come in grado di aumentare lo stress ossidativo nelle cellule cerebrali che porta alla morte cellulare e alla neurodegenerazione. La neurotossicità dei metalli è stata dimostrata da numerosi studi sperimentali in vitro e in vivo ed è probabile che ogni metallo possa essere tossico attraverso percorsi specifici. Il possibile ruolo patogeno di diversi metalli in patologie come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson e la Sclerosi Laterale Amiotrofica è stato supportato da alcune evidenze epidemiologiche provenienti da studi occupazionali ed ecologici la cui revisione ha però portato a risultati contrastanti (60). Ulteriori studi sono stati giudicati necessari per valutare meglio il ruolo che nella neurodegenerazione hanno il ferro (61) e il rame (62);
- **terapia ormonale sostitutiva:** una revisione Cochrane ha esaminato le evidenze disponibili sulla terapia ormonale, ampiamente fornita per il controllo dei sintomi della menopausa ed utilizzata per la gestione e la prevenzione delle malattie cardiovascolari,

dell'osteoporosi e della demenza nelle donne anziane: secondo gli autori le donne di età superiore ai 65 anni che erano relativamente sane e che assumevano la terapia combinata continua mostrano un aumento dell'incidenza della demenza dopo 4 anni di utilizzo da 9 per 1000 a 30 per 1000; pertanto la terapia sostitutiva non sarebbe indicata per la prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari o demenza, né per la prevenzione del deterioramento della funzione cognitiva nelle donne in postmenopausa (63). Una recente revisione sistematica ha confermato che le donne che usano estrogeni più progestinici rispetto al placebo hanno sperimentato rischi significativamente aumentati per la probabile demenza (64). Un'ipotesi di "finestra critica" è stata suggerita per gli effetti della terapia ormonale sulla demenza, con benefici all'inizio del periodo perimenopausale e danni in epoca successiva (65).

- **herpes simplex virus tipo 1:** le evidenze a supporto del ruolo che il virus herpes simplex di tipo 1 (HSV1), quando presente nel cervello dei portatori di E-ε4 dell'apolipoproteina, rappresenta un rischio maggiore per la malattia di Alzheimer (AD) sono in costante aumento, con oltre 120 pubblicazioni che forniscono evidenza diretta o indiretta all'ipotesi, e gli studi sono rivolti a stimare l'importanza dell'encefalite da herpes simplex in patologie che vanno dall'epilessia all'AD esaminando la relazione tra carico infettivo totale (sieropositività additiva a vari microbi) e cognizione / AD (66).
- **interventi chirurgici e anestesia:** una analisi dei dati del Registro del Wisconsin sull'Alzheimer suggerisce che i pazienti che sono stati sottoposti a un intervento chirurgico e a un'anestesia hanno maggiori probabilità di andare incontro ad alterazioni delle performance nei test neuropsicologici riguardanti la memoria e la funzione esecutiva, rivelando un'associazione che potrebbe essere causale (67);

D.2.2) Principali fattori di protezione

"Riserva cognitiva": nel FHS (6) una riduzione del rischio è stata osservata solo tra persone che avevano almeno il diploma di scuola superiore⁴.

Uno studio di coorte su una popolazione anziana in un contesto comunitario ha evidenziato che l'esposizione cumulativa a fattori che aumentano la riserva cognitiva durante la vita è associata a un ridotto rischio di demenza in età avanzata, anche tra individui con predisposizione genetica (68).

In una revisione sistematica e metaanalisi di studi di coorte su popolazioni anziane istituzionalizzate gli interventi cognitivi sono risultati sicuri ed efficaci per i pazienti con demenza, mentre resterebbe da chiarire se gli effetti sui sintomi comportamentali e psicologici della demenza e sulla qualità della vita dei pazienti riflettano cambiamenti

4. Gli autori segnalano che la percentuale di partecipanti non in possesso di un diploma di scuola superiore era basso durante le ultime due epoche.

non specifici dovuti ad un'attenzione ulteriore (69).

Michel Marmot affronta la questione delle prove relative alla funzione cognitiva ed alla demenza, passando in rassegna gli studi disponibili per cercare di rispondere alla questione: "se smetti di fare il sudoku, le tue capacità cognitive diminuiranno oppure sarà il tuo declino cognitivo a spiegare perchè hai smesso di fare il sudoku?" (70) citando sia studi che dimostrano che per gli anziani la partecipazione alle attività cognitive è protettiva, essendo legata ad un minore declino cognitivo (71), che il Victoria Longitudinal Study da cui emerge che il rapporto tra attività e performance cognitiva vada in entrambe le direzioni (72), per concludere che "sembra probabile che ci sia un qualche effetto protettivo sul funzionamento fisico e mentale delle attività cognitive, sociali e fisiche. Dato che tali attività seguono il gradiente sociale, contribuiranno a determinare un gradiente sociale nell'invecchiamento in salute" (70 pag 137).

Sulla base delle evidenze disponibili sul ruolo protettivo della riserva cognitiva in Svizzera è in via di valutazione il programma "Brian Couch" che include la tecnica del "colloquio motivazionale" per favorire il cambiamento del comportamento che andrebbe ad aggiungersi al già esistente programma "Health Coaching", un programma preventivo svizzero per affrontare molteplici fattori di rischio nell'assistenza primaria (73).

- **Attività fisica.** Secondo una recente revisione della letteratura sul tema, l'esercizio fisico sembra migliorare il flusso sanguigno del cervello, indurre la neurogenesi ed aumentare il volume dell'ippocampo. Studi prospettici indicano che l'inattività fisica è uno dei più comuni fattori di rischio prevenibili per lo sviluppo di AD e che livelli più elevati di attività fisica sono associati a un ridotto rischio di sviluppo di malattia. L'esercizio come terapia per l'AD mostra un miglioramento delle funzioni cognitive, una diminuzione dei sintomi neuropsichiatrici e un declino più lento nelle attività della vita quotidiana (ADL). L'esercizio ha dimostrato di avere meno effetti collaterali e una migliore aderenza rispetto ai farmaci ed anche sulla base delle evidenze carenti sull'efficacia dei farmaci, l'esercizio è stato considerato un trattamento per i casi di MCI e come strategia di prevenzione (74). Una metanalisi nel 2018 ha esaminato gli effetti dell'attività fisica sulla funzione cognitiva in individui a rischio o con diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) in studi controllati che includevano un intervento solo per esercizio fisico e un gruppo di controllo senza variazioni nella dieta, non esercizio e misurazioni delle funzioni cognitive pre e post intervento. L'attività fisica eseguita $3,4 \pm 1,4$ giorni alla settimana a intensità moderata ($3,7 \pm 0,6$ equivalenti metabolici) per $45,2 \pm 17,0$ minuti per sessione per $18,6 \pm 10,0$ settimane, consistente principalmente in esercizi aerobici (65%) ha evidenziato un modesto effetto favorevole sulla funzione cognitiva. Le analisi all'interno del gruppo hanno rivelato che l'esercizio migliora la funzione cognitiva, mentre la stessa è diminuita nel gruppo di controllo; l'esercizio aerobico ha avuto un moderato effetto favorevole sulla funzione cognitiva che non

emerge in altri tipi di esercizio (75). In uno studio longitudinale della durata di 9 anni condotto su un campione della popolazione cinese in soggetti con più di 65 anni, l'esercizio fisico regolare è stato associato a diminuzione del rischio di demenza e gli autori invitano i responsabili politici a sviluppare efficaci programmi di promozione della salute, costruendo ambienti che rendano facile fare esercizio fisico al grande pubblico (76).

- **Inclusione sociale.** Così come avviene per la depressione, l'isolamento sociale potrebbe essere un prodromo o una parte della sindrome da demenza. Tuttavia stanno crescendo le prove a favore del fatto che l'isolamento sociale è un fattore di rischio per la demenza e questo aumenta il rischio di ipertensione (77), malattia coronarica acuta (78) e depressione (79). L'isolamento sociale potrebbe anche provocare inattività cognitiva, che è legata a più veloce declino cognitivo e umore basso (80). La frazione di rischio attribuibile nella popolazione per per l'isolamento sociale sarebbe simile a quella di ipertensione e inattività fisica, facendo dell'inclusione sociale un importante fattore di protezione (81).

E) Discussione e conclusioni

Sul piano del metodo, la sintetica rassegna narrativa sviluppata in questo contributo al fine di acquisire elementi di chiarezza sulla epidemiologia dei fattori di rischio e protezione della demenza ha fatto emergere diversi problemi, peraltro evidenziati anche dalla difficoltà a stabilire chiari trend sugli andamenti di incidenza e prevalenza o dalle affermazioni di Marmot prima riportate sulla non univocità della relazione tra attività cognitive nell'anziano e la demenza. Quello che è utile far emergere in sede di discussione riguarda il fatto che, accanto ad una serie di problemi, come la mancata misurazione dei confondenti o la mancanza di dati, che sono comuni a molte aree di indagine epidemiologica, l'epidemiologia della demenza presenta alcune specificità proprie, come gli errori nella misurazione dei risultati e la mancanza di un "gold standard" per le valutazioni di esito, che interessano anche chi si occupa di promozione della salute perché, ove non affrontate appropriatamente, corrono il rischio di non permettere una adeguata comprensione degli studi e delle evidenze che essi presentano, potendo così inficiare le evidenze sulle cose importanti da fare. In questa direzione viene in aiuto il progetto MMethods in LOngitudinal research su DEMENTIA (MELODEM) che è stato creato nel 2012 per affrontare queste difficoltà e ottenere una maggiore coerenza tra cui sembra utile richiamare l'attenzione su alcuni elementi metodologici utili anche a chi, pur non dovendo realizzare studi sulla demenza, deve interpretarne i risultati:

- a) il processo di *selezione*, cioè, la gestione della selezione derivante dalla partecipazione allo studio di popolazioni molto anziane con importanti profili di esposizione pregressi all'età in cui avviene l'indagine e diversi tra coorti o all'interno della stessa

- coorte per effetti finestra che determinano logoramento e mortalità nella popolazione in studio di entità tale da compromettere la qualità dei risultati;
- b) la misurazione dell'esposizione e dei risultati, dato che la qualità della misurazione influenza l'analisi e l'interpretazione dei risultati;
 - c) l'attenzione alle scale temporali che guidano i follow up e che quindi possono influenzare modelli e tecniche biostatistiche proprie degli studi longitudinali;
 - d) la necessità di tenere conto delle variazioni delle variabili esplicative (12).

Sul piano del merito, numerosi studi confermano il potenziale di promozione salute e prevenzione primaria e secondaria nel prevenire e posticipare l'età di inizio della demenza: La "Lancet Commission on Dementia prevention, intervention, and care" (81) chiede di "essere ambiziosi riguardo alla prevenzione" raccomandando il trattamento attivo dell'ipertensione nell'età adulta (45-65 anni) e negli anziani (di età superiore ai 65 anni) senza demenza per ridurre l'incidenza di demenza. La stessa Commissione valuta che interventi rivolti a contrastare o abbattere gli altri fattori di rischio, tra cui più educazione dei bambini, fare attività fisica, mantenere l'impegno sociale, ridurre il fumo e gestire perdita dell'udito, depressione, diabete e l'obesità potrebbe avere il potenziale per ritardare o prevenire un terzo di casi di demenza.

Una stima più prudente degli effetti della prevenzione sulla demenza è stata effettuata nel 2018 sui casi di Alzheimer (AD) e di Demenza vascolare (VaD) dovuti a fattori di rischio modificabili con interventi di prevenzione in Italia ed in Europa (82); gli autori hanno individuato 7 fattori di rischio potenzialmente modificabili (diabete, midlife ipertensione e / o obesità, inattività fisica, depressione, fumo e basso livello di istruzione) e supponendo la non indipendenza dei 7 fattori di rischio, hanno stimato la frazione di rischio attribuibile nella popolazione (PAR) per queste due condizioni patologiche che concorrono a determinare demenza: per l'Italia ipotizzando una riduzione del 20% della prevalenza di ciascun fattore di rischio, il PAR combinato corretto diminuirebbe dal 45,2 al 38,9% per l'AD e dal 53,1 al 46,6% per il VaD, implicando una riduzione del 6,4 e del 6,5% nei valori di prevalenza di AD e VaD, rispettivamente, il che comporta in ogni caso a giudizio degli autori un significativo impatto della prevenzione della demenza.

In questo contesto è opportuno richiamare le indicazioni che l'OMS fornisce nel suo **Piano d'azione contro la demenza 2017-2025**, a partire dalle visioni che lo ispira, che coincide fortemente con la tesi sostenuta in questo articolo: "La visione del piano d'azione globale sulla risposta della salute pubblica alla demenza è *un mondo in cui la demenza viene prevenuta* e le persone con demenza e i loro badanti vivono bene e ricevono l'assistenza e il sostegno di cui hanno bisogno per realizzare il loro potenziale con dignità, rispetto, autonomia e uguaglianza". Il focus sulla prevenzione parte dalla riaffermazione della necessità di un intervento multisettoriale che si ispiri alla "Health in all policies":

“una risposta globale e coordinata alla demenza richiede la collaborazione tra tutte le parti interessate per migliorare la prevenzione, la riduzione del rischio, la diagnosi, il trattamento e l’assistenza. Il raggiungimento di tale collaborazione richiede l’impegno a livello governativo di tutti i settori pubblici pertinenti, come la salute (compreso l’allineamento delle malattie non trasmissibili esistenti, la salute mentale e gli sforzi di invecchiamento), i servizi sociali, l’istruzione, l’occupazione, la giustizia e l’alloggio...” (83).

Con le avvertenze metodologiche e le stime di efficacia teorica sopra richiamate, la tabella 4 sintetizza le cose importanti da fare sul terreno della promozione della salute e della educazione alla salute per prevenire e/o posticipare l’età di insorgenza della demenza e ridurre la disabilità evitabile, alla luce delle evidenze esaminate.

In *conclusione* è possibile affermare che, pur in un contesto irto di problematiche legate alla validità epidemiologica degli studi osservazionali riguardanti una patologia cronico degenerativa a lunga incubazione e ad espressione nella terza età come la demenza, le evidenze legate alla efficacia di interventi distintamente di promozione della salute, di prevenzione primaria e di prevenzione secondaria, sono state raccolte da molti autori in contesti diversi e depongono per una insospettata ampiezza dei benefici che si potrebbero raccogliere anche nei confronti di una patologia come la demenza, che spesso è vista con sconforto anche da chi opera nel Servizio Sanitario nazionale.

Su un piano che va oltre la specifica patologia, acquisisce concretezza la prospettiva di lavorare alla “compressione della morbilità”, puntando sulla individuazione sia delle principali patologie che determinano gli anni attesi di vita in malattia che sulla misura della loro attuale età mediana di insorgenza che infine con l’analisi della letteratura al fine di individuare fattori di rischio e protezione.

Così facendo si rafforzerebbe l’operatività del SSR su alcuni versanti decisivi:

- 1) la **posticipazione dell’età mediana di insorgenza** delle malattie cronico degenerative rilevanti tramite azioni evidence based su promozione salute, prevenzione primaria e secondaria;
- 2) la **riduzione della disabilità evitabile**, che a sua volta dipende dalla messa in campo di azioni che migliorino la qualità, nella sua accezione multidimensionale, sia della domanda di assistenza che della offerta sanitaria;
- 3) la **messa a punto di appropriate misure epidemiologiche** in grado di documentare sia l’effettiva posticipazione dell’età media di insorgenza della specifica MCD sia la riduzione della disabilità evitabile alla fine del ciclo di presa in carico da parte del SSR.

A) FATTORI DI PROTEZIONE	Infanzia e adolescenza	Età adulta	Terza età
Riserva cognitiva	Percorsi scolastici che assicurino a tutti una ampia riserva cognitiva di base, fino al livello universitario	Creazione ed adeguata gestione di opportunità che rendano facile per tutti svolgere attività cognitive	Brian couch e altre attività di stimolo cognitivo sono organizzate e in modo da facilitare la presenza attiva degli anziani più sfavoriti
Attività fisica	Tutti sono formati per svolgere attività motoria quotidiana e di qualità.	Creazione ed adeguata gestione di opportunità che rendano facile per tutti svolgere attività cognitive	Attività fisica assistita organizzata in modo da rispondere a criteri di qualità e facilitare la presenza degli anziani più sfavoriti
Inclusione sociale	Promozione della cultura dell'inclusione sociale	Promozione e gestione proattiva di gruppi di contatto e iniziative di inclusione sociale	Promozione e gestione proattiva di gruppi di contatto e iniziative di inclusione sociale
B) FATTORI DI RISCHIO	Infanzia e adolescenza	Età adulta	Terza età
Iperensione		Controllo dell'ipertensione	
Diabete mellito		Controllo del diabete mellito	
Variazioni del BMI		Controllo di obesità nell'adulto	
Fumo di tabacco	Misure legislative contro il fumo di tabacco Ed salute	Educazione alla salute nei fumatori e corsi x disassuefazione al fumo	Educazione alla salute nei fumatori e corsi x disassuefazione al fumo
Assunzione di alcool	Misure legislative contro il consumo di alcool nei minori Ed salute	Educazione alla salute per forti bevitori e percorsi x disassuefazione all'alcool	Educazione alla salute nei forti bevitori e percorsi x disassuefazione all'alcool
Insufficienza cardiaca		[Diagnosi e gestione corretta]	
Malattia coronarica	[Prevenzione, diagnosi e gestione corretta]		
Ictus	[Prevenzione, diagnosi e gestione corretta]		
Fibrillazione atriale		[Diagnosi e gestione corretta]	
Depressione e disturbo bipolare	Applicazione misure promozione salute nelle diverse età		
Disturbi del sonno		[Diagnosi e gestione corretta]	
Interventi chirurgici e anestesie	Riduzione della esposizione a interventi chirurgici ed anestesie generali non necessarie nelle diverse età		
Terapia ormonale sostitutiva		Gestione corretta con attenzione alla finestra appropriata di trattamento	
Esposizione a metalli pesanti		Prevenzione nei luoghi di lavoro ed in contesti ambientali a rischio (Siti di interesse nazionale e regionale)	

Tabella 4: Iniziative di promozione della salute e di educazione alla salute evidence based alle diverse età della vita distintamente per i principali fattori di protezione e rischio per la demenza

BIBLIOGRAFIA

1. Istat: Rapporto Bes 2017: il benessere equo e sostenibile in Italia. <https://www.istat.it/it/archivio/207259> (accesso del 4 aprile 2018)
2. Eurostat Indicatori di salute. Anni di vita in buona salute. https://ec.europa.eu/health/indicators/healthy_life_years_it (accesso del 4 aprile 2018)
3. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602.
4. Robinson M, Lee YB, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 57: 317-330.
5. Ikram MA, Bersano A, Manso-Calderón R. [et al.] Genetics of vascular dementia – review from the ICVD working group. *BMC Medicine* 2017; 15:48.
6. Satizabal C, Beiser AS, Chouraki V. [et al.] Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374:523-32.
7. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ. [et al.] Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; Jan 16; 90(3):126-135.
8. Watts G. Prospects for dementia research. *Lancet* 2018; Feb 3;391(10119):416. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30190-9.
9. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1994.
10. McKhann G, Drachman D, Marshall F. [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: 939-44.
11. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. [et al.] Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
12. Weuve J, Proust-Lima C, Power MC. [et al.] (Melodem Initiative), Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research *Alzheimers Dement.* September 2015; 11(9): 1098-1109.
13. WHO and Alzheimer Disease International Dementia: a public health priority. Geneva: WHO; 2012; pp 112.
14. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. Alzheimer Disease International London; 2015: pag 33
15. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F. [et al.] The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging.* 1994; Dec; (6):464-73.
16. Noale M, Limongi F, Zambon S. [et al.] (ILSA Working Group), Incidence of dementia: evidence for an effect modification by gender. The ILSA Study. *Int Psychogeriatr.* 2013; Nov; 25(11):1867-76.
17. Kryszynska K, Sachdev PS, Breitner J. [et al.] Dementia registries around the globe and their applications: A systematic review. *Alzheimers Dement* 2017 Sep; 13(9):1031-1047.
18. Francesconi P, Gini R, Roti L. [et al.] The Tuscany experimental registry for Alzheimer's disease and other dementias: how many demented people does it capture? *Aging Clin Exp Res.* 2007; Oct 19(5): 390-3.
19. Yu Tsu Wu, Beiser AS, Breteler MMB. [et al.] The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nature Reviews Neurology* 2017; (13) 327–339.

20. Pase MP, Satizabal C, Seshadri S. Role of Improved Vascular Health in the Declining Incidence of Dementia Stroke 2017; (48): 2013-2020.
21. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS. [et al.] Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 80-93.
22. Qiu C, Von Strauss E, Bäckman L. [et al.] Twenty year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm. Sweden. *Neurology* 2013; 80:1888-1894.
23. Langa KM. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? *Alzheimers Res Ther.* 2015; 26;7(1): 34.
24. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; Aug; 16(8):751-61.
25. Swedish Council on Health Technology Assessment Dementia - Caring, Ethics, Ethnical and Economical Aspects: A Systematic Review [Internet]. Ed. Swedish Council on Health Technology Assessment. Source Stockholm: (SBU); 2008 Jun. SBU Assessment No. 172. SBU Systematic Reviews.
26. Lang L, Clifford A, Wei L. [et al.] Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; Feb 3;7(2):e011146.
27. Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2009. Alzheimer Disease International London, 2009.
28. Sonnega A, Faul JD, Ofstedal MB. [et al.] Cohort Profile: the Health and Retirement Study (HRS) *Int J Epidemiol.* 2014; Apr; 43(2): 576-585.
29. Snowden M, Steinman LE, Bryant LL. [et al.] Dementia and co-occurring chronic conditions: a systematic literature review to identify what is known and where are the gaps in the evidence? *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; Apr; 32(4):357-371.
30. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; Aug 1;2(8). pii: a006239. doi: 10.1101/cshperspect.a006239.
31. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1006-1018.
32. Reitz C, Bos MJ, Hofman A. [et al.] Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Stroke* 2008; 39:36-41.
33. Koponen S, T. Taiminen T, Kairisto V. [et al.] APOE-14 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology* 2004; 63: 749-750.
34. Fleminger S., Oliver DL, Lovestone S. [et al.] Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2003; 74: 857-862.
35. Jagger C, Matthews R, Matthews F. [et al.] The Burden of Diseases on Disability-Free Life Expectancy in Later Life. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 2007; 62A (4): 408-414.
36. Stump T, Callahan C, Hendrie H. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49:934-940.
37. Tanzi RE, The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011.
38. Fransquet PD, Lacaze P, Saffery R ... [et al.] Blood DNA methylation as a potential biomarker of dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement.* 2018; Jan 14(1):81-103
39. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017; Mar; 19(3):24.
40. Albanese E, Launer LJ, Egger M. [et al.], Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers*

- Dement (Amst) 2017; Jun 20; 8:165-178.
41. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS, Bajenaru O. [et al.] The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; Nov 1 24(11):1431-1454.
 42. Yuan XY, Wang XG. Mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus and related risk factors: a review. *Rev Neurosci*. 2017; Oct 26; 28(7):715-723.
 43. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Jun 15;6:CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
 44. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 30;131(14):1561-1578
 45. McGuinness B, O'Hare J, Craig D. [et al.] Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; Feb 28(2): 119-26.
 46. Baleztena J, Arana M, Bes-Rastrollo M. [et al.], Does Omega-3 supplementation after the age of 65 influence cognitive function? Results of a systematic review. *An Sist Sanit Navar*. 2017 Dec 29; 40(3): 433-442.
 47. Van der Flier WM., Skoog I, Schneider JA. [et al.] Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; Feb 15; 4:18003.
 48. van Veluw SJ., Shih AY, Smith EE. [et al.] Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017 ; Sep; 16(9):730-740.
 49. Wolters F, Segufa RA, Darweesh SKL. [et al.] Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2018; Feb 26. pii: S1552-5260(18)30026-8.
 50. Rehm J, Gmel GE, Gmel G. [et al.] The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction* 2017; 112: 968-1001.
 51. Schwarzingler M, Pollock BG, Hasan OSM. [et al.] Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2018; 3: e124-132.
 52. 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; 166: 367-378.
 53. Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM. [et al.] Accounting for bias due to selective attrition: The example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology* 2012; 23:119-28.
 54. Farina N, Llewellyn D, Mgek I. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; Apr 18; 4: CD002854.
 55. Sommer I, Griebler U, Kien. [et al.] Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017; Jan 13; 17(1):16.
 56. Diniz BS., Teixeira AL, Cao F. [et al.] History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; Apr; 25(4): 357-362.
 57. Wu L, Sun D, Tan Y, A systematic review and dose-response meta-analysis of sleep duration and the occurrence of cognitive disorders. *Sleep Breath*. 2017 Jun 6.
 58. Bubu OM., Brannick M, Mortimer J. [et al.] Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017; Jan 1;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
 59. Wei J, Hu Y, Zhang L. [et al.] Hearing Impairment, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Dec 21;7(3):440-452.
 60. Cicero CE., Mostile G, Vasta R. [et al.] Metals and neurodegenerative diseases. A systematic review. *Environ Res*. 2017; Nov; 159: 82-94.

61. Sfera A, Bullock K, Price A. [et al.] Ferrosenescence: The iron age of neurodegeneration? *Mech Ageing Dev.* 2017; Nov 24. (17) 30227-0
62. Brewer GJ, Copper-2 Hypothesis for Causation of the Current Alzheimer's Disease Epidemic Together with Dietary Changes That Enhance the Epidemic. *Chem Res Toxicol.* 2017; Mar 20; 30(3): 763-768.
63. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Jan 17;1:CD004143
64. Gartlehner G., Patel SV, Feltner C. [et al.] Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; Dec 12; 318(22): 2234-2249.
65. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol.* 2011; 69:163-9.
66. Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: possible mechanisms and signposts. *FASEB J.* 2017; Aug;31(8): 3216-3226.
67. Hogan KJ. Surgery and cognitive decline in the wisconsin registry for alzheimer's prevention (wrap) database. *The Journal of Alzheimer Association*, July 2016; 12, (7),Supplement, 367.
68. Wang HX, MacDonald SWS, Dekhtyar S, Fratiglioni L. Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study. *PLoS Med.* 2017; Mar 14; 14(3): e1002251.
69. Folkerts G, Roheger M, Franklin J. [et al.] Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017; Nov; 73:204-221.
70. Marmot M. *La salute diseguale. La sfida di un mondo ingiusto.* Roma: Il pensiero scientifico editore, 2016: pp136-137
71. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ. [et al.] Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(25):2508-16.
72. Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ, Grimm KJ. [et al.] Do change in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology* 2012; 26 (2):144-55
73. Mistridis P, Mata J², Neuner-Jehle S. [et al.] Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *Swiss Med Wkly.* 2017; Mar 21;147. doi: 10.4414/sm.w.2017.14407.
74. Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep.* 2017; Jan/Feb; 16(1): 19-22.
75. Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV. [et al.] Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *Am Geriatr Soc.* 2018; Mar66(3) :487-495.
76. Zhou Z, Fu J, Hong YA. [et al.] Association between exercise and the risk of dementia: results from a nationwide longitudinal study in China. *BMJ Open* 2017; 7:e017497.
77. Yang YC, Boen C, Gerken K [et al.] Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 578-83.
78. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-67.
79. Santini ZI, Koyanagi A, Tyrovolas S. [et al.] The association between social relationships and depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015; 175: 53-65.

80. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC. [et al.] Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2015; 22: 39-57.
81. Livingston G., Sommerlad A, Orgeta V. [et al] (The Lancet Commission), Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–734 Published Online July 20, 2017.
82. Mayer F, Di Pucchio A, Lacorte E. [et al.], An Estimate of Attributable Cases of Alzheimer Disease and Vascular Dementia due to Modifiable Risk Factors: The Impact of Primary Prevention in Europe and in Italy' *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2018; 8:60-71.
83. World Health Organization, Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 2017; ISBN 978-92-4-151348-7.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno