



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**ASSOCIAZIONE TRA FATTORI DI RISCHIO DI DEMENZA
E FUNZIONALITÀ DI SPECIFICI DOMINI COGNITIVI**

Relatore:

Chiariss.ma Prof.ssa Simona Luzzi

Tesi di laurea di:

Leonardo Brugiattelli

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

INTRODUZIONE	4
NOTE DI TERMINOLOGIA	4
EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA	4
CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE	6
DEMENZA DI ALZHEIMER	8
FATTORI DI RISCHIO NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER	10
PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER	19
PROSPETTIVE FUTURE	22
DEMENZA VASCOLARE (DISTURBO NEUROCOGNITIVO VASCOLARE)	25
PATOLOGIA VASCOLARE DEI GRANDI VASI	27
PATOLOGIA DEI PICCOLI VASI	30
FATTORI DI RISCHIO NELLA DEMENZA VASCOLARE	34
DEMENZA DA CORPI DI LEWY	41
FATTORI DI RISCHIO NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY	42
DEMENZA ASSOCIATA ALLA MALATTIA DI PARKINSON	43
FATTORI DI RISCHIO DELLA DEMENZA ASSOCIATA A MALATTIA DI PARKINSON	45
DEMENZA FRONTOTEMPORALE	46
FATTORI DI RISCHIO NELLA DEMENZA FRONTOTEMPORALE	52
MATERIALI E METODI	53
A. TIPOLOGIA DI STUDIO E CAMPIONE	53
B. ANALISI STATISTICA	55
C. STRUMENTI DI MISURAZIONE DELLE VARIABILI COGNITIVE	57
TRATTAZIONE SISTEMATICA DEI SINGOLI TEST COGNITIVI	59
D. FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE - VARIABILI ESPLORATE	65
E. PRESENZA DEI FATTORI DI RISCHIO PER TIPO DI DEMENZA NELLA COORTE ESAMINATA	71
RISULTATI	77
DISCUSSIONE	83
RINGRAZIAMENTI	86
BIBLIOGRAFIA	88

Lo studio rende liberi, perché offre senso critico e una scelta più consapevole del proprio tempo.

Lo studio rende affidabili, perché chi si rivolgerà a te saprà di poterlo fare in sicurezza.

Lo studio è una commistione di pazienza e speranza.

Pazienza nel sacrificare gratificazioni istantanee per investire in progetti a lungo termine.

Speranza nel fatto che, con il nostro impegno, possiamo migliorare la vita degli altri.

INTRODUZIONE

Note di terminologia

Il termine “demenza” comprende varie tipologie di **declino cognitivo di gravità sufficiente ad interferire con la capacità di svolgere le normali attività quotidiane** (shopping, cucina, guida...) (Daroff and Bradley 2016).

La demenza è più grave del deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment o MCI), nel quale il declino cognitivo è maggiore rispetto a quello atteso per l'età del paziente, ma l'indipendenza del soggetto e le sue attività quotidiane non sono intaccate (Petersen, Roberts et al. 2009). L'inquadramento del MCI è importante, in quanto individua una popolazione ad alto rischio di sviluppare demenza, con un tasso di conversione annuo del 12%.

Epidemiologia della demenza

Nel 2015, a livello mondiale, i soggetti affetti da demenza erano 47,47 milioni (Dementiathe-maticbriefWHO2015), ed il numero è destinato a **raddoppiare ogni 20 anni**, fino a raggiungere i 135 milioni nel 2050 (Prince, Bryce et al. 2013), questo a causa dell'invecchiamento della popolazione. Va però riportato che alcuni studi hanno riferito una riduzione dei casi di demenza nei Paesi ad alto reddito, probabilmente associata ad un miglior controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (Rocca, Petersen et al. 2011, Matthews, Arthur et al. 2013).

La prevalenza nei soggetti con età ≥ 60 anni tende ad essere del 5-7% in gran parte delle regioni mondiali, con maggior prevalenza in America Latina (8,5%), mentre la prevalenza più bassa nelle regioni dell'Africa SubSahariana (2-4%) (Prince, Bryce et al. 2013), ed è probabilmente riferibile alla minore aspettativa di vita presente in questa zona.

Nel 2010, il 58% delle persone con demenza viveva in Paesi non industrializzati con reddito basso o medio, ma si prevede che tale percentuale tenda ad aumentare al 63% nel 2030 ed al 71% nel 2050 (Prince, Bryce et al. 2013).

La prevalenza della patologia, in America, aumenta con l'età: dai 71-79 anni si attesta sul 5%, per salire al 24% dagli 80-89 anni fino al 37,4% sopra gli 89 anni (Plassman, Langa et al. 2007).

Si veda un esempio nell'immagine sottostante:

Table 2. National prevalence of dementia, AD and VaD, by age categories

Age	All dementia			AD			VaD		
	combined	male	female	combined	male	female	combined	male	female
71-79 years	4.97 (2.61-7.32)	5.25 (1.25-9.25)	4.76 (1.82-7.70)	2.32 (1.26-3.37)	2.30 (0.80-3.81)	2.33 (0.95-3.70)	0.98 (0.07-1.89)	1.27 (0.00-3.19)	0.76 (0.18-1.35)
80-89 years	24.19 (19.28-29.11)	17.68 (11.66-23.70)	27.84 (20.41-35.28)	18.10 (13.47-22.74)	12.33 (5.82-18.84)	21.34 (14.44-28.24)	4.09 (1.52-6.67)	3.58 (1.37-5.79)	4.38 (0.71-8.05)
≥90 years	37.36 (25.45-49.27)	44.59 (21.70-67.47)	34.69 (23.36-46.02)	29.70 (18.60-40.80)	33.89 (10.00-57.77)	28.15 (17.61-38.69)	6.19 (2.14-10.23)	8.14 (0.0-16.76)	5.46 (1.49-9.44)
Total	13.93 (11.42-16.44)	11.14 (7.78-14.50)	15.74 (12.39-19.08)	9.74 (7.56-11.91)	7.05 (4.25-9.85)	11.48 (8.50-14.46)	2.43 (1.36-3.50)	2.34 (0.74-3.94)	2.48 (1.11-3.86)

Percentages and 95% confidence intervals (in parentheses) provided.

Figura 1: tratta da (Plassman, Langa et al. 2007)

Classificazione delle demenze

Il termine “demenza” in letteratura comprende diverse entità nosologiche, ma può anche essere utilizzato in riferimento alla demenza di Alzheimer, la più frequente.

Difatti, nella casistica di Plassman, la demenza di Alzheimer era causa di circa il 70% di tutti i tipi di demenza, seguita dalla demenza vascolare (17,4%). Tuttavia, tali percentuali non sono state poi verificate in sede autoptica (Plassman, Langa et al. 2007).

Oltre alla demenza di Alzheimer e alla demenza vascolare, le altre tipologie di demenza sono:

- Demenza idiopatica
- Demenza da corpi di Lewy
- Demenza associata a Parkinson
- Demenza frontale o fronto-temporale
- Demenza da idrocefalo normoteso
- Demenza da abuso cronico di alcool
- Demenza da lesione traumatica cerebrale
- Altre tipologie di demenza (infettiva, da carenza vitaminica...)

Un altro studio svedese ha riportato percentuali diverse rispetto a quelle prima riferite, riflettendo l’eterogeneità delle percentuali in base alle metodologie diagnostiche ed alla sede geografica in cui tali diagnosi vengono effettuate (Religa, Fereshtehnejad et al. 2015):

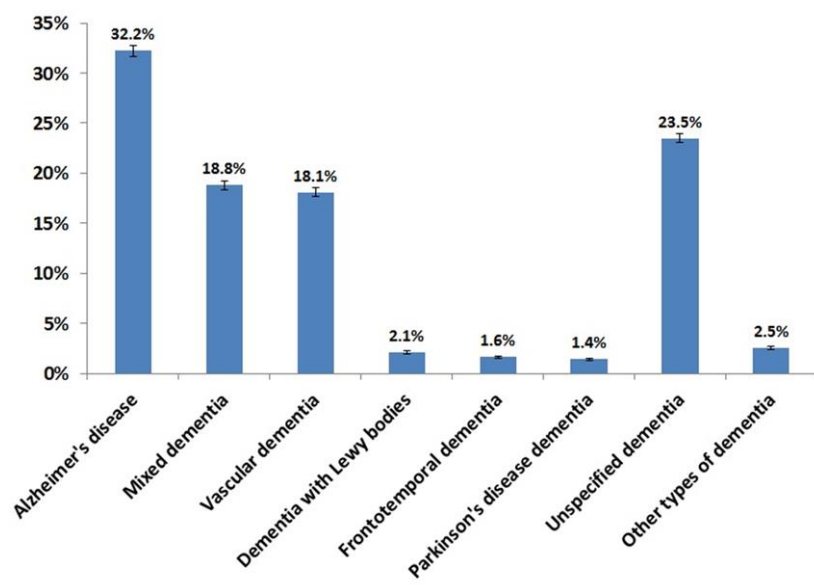


Figura 2: tratta da (Religa, Fereshtehnejad et al. 2015)

Il motivo di tali discrepanze può essere dovuto al fatto che i dati epidemiologici non corrispondono in maniera accurata alla realtà, in quanto nella pratica clinica l'eziologia viene presunta sulla base della natura dei sintomi. Ad esempio, un deficit acquisito della memoria episodica induce un clinico a pensare ad una demenza di Alzheimer (Biessels and Despa 2018). Nella pratica clinica si tendono poi ad escludere cause gravi (es. tumori) o potenzialmente reversibili (es. deficit di B12); il quadro non viene ulteriormente approfondito.

Tale approccio non presenta sufficiente specificità e sensibilità nel determinare l'attuale eziologia (Scheltens, Blennow et al. 2016) della demenza. Per tale motivo, la definizione della causa sottostante il MCI o la demenza è basata sempre più su biomarkers o studi di imaging (es. PET, RM) associati alla clinica. Tale approccio ha aumentato di molto il grado di accuratezza diagnostica nella individuazione degli specifici sottotipi di demenza.

Demenza di Alzheimer

Tale tipologia di demenza si presenta precocemente con **alterazioni della memoria episodica**, che riflettono un interesse selettivo del lobo temporale mediale, caratteristico di questa demenza (Daroff and Bradley 2016).

Dopo tale fase iniziale, il pattern di progressione della demenza è eterogeneo, dipende dalla diffusione della malattia nella corteccia associativa.

Feldman e Woodward (Feldman and Woodward 2005) hanno descritto una sorta di “progressione tipica” nella demenza di Alzheimer (AD):

- AD lieve: alterazioni della memoria recente, domande ripetitive, perdita di interesse negli hobbies, anomia, alterazione delle IADLs¹
- AD moderata: afasia, disfunzioni esecutive, alterazione delle ADLs²
- AD grave: agitazione, perdita completa dell'indipendenza, disturbi del sonno

Altre caratteristiche cliniche comuni

Un'altra disfunzione precoce nell'AD è quella della **memoria semantica**, ovvero quella che riguarda la conoscenza fattuale distinta dai contesti spazio-temporali. Ne fanno parte la capacità di nominare gli animali, oggetti e strumenti (Daroff and Bradley 2016).

Tale alterazione della memoria semantica non è presente in tutti i pazienti con AD. Sulla base di riscontri neuropatologici, Hodges e Patterson hanno ipotizzato che la diffusione della patologia alla neocorteccia temporale sia alla base di tale manifestazione clinica (Hodges and Patterson 1995).

Può essere presente fin dai primi stadi una disfunzione **delle funzioni esecutive**, ma è lieve rispetto ad altre tipologie di demenza come la frontotemporale variante comportamentale (bv-FTD) o la demenza vascolare (VAD) (Greene, Hodges et al. 1995).

Molto comune è anche il **declino delle capacità visuospatiali**, pure in fase precoce. È invece tardiva, seppur comune, **l'aprassia** (anche se nelle forme atipiche può insorgere precocemente). L'aprassia può essere di vario tipo; in questo caso ci si riferisce a quella ideomotoria, ovvero alla capacità di coordinare i vari segmenti articolari per eseguire un movimento per il quale

¹ Le IADLs sono le attività funzionali della vita quotidiana: ovvero tutte quelle non strettamente necessarie ma comunque molto importanti nella quotidianità del soggetto: fare la spesa, calcolare i costi di gestione della casa...

² Le ADLs sono le attività basilari della vita quotidiana: capacità di lavarsi, di mangiare, di vestirsi...

il soggetto ha ben presente la rappresentazione mentale. Il soggetto con aprassia ideomotoria “sa cosa fare, ma non sa come farlo”.

La memoria procedurale e le capacità sensoriali sono invece conservate anche nelle fasi tardive (Eslinger and Damasio 1986). Ci sono poi forme atipiche di Alzheimer, che si presentano con sindromi corticali focali e senza la perdita di memoria in fase iniziale. Le più frequenti sono l'atrofia corticale posteriore, l'afasia logopenica e le varianti frontali dell'AD, ma non verranno trattate in questa tesi.

Fattori di rischio nella demenza di Alzheimer

I fattori di rischio nella demenza di Alzheimer possono essere divisi schematicamente in **modificabili** e **non modificabili**, come riportato da Minguillon et al (Crous-Bou, Minguillon et al. 2017):

- **Modificabili**
 - **Cardiovascolari**
 - **Ipertensione**
 - **Diabete mellito**
 - **Fumo**
 - **Obesità**
 - **Dislipidemie** (principalmente ipercolesterolemia)
 - **Legati allo stile di vita o all'umore**
 - **Depressione**
 - **Inattività mentale**
 - **Inattività fisica**
 - **Dieta inadeguata:** ad esempio, un consumo moderato di caffè e vino rosso è protettivo (Lindsay, Laurin et al. 2002)
 - **Deficit di vitamina D** (Killin, Starr et al. 2016)
 - **Basso peso alla nascita** (Muller, Sigurdsson et al. 2014)
 - **Inquinamento ambientale** (metalli, campi elettromagnetici, inquinanti gassosi) (Killin, Starr et al. 2016)
 - **Stress psicologici in epoca precoce** (Tsolaki, Papaliagkas et al. 2010)
 - **Scarsa attività sociale** (Fratiglioni, Paillard-Borg et al. 2004)
- **Non modificabili**
 - **Genetici**
 - **Presenza di uno o due alleli apoE4**
 - **Mutazione delle proteine PSEN (1-2)**
 - **Mutazioni della proteina APP**
- **Misti**
 - **Iperomocisteinemia**

Si ritiene che **fino ad un terzo dei casi di Alzheimer** sia potenzialmente attribuibile a fattori modificabili e possa quindi essere prevenuto (de Bruijn, Bos et al. 2015).

Trattazione sistematica dei singoli fattori di rischio

Diabete

Il diabete è associato ad aumentato rischio di AD ($RR = 1,39$), ed è stato suggerito che questo sia dovuto alla competizione tra insulina e beta-amiloide nel processo di degradazione enzimatica. L'iperinsulinemia, in tal modo, indurrebbe una ridotta clearance cerebrale della beta-amiloide (Farris, Mansourian et al. 2003).

Va detto anche che alcuni studi non hanno riportato una maggiore frequenza di lesioni neuropatologiche da AD nei pazienti con diabete di tipo 2 (Arvanitakis, Schneider et al. 2006). Tali risultati sono supportati da altri studi autoptici (Abner, Nelson et al. 2016, Dos Santos Matioli, Suemoto et al. 2017, Pruzin, Schneider et al. 2017) e studi in vivo, nei quali veniva indagato il livello di biomarkers di Alzheimer nel liquor o tramite PET (Gottesman, Schneider et al. 2017, Vemuri, Lesnick et al. 2017).

Questi ultimi riscontri potrebbero esser dovuti ad una sovrastima diagnostica della AD ed una sottostima degli altri tipi di demenza, dovuta al fatto che l'AD è la demenza più frequente e spesso, nella pratica clinica, si valutano i diversi tipi di demenza solamente su base anamnestica. Per tali motivi, gran parte delle forme di demenza con deficit della memoria episodica viene erroneamente catalogato come AD.

Tuttavia, un deficit della memoria può essere presente nelle fasi precoci di una demenza a corpi di Lewy, nelle demenze vascolari, in alcune varianti di demenza frontotemporale, nella sclerosi ippocampale, in altri disturbi neurologici e anche psichiatrici (Arlt 2013).

Tali diagnosi errate potrebbero aver condotto a difficoltà nella definizione dei fattori di rischio per i vari tipi di demenza, portando a risultati contrastanti in letteratura. Altro fattore confondente potrebbe essere il fatto che la AD rimane la forma di demenza più frequente nei diabetici, in quanto molto comune, ma l'elevato rischio di demenza nel diabetico di tipo 2 potrebbe essere attribuito a patologie diverse dall'AD, che spesso si sviluppano su un background di demenza di Alzheimer (es. demenza vascolare).

In ogni caso sembra che elevati livelli di glicemia, seppur in assenza di diabete, possano aumentare il rischio di demenza da tutte le cause (Crane, Walker et al. 2013) in maniera proporzionale ai valori glicemici nel sangue.

Ipertensione

Per quanto riguarda l'ipertensione, è stato dimostrato che la pressione sistolica > 160 mmHg in età adulta aumenta il rischio di AD in età avanzata (Kivipelto, Helkala et al. 2001).

Nello studio sull'invecchiamento Honolulu-Asia, l'uso di beta-bloccanti è stato associato a minor declino cognitivo, specialmente tra i diabetici (Gelber, Ross et al. 2013).

Fumo

Nel caso del fumo il rischio relativo di AD è relativamente piccolo ($RR = 1,20-1,60$), ma quasi il 14% dei casi di AD si ritiene correlato al fumo, data la sua elevata prevalenza (Barnes and Yaffe 2011). Per questi motivi, il fumo è un fattore di rischio molto importante quando considerato su scala mondiale.

Esercizio fisico

Sembra esercitare molteplici effetti benefici a livello cerebrale, tramite l'induzione della plasticità sinaptica, la promozione della vascolarizzazione cerebrale, lo stimolo alla neurogenesi, la riduzione dei livelli infiammatori e della formazione delle placche di beta-amiloide.

Quando confrontati con i sedentari, i soggetti molto attivi fisicamente hanno un rischio di AD quasi dimezzato ($RR = 0,55$; $RR = 0,72$ per tutte le cause di demenza) (Rolland, Abellan van Kan et al. 2008, Vos, van Boxtel et al. 2017).

Oltretutto, una review di 11 studi riguardo l'esercizio fisico negli anziani ha concluso che questo aumenta le loro capacità cognitive (Angevaren, Aufdemkampe et al. 2008). Altri studi hanno confermato tali riscontri (Weuve, Kang et al. 2004) (Geda, Roberts et al. 2010).

Un altro trial ha selezionato soggetti con deficit di memoria soggettivi ma senza demenza, che sono stati sottoposti a 6 mesi di esercizio fisico.

Dopo 18 mesi dall'osservazione iniziale, questi pazienti presentavano un modesto miglioramento cognitivo, valutato tramite la scala ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) e la Clinical Dementia Rating sum of boxes (CDR-SB) (Lautenschlager, Cox et al. 2008).

Dieta

La dieta mediterranea protegge contro il declino cognitivo e la demenza da tutte le cause (Hardman, Kennedy et al. 2016, Petersson and Philippou 2016). Nello specifico, sembra che l'aderenza alla dieta mediterranea abbia effetti benefici sulla memoria e sulle funzioni esecutive.

Quando combinato con la dieta mediterranea, l'esercizio fisico è stato correlato ad una ridotta incidenza di AD in uno studio di coorte eseguito su 1.880 anziani (Scarmeas, Luchsinger et al. 2009).

Sonno

I disturbi del sonno e del ritmo circadiano possono comparire nella demenza di Alzheimer, anche negli stadi precoci (Ju, Lucey et al. 2014). Recentemente, è però emerso che le alterazioni del sonno possono precedere di vari anni (5-10) l'insorgenza dei disturbi cognitivi.

Ad esempio, un'aumentata frammentazione del sonno, che si verifica con l'avanzare degli anni, è associata ad un rischio 1,5 volte maggiore di sviluppare demenza nei successivi 6 anni (Lim, Kowgier et al. 2013).

In questo studio, anche il tempo di sonno totale si riduceva con l'età, ma ciò non è sembrato ripercuotersi sulle funzioni cognitive né sull'incidenza di demenza nei 6 anni successivi.

Viceversa, altri studi hanno riportato come una durata del sonno inferiore a 5 ore (Tworoger, Lee et al. 2006) o superiore a 11 ore per notte (Faubel, Lopez-Garcia et al. 2009) fosse associata ad aumentato rischio di declino cognitivo.

Anche altri markers di scarsa qualità del sonno quali la prolungata latenza di addormentamento, aumentata vigilanza dopo l'addormentamento e sonnellini diurni sono stati correlati ad alterazione cognitiva (Blackwell, Yaffe et al. 2011).

Più nello specifico, sono stati riportati deficit nelle funzioni esecutive e nella memoria di lavoro dopo deprivazione cronica di sonno (Durmer and Dinges 2005).

Anche uno studio prospettico ha dimostrato come la frammentazione del sonno peggiori gli effetti della apoproteina E4 riguardo il rischio di demenza, burden amiloideo e taupatia (Lim, Yu et al. 2013).

Tramite l'actigrafia, è stato dimostrato come adulti cognitivamente normali con depositi di amiloide riscontrabili mediante tomografia ad emissione di positroni (PET) avessero anche una peggiore qualità del sonno (Ju, McLeland et al. 2013). Viceversa, gli adulti che riferivano una scarsa qualità del sonno soggettiva presentavano, con maggior probabilità, la presenza di placche A β a livello del precuneo (Spira, Gamaldo et al. 2013).

È possibile che si instauri un circolo vizioso, dove la scarsa qualità del sonno contribuisce alla deposizione di amiloide, e la formazione di placche amiloidee altera l'architettura del sonno agendo sulle regioni encefaliche adibite alla sua regolazione.

Questi rilievi non devono sorprendere, alla luce del fatto che una scarsa qualità del sonno è correlata anche a fattori di rischio cardiovascolari come aterosclerosi e diabete, persino a tumori (Kondratov and Antoch 2007, Anea, Zhang et al. 2009, Bass and Takahashi 2010). I fattori di rischio cardiovascolare la cui presenza è peggiorata dalla deprivazione di sonno potrebbero mediare gli effetti di quest'ultimo sulle funzioni cognitive.

Iperomocisteinemia

La presenza di iperomocisteinemia sembra intaccare la dimerizzazione della apoE3, qualora questa sia presente, riducendone la funzione ed aumentando il rischio di demenza.

Non sembra invece indurre alterazioni nell'attività della apoE4 (Minagawa, Watanabe et al. 2010), mentre è stata riscontrata una interazione tra iperomocisteinemia ed apoE4 in un altro studio (Dayon, Guiraud et al. 2017), per cui le evidenze non sono conclusive.

In uno studio autoptico su 265 pazienti con età ≥ 85 anni, si è visto come i livelli basali di omocisteinemia correlavano con aumentata quantità di depositi neurofibrillari. Di questi pazienti, 103 sono stati sottoposti a studi di risonanza magnetica (RM), ed il correlato radiologico di tali depositi è risultato essere:

- Maggiore atrofia delle zone temporali mediali
- Maggiore iperintensità della sostanza bianca periventricolare

Anche Douaud et al (Douaud, Refsum et al. 2013), hanno riportato come elevati livelli di omocisteinemia ($> 11 \mu\text{Mol/L}$) correlavano con una maggiore atrofia della sostanza bianca e grigia a livello ippocampale, paraippocampale, del giro fusiforme, del giro linguale, del precuneo e del cervelletto.

Non sono state riscontrate correlazioni tra i livelli di omocisteina e i micro- o macro- infarti cerebrali, l'angiopatia amiloide o i depositi di alfasinucleina (Hooshmand, Polvikoski et al. 2013).

Alcuni autori hanno provato una terapia a base di alte dosi di vitamina B in soggetti con AD lieve-moderato e con livelli normali di omocisteinemia, acido folico e vitamina B12, senza ottenere grandi risultati in termini di prestazioni cognitive durante un arco temporale di 18 mesi (Aisen, Schneider et al. 2008). Uno dei motivi alla base di questi risultati può esser dovuto al fatto che bisogna considerare anche i metaboliti della metionina, i quali vanno incontro a complessi meccanismi di interazione con varie componenti del sistema nervoso centrale (SNC), come dimostrato da Dayon et Al. (Dayon, Guiraud et al. 2017).

Douaud et al hanno riportato un miglioramento della funzione cerebrale globale e un rallentamento del processo di atrofizzazione della corteccia temporale mediale a 2 anni dopo somministrazione di vitamina B12, folato e vitamina B6 (Douaud, Refsum et al. 2013)

Attività cognitive, sociali e intellettive

Sembrano ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza tramite un aumento della riserva cognitiva, ovvero la capacità del cervello di resistere agli effetti del danno neuropatologico (Stern 2012, Marioni, Proust-Lima et al. 2015).

Il 19% dei casi di Alzheimer a livello globale sono attribuibili ad una ridotta educazione scolastica (Barnes and Yaffe 2011), il che la rende la principale causa mondiale di AD.

Il trial randomizzato controllato ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) ha assegnato 2.832 soggetti nel range di età 65-94 anni in uno dei seguenti quattro gruppi:

1. Allenamento della memoria
2. Allenamento della performance logica
3. Allenamento della velocità di processazione
4. Gruppo di controllo, senza allenamento

Sono stati scelti questi tre domini cognitivi perché vengono ritenuti quelli maggiormente correlati alla capacità di eseguire le IADL.

I risultati sono stati riportati a 2 anni (Ball, Berch et al. 2002), a 5 anni (Willis, Tennstedt et al. 2006) ed a 10 anni (Rebok, Ball et al. 2014) e valutati tramite varie scale, quali:

- La Hopkins Verbal Learning Test
- Rey Auditory-Verbal Learning Testing
- Rivermead Behavioral Paragraph Recall Test

Esclusi i risultati a 10 anni dei soggetti assegnati al memory-training, che non erano presenti, tutti gli altri gruppi hanno dimostrato minor difficoltà nelle IADL rispetto a quello di controllo, ad ognuno dei 3 periodi di follow-up.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) è un importante fattore di rischio di demenza.

Secondo Alewijn et al (Ott, Breteler et al. 1997) è un fattore di rischio ben definito nella AD, anche più che nella demenza vascolare. Tale associazione è suffragata da altri studi (Dublin, Anderson et al. 2011, Marzona, O'Donnell et al. 2012), che confermano l'associazione tra FA

e demenza vascolare e riportano come la FA possa essere un fattore di rischio per l'AD anche in assenza di lesioni vascolari cerebrali.

In letteratura è stata riportata l'associazione tra fibrillazione atriale e alterazioni della memoria, apprendimento e funzioni esecutive (Knecht, Oelschlager et al. 2008). In 935 pazienti senza ictus la FA era associata ad un maggior declino delle funzioni esecutive e della fluenza verbale, ma solo nei soggetti con infarti cerebrali subclinici (Chen, Lopez et al. 2014).

Uno studio americano su 325 individui osservati tramite valutazioni cognitive e monitoraggio elettrocardiografico ha riferito che la fibrillazione atriale persistente, ma non quella parossistica, è associata a ridotta funzione cognitiva (Chen, Agarwal et al. 2016). È probabile che la parossistica sia un fattore di rischio di declino cognitivo, ma anche che tale declino dipenda dalla frequenza degli episodi parossistici e dalla loro durata globale: probabilmente tale effetto non poteva esser valutato in un arco temporale così piccolo come quello dello studio, ovvero 14 giorni.

Un'analisi di 31.506 partecipanti nel trial ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e nello studio TRASCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) si occupava di valutare per una mediana di 5 anni lo stato cognitivo di pazienti con FA basale. Tali soggetti sembravano avere un aumentato rischio di declino cognitivo ($RR = 1,13$), definito dal decremento di 3 o più punti al Mini-Mental State Examination (MMSE) (Marzona, O'Donnell et al. 2012).

I principali predittori di demenza nella FA sembrano essere:

- CHA_2DS_2-VASc (Liao, Chao et al. 2015)
- Anticoagulanti orali, che risultano protettivi, a patto che l'INR sia in range terapeutici con gli antagonisti della vitamina K (Ball, Carrington et al. 2013, Jacobs, Woller et al. 2014)

Un altro modo in cui la FA aumenta l'entità del declino cognitivo è tramite l'aumentato rischio di ictus, che è almeno raddoppiato (Jacobs, Woller et al. 2015). È raddoppiato anche il rischio di infarti cerebrali silenti (Kalantarian, Stern et al. 2013).

Consumo di alcool

L'abitudine di bere frequentemente aumenta del 40% il rischio di demenza, principalmente di AD, mentre le relazioni con la demenza vascolare non sono conclusive (Langballe, Ask et al. 2015).

Traumi cerebrali in età giovanile/adulta

Sebbene la relazione tra traumi cerebrali anche lievi e rischio a lungo termine di demenza sia costantemente riportata in letteratura (McInnes, Friesen et al. 2017, Elder, Ehrlich et al. 2019, Szarka, Toth et al. 2019, Chang, Li et al. 2020, Grasset, Glymour et al. 2020) e sia stata descritta la formazione di placche di β -amiloide e taupatia dopo traumi cerebrali lievi ripetuti (Edwards, Moreno-Gonzalez et al. 2017, Ramos-Cejudo, Wisniewski et al. 2018), la principale entità clinica a cui vanno incontro soggetti sottoposti a traumi ripetuti e lievi è l'encefalopatia traumatica cronica. Esiste, tuttavia, un'associazione anche tra questo tipo di traumi e l'AD (Ramos-Cejudo, Wisniewski et al. 2018).

Prevenzione primaria e secondaria nella demenza di Alzheimer

Trattamenti unimodali

I trials che hanno provato ad agire solamente su un fattore di rischio hanno ottenuto risultati modesti o nulli.

I migliori risultati, in questo ambito, sono stati ottenuti da Forette et Al. (Forette, Seux et al. 1998), dimostrando che un trattamento attivo dell'ipertensione fino a raggiungere valori di pressione sistolica < 150 mmHg riusciva a prevenire 19 casi di demenza su 1.000, mentre i miglioramenti all'MMSE dopo un follow up di 2 anni erano modesti, ma presenti.

Una review sistematica (McGuinness, Craig et al. 2009) ha provato a definire l'efficacia delle statine nella prevenzione della demenza.

In questa sono stati valutati i risultati dell'Heart Protection Study Trial (HSP) e del Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk trial (PROSPER).

Il Trial HSP includeva 20.536 adulti britannici, di età compresa tra i 40-80 anni, coronaropatici o diabetici, sottoposti a terapia con simvastatina 40 mg/die per 5 anni e confrontati con un gruppo placebo.

Alla visita di follow up, sebbene la mortalità si fosse ridotta così come le morbidità vascolari, non c'era differenza negli scores cognitivi e l'incidenza di demenza nei due gruppi era molto simile (2002, PW. 2002)

Il trial controllato randomizzato PROSPER includeva 5.804 soggetti di età tra i 70-82 anni, privi di demenza (MMSE $\geq$ 24) e con pregressa storia di vasculopatia o fattori di rischio. Metà sono stati assegnati ad un trattamento con pravastatina 40 mg/die, l'altra metà al gruppo placebo per 3 anni.

Gli endpoints sono stati simili al trial HPS, ovvero outcomes cardiovascolari positivi ma declino cognitivo invariato (Shepherd, Blauw et al. 2002).

Per quanto riguarda il trattamento del diabete, il trial ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial with Memory in Diabetes) ha reclutato 2.977 cognitivamente "normali" con età media di 62 anni. Questi sono stati sottoposti a controllo intensivo della emoglobina glicata (6% contro il normale range terapeutico 7-7.9%). Dopo 40 mesi, sono stati misurati il volume cerebrale totale (TBV) mediante RM e lo stato cognitivo tramite il Digit

Symbol Substitution Test (DSST), il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) e lo Stroop test durante il periodo di follow up.

Non sono state riscontrate differenze significative tra il gruppo placebo e quello sotto trattamento intensivo (Launer, Miller et al. 2011).

In uno studio di follow-up sugli stessi pazienti, quelli con HbA1c inferiore al 7,5% sono stati indirizzati verso due sottostudi:

- Uno con terapia antipertensiva con target di sistolica < 120 mmHg confrontato con lo standard of care dell'epoca (140 mmHg)
- Uno con trattamento intensivo dell'ipercolesterolemia (LDL < 100 mg/dL) vs placebo

I risultati cognitivi e radiologici (valutati tramite RM) sono stati gli stessi, tranne nel gruppo sotto terapia antiipertensiva intensiva, dove il TBV si è ridotto maggiormente (Williamson, Launer et al. 2014).

Trattamenti multimodali

Lo studio FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) ha reclutato 1200 soggetti, nel range di età 60-77 anni, dividendoli in due grandi gruppi:

1. Intervento multimodale (training cognitivo, esercizio, dieta, monitoraggio del rischio cardiovascolare)
2. Intervento informativo, ovvero i soggetti assegnati a questo gruppo ricevevano solamente consigli generici per migliorare il loro stato di salute.

Sono stati scelti soggetti considerati ad alto rischio di demenza in base ad età, sesso, formazione e performance cognitive (leggermente inferiori rispetto ai loro coetanei).

Dopo due anni, sembra che i soggetti sottoposti a trattamento multimodale intensivo abbiano tratto un piccolo beneficio in termini di funzione cognitiva (The Lancet 2017).

Viceversa, il trial MAPT non ha riportato effetti significativi di interventi multimodali e/o supplementazione di omega 3 nelle performances di memoria episodica (Vellas, Carrie et al. 2014).

Trattamenti multimodali personalizzati

Sebbene siano presenti molti trials di questo tipo, è altresì vero che gran parte di questi sono tuttora in corso.

Nello studio di Schelke et Al. (Schelke, Hackett et al. 2016) interventi nutrizionali mirati in base al tipo di paziente hanno dimostrato risultati cognitivi positivi, valutati con:

- Dimensional Change Card Sort
- Flanker Inhibitory Attention and Control
- Pattern Comparison Processing Speed

I due grandi limiti erano la brevità del periodo di follow up (solamente 6 mesi) e la grandezza del campione di soggetti che aveva completato i test ($n = 35$).

Il modello evidence-based, personalizzato e multimodale istituito dalla Alzheimer's Prevention Clinic in America è concettualmente molto interessante, ma lo studio è tuttora in corso, per cui non possono essere tratte informazioni conclusive (Seifan and Isaacson 2015).

Prospettive future

Immunoterapia

L'utilizzo di anticorpi anti-Tau in vitro ha portato ad una ridotta formazione di grovigli neurofibrillari, impedendo la captazione intracellulare della proteina tau fosforilata e quindi la sua propagazione interneuronale (Kfoury, Holmes et al. 2012, Yanamandra, Kfoury et al. 2013). Tali risultati sono stati poi replicati su modelli murini (Yanamandra, Jiang et al. 2015).

Un altro target molecolare potenziale è l'enzima nSMase2, che ricopre un ruolo importante nel rilascio di vescicole tramite le quali tau si propaga per via sinaptica. Il team di Bilousova ha dimostrato come, inibendo tale enzima, si bloccava la propagazione di tau tra neuroni in coltura e come il cambinolo riduceva l'attività enzimatica nel cervello di topi vivi (Bilousova, Elias et al. 2018).

Sono in corso tantissimi trials su vari anticorpi monoclonali, ma trattarli tutti è al di fuori dello scopo di questa tesi.

Per quanto riguarda l'immunizzazione attiva, sono presenti essenzialmente due problemi:

1. Gli individui affetti da AD sono generalmente anziani e, a parità di condizioni, potrebbero rispondere in maniera meno efficiente alla somministrazione di vaccini
2. Aumenta il rischio di reazioni autoimmuni, come la meningoencefalite asettica osservata nei pazienti trattati con AN1792 (Nakayama 2018).

Dieta chetogenica

Ci sono alcune evidenze a favore della dieta chetogenica, che si basano sul razionale della ridotta efficienza dell'uptake neuronale di glucosio nell'AD rispetto all'uptake di corpi chetonici, il quale non sembra essere intaccato nell'Alzheimer (Cunnane, Courchesne-Loyer et al. 2016).

Kashiwaya et Al. (Kashiwaya, Takeshima et al. 2000) hanno trattato cellule ippocampali di ratto con la somministrazione contemporanea di beta-idrossibutirrato e amiloide beta, confrontandole poi con cellule trattate con la sola amiloide beta, che ha dimostrato effetto tossico

in vitro. Tale studio ha dimostrato che la tossicità da amiloide veniva invertita (diventava un fattore di crescita) dalla somministrazione di beta-idrossibutirrato.

Un trial randomizzato controllato su pazienti ha dimostrato come un composto chetogenico (AC-1202) apportava un miglioramento nella funzione cognitiva misurata con la scala ADAS-Cog rispetto al gruppo placebo, ma solo se erano privi dell'allele apoE4. Una delle maggiori limitazioni di questo studio è il mancato controllo della dieta dei partecipanti: l'ingestione di carboidrati riduce la produzione di corpi chetonici rendendo variabili e, quindi, non controllabili, i livelli di chetonemia dei soggetti in studio (Henderson, Vogel et al. 2009).

Dieta ipoglicemica

Dato che le proteine ApoE sembrano essere **particolarmente suscettibili a glicazione**, che ne altera le capacità di trasferire lipidi agli astrociti (e quindi ai neuroni), Seneff et al. hanno proposto l'iperglicemia come uno dei fattori patogenetici fondamentali nella AD (Seneff, Wainwright et al. 2011).

Tale ipotesi è suffragata dal riscontro di maggiori proteine glicate nel liquor dei soggetti con AD (Shuvaev, Laffont et al. 2001) ed alla nota correlazione tra diabete, insulino-resistenza e AD prima esplicita.

Andrebbe anche controllata la **qualità degli zuccheri introdotti**: in questo studio di Levi, Werman et Al. (Levi and Werman 1998) è stato dimostrato come grandi quantità di fruttosio somministrate per un anno nei ratti inducevano una maggior formazione di prodotti terminali della glicazione rispetto a soluzioni contenenti pari quantità di glucosio o saccarosio, seppure gli effetti sulla glicemia di tale zucchero fossero trascurabili.

Tuttavia, non sono presenti solidi studi in vivo che dimostrano la formazione di prodotti terminali della glicazione specifici del fruttosio (AGE) (McPherson, Shilton et al. 1988), ed in più gran parte delle sostanze introdotte con la comune frutta in commercio hanno un effetto anti-diabetico.

È nota invece l'associazione tra elevati consumi di fruttosio e sindrome metabolica, diabete ed obesità (Malik and Hu 2015, Rodriguez, Madsen et al. 2016), soprattutto se il fruttosio con-

sumato è contenuto in succhi di frutta e soda. Alcuni autori ritengono che tale effetto sia dovuto all'eccesso di calorie ingerite più che alla specifica azione del fruttosio (Rodriguez, Madsen et al. 2016).

Per tale motivo, sono stati fatti studi isocalorici di comparazione tra un consumo di quantità equivalenti di fruttosio e glucosio, ed è risultato che il fruttosio induceva maggiore insulino-resistenza, variazioni della glicemia, dislipidemie e pressione arteriosa rispetto al glucosio nei bambini (Gugliucci, Lustig et al. 2016) (Lustig, Mulligan et al. 2016).

Tuttavia, i risultati sono stati confutati dallo studio di Biggelaar et Al. (Biggelaar, Eussen et al. 2017) che ha dimostrato su un campione di 2.818 individui come l'assunzione di cibi contenenti glucosio era quella maggiormente correlata ad insulino-resistenza (valutando glicemia, insulinemia e l'intake giornaliero di glucosio e fruttosio tramite questionari relativi al consumo di specifici alimenti).

Va detto che in questo caso erano presenti dei fattori confondenti legati al tipo di prodotto consumato contenente glucosio e fruttosio, in tal modo si possono spiegare le discrepanze con gli studi che hanno valutato la differenza tra i due zuccheri "puri".

Cerebrolisina

Il trattamento con cerebrolisina è una sorta di "approccio molecolare multimodale", in quanto questa agisce su varie componenti della patogenesi nella AD.

Trial clinici ne hanno dimostrato l'efficacia in termini di miglioramento cognitivo soprattutto nelle AD lievi o moderate (Rüther, Ritter et al. 2000, Alvarez, Cacabelos et al. 2006), ma non in quello grave, seppure siano necessari ulteriori studi (Alvarez, Cacabelos et al. 2011).

Concludendo...

Sono in corso vari studi, ma ciò che emerge dalla letteratura è che i trattamenti più efficaci sono solitamente quelli **multimodali**, **personalizzati** e, soprattutto, **precoci**.

Si ritiene che la patogenesi dell'Alzheimer inizi molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi, per cui bisognerebbe cercare di intervenire entro questa finestra per ottenere la massima efficacia terapeutica (Daroff and Bradley 2016).

Demenza vascolare (disturbo neurocognitivo vascolare)

Il termine “alterazione cognitiva ad origine vascolare” definisce una serie di disfunzioni cognitive che spaziano da lievi deficit intellettivi fino alla demenza vera e propria.

È la seconda causa di demenza dopo l'AD (Gorelick, Scuteri et al. 2011), ma si trova anche nella maggior parte delle demenze ad eziologia mista. Si ritiene che essa funga da “adiuvante” nella demenza da Alzheimer o nelle altre forme neurodegenerative, accentuandone l'espressione clinica e peggiorandone la risposta al trattamento (Schneider, Arvanitakis et al. 2007, Gorelick, Scuteri et al. 2011).

Nella demenza vascolare le alterazioni cognitive più frequenti sono il **rallentamento psicomotorio e le disfunzioni esecutive (Iadecola 2013)**: per tale motivo le alterazioni cognitive su base vascolare (vascular cognitive impairment o VCI) erano, in passato, spesso sottodiagnosticate, in quanto i criteri diagnostici della demenza sono stati per lungo tempo quelli riguardanti la AD.

La definizione attuale di VCI è quella di “*sindrome con evidenza di ictus clinico o lesione cerebrale su base vascolare e alterazione cognitiva ad essa riferibile in almeno un dominio cognitivo*” (Gorelick, Scuteri et al. 2011).

Le lesioni vascolari alla base del danno cognitivo possono essere molto eterogenee, come mostrato dalla foto sottostante:

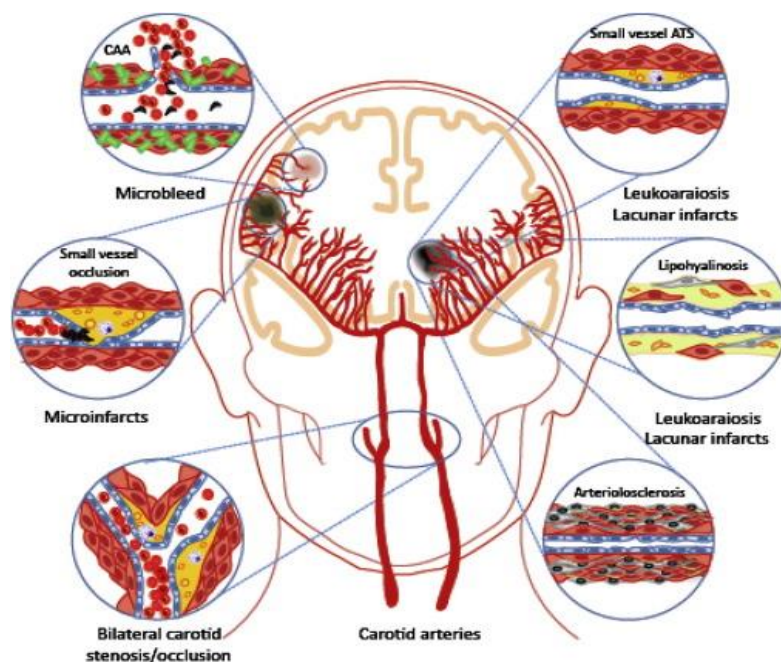


Figura 3: tratta da (Gorelick, Scuteri et al. 2011)

Ad un'eterogeneità del danno vascolare in causa conseguirà una diversità nell'estrinsecazione morfologica del danno stesso, come mostrato nell'immagine sottostante:

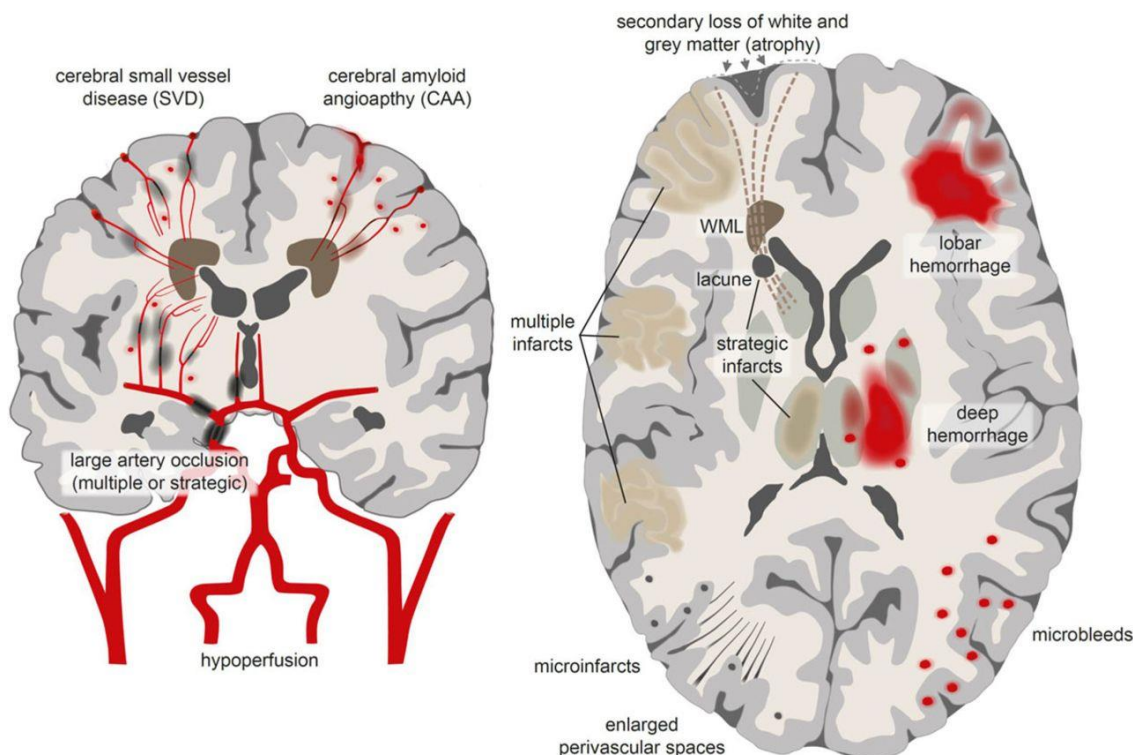


Figura 4: tratta da (Dichgans and Leys 2017)

Il quadro radiologico, allo stesso modo, sarà espressione di tale diversità morfologica ed eziologica. Nella tabella sottostante sono visibili tutti i sottotipi di demenza vascolare e la loro manifestazione morfologica:

	Imaging and pathological changes
Multi-infarct dementia (cortical vascular dementia)	Multiple cortical infarcts
Small vessel dementia (subcortical vascular dementia)	Lacunes, extensive white matter lesions; pathologically, infarcts, demyelination, and gliosis
Strategic infarct dementia	Infarct in strategic location (eg, thalamus)
Hypoperfusion dementia	Watershed infarcts, white matter lesions; pathologically, incomplete infarcts in white matter
Haemorrhagic dementia	Haemorrhagic changes, may be associated with amyloid angiopathy
Hereditary vascular dementia (CADASIL)	Multiple lacunes and white matter lesions, temporal lobe white matter affected
Alzheimer's disease with cardiovascular disease	Combination of vascular changes and atrophy, especially medial temporal lobe; pathologically, mixture of vascular and degenerative (plaque and tangle) pathology

Table 1: Subtypes of vascular dementia

Figura 5: tratta da (O'Brien and Thomas 2015)

Trattazione sistematica dei singoli sottogruppi della demenza vascolare

Patologia vascolare dei grandi vasi

1. Demenza da ipoperfusione

Può essere dovuta ad arresto cardiaco, aritmie, insufficienza cardiaca o ipotensione e può alterare le funzioni cognitive in maniera transitoria o permanente (Marshall 2012, Alosco, Brickman et al. 2013)

La stenosi carotidea di alto grado può causare alterazioni cognitive, anche in assenza di ischemia cronica o lesioni ischemiche.

Se la riduzione del flusso ematico cerebrale è sostenuta e grave, si verifica l'ictus ischemico (Moskowitz, Lo et al. 2010), il quale **raddoppia il rischio di demenza**.

Oltretutto, quasi il **30% dei pazienti con ictus va incontro a disfunzione cognitiva entro 3 anni (Pendlebury and Rothwell 2009)**.

Infarti multipli dovuti all'occlusione sequenziale o, più raramente, contemporanea di varie arterie può alterare la cognizione (demenza multi-infartuale), così come può farlo un infarto in una regione cerebrale critica per la funzione cognitiva, come il lobo frontale o il talamo (infarto strategico) (Iadecola 2013).

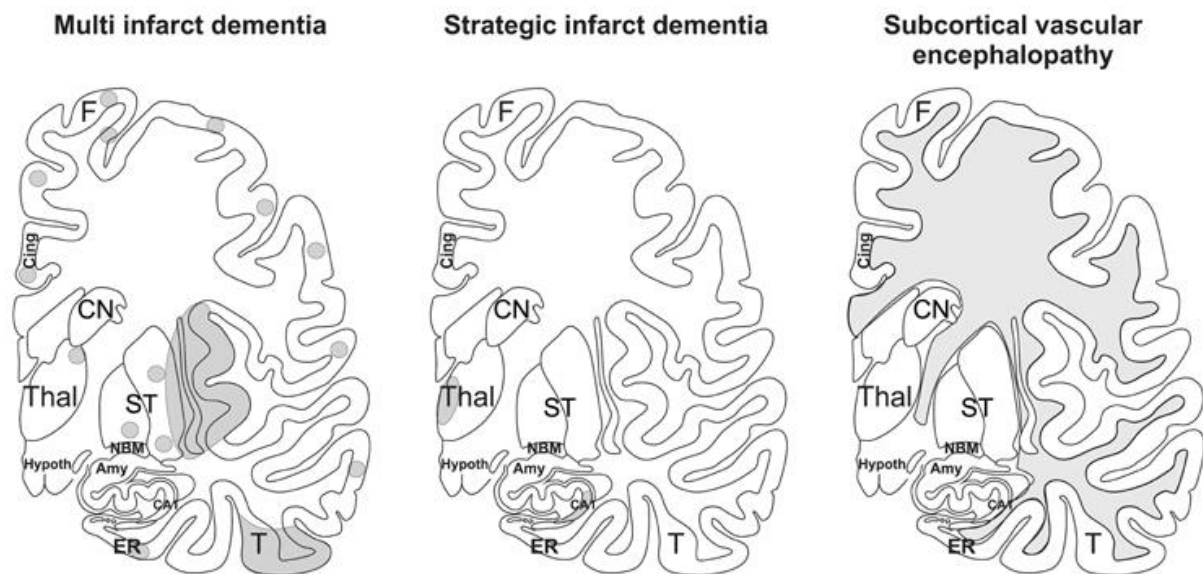


Figura 6: tratta da (Thal, Grinberg et al. 2012)

2. Infarti strategici

Alcuni tipi di stroke correlano con l'insorgenza di amnesia ad esordio improvviso, utile elemento di diagnosi differenziale con la perdita di memoria da AD.

Sono dovuti ad interruzione del flusso nell'arteria cerebrale posteriore, che irrorava le porzioni postero-mediali dell'ippocampo. Anche una lesione unilaterale sinistra può produrre amnesia, mentre uno stroke bilaterale può causare sindrome amnesica (Daroff and Bradley 2016).

Un altro caso caratteristico di infarto strategico è quello che colpisce il talamo, l'ippocampo e l'amigdala, fino a provocare amnesia (più lieve se è colpita solo una di queste tre stazioni).

Altre forme di infarto strategico sono quelle della corteccia anteriore basale, che si possono manifestare con amnesia e alterazioni della personalità. Infine, sono definiti come infarti strategici quelli del giro angolare e del territorio irrorato dall'arteria cerebrale anteriore (Daroff and Bradley 2016).

3. Demenza multi-infartuale

È definita come demenza ad esordio improvviso e progressione "a scalini". All'esame obiettivo sono presenti segni neurologici focali (emiplegia, emianestesia...).

4. Demenza post-stroke

Sembra che il 25-30% di coloro che sopravvive ad un ictus ischemico sviluppi un deterioramento cognitivo o una demenza vascolare, in maniera immediata o ritardata (Ihara 2016).

I fattori di rischio per tale tipo di demenza sono età avanzata, varianti genetiche, scarsa educazione, comorbidità vascolari, pregressi TIA o ictus ricorrenti.

La presenza di un singolo stroke serve come biomarker di patologia cerebrovascolare estesa (Jacova, Pearce et al. 2012). Circa il 20% della popolazione sopra i 65 anni presenta infarti silenti (Daroff and Bradley 2016). In questi individui, il rischio di demenza è significativamente aumentato (Vermeer, Prins et al. 2003)

Patologia dei piccoli vasi

Tale termine include (Grinberg and Thal 2010)

- L'arteriosclerosi/aterosclerosi dei piccoli vasi
- Lipoialinosi dei piccoli vasi
- Arteriolosclerosi

Le alterazioni arteriosclerotiche/aterosclerotiche delle piccole arterie sono simili a quelle viste nei vasi più grandi, fatta eccezione per la calcificazione, che risulta assente nelle piccole arterie di diametro 200-800 μm (Hachinski, Iadecola et al. 2006).

La lipoialinosi si verifica nelle arterie con diametro tra 40 e 300 μm . è definita dalla presenza di aree asimmetriche di fibrosi, ialinosi associata a cellule schiumose, accumulo di lipidi e proteine (Thal, Grinberg et al. 2012).

Le lesioni dei piccoli vasi a livello della sostanza bianca emisferica sono le più frequenti lesioni vascolari correlate ad alterazione cognitiva (Iadecola 2013).

Queste lesioni causano diverse alterazioni neuropatologiche, che solitamente coesistono nello stesso encefalo. Lesioni della sostanza bianca confluenti, il cui correlato radiologico è la leucoaraiosi, e lacune, ovvero piccoli ($< 1,5 \text{ cm}$) infarti della sostanza bianca, tipicamente a livello dei nuclei della base, sono comuni nelle alterazioni cognitive ad origine vascolare, ed associate fortemente con fattori di rischio cardiovascolari quali diabete, dislipidemia e fumo (Wardlaw, Smith et al. 2013).

I correlati radiologici delle lesioni dei piccoli vasi sono mostrati nella foto sottostante:

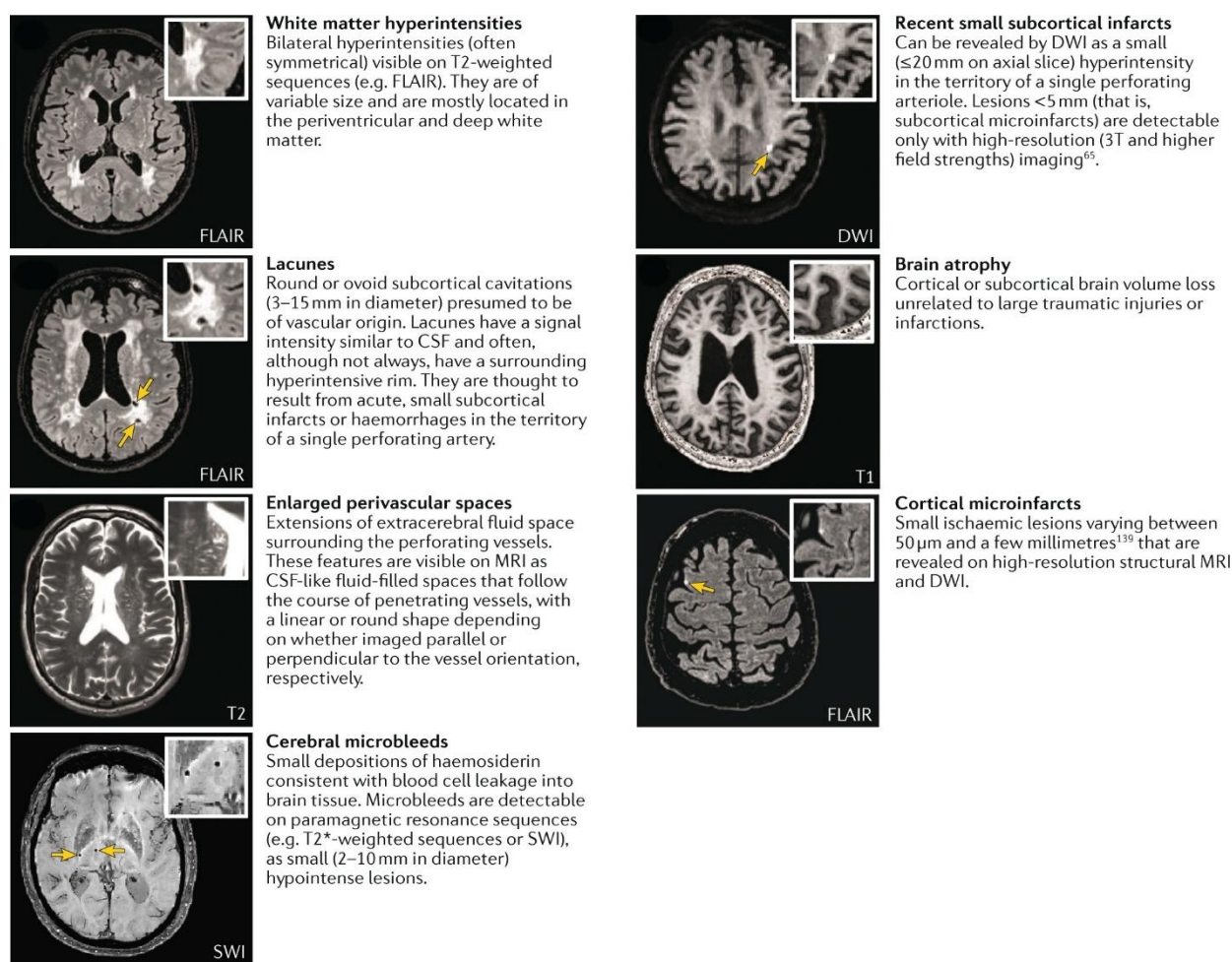


Figura 7: tratta da (ter Telgte, van Leijsen et al. 2018)

Microinfarti

Contribuiscono alla demenza tanto quanto gli infarti macroscopici (Troncoso, Zonderman et al. 2008). Il rilievo di microinfarti è frequentissimo in sede autoptica, soprattutto nei pazienti con demenza o deterioramento cognitivo (Launer, Hughes et al. 2011, Corrada, Sonnen et al. 2016). Non sono visibili alla RM, sebbene il riscontro di macroinfarti, emorragie e iperintensità della sostanza bianca correlino con la loro presenza (Longstreth, Sonnen et al. 2009).

Angiopatia amiloide

L'angiopatia amiloide può condurre a:

- Rottura della parete vascolare ed emorragie (Vonsattel, Myers et al. 1991)
- Microsanguinamenti (Greenberg, Vernooij et al. 2009)
- Occlusioni capillari ed alterazioni del flusso (Thal, Capetillo-Zarate et al. 2009)
- Microinfarti (Okamoto, Yamamoto et al. 2012)

L'angiopatia amiloide riguarda solitamente le arterie leptomeningee, neocorticali, le vene e/o i capillari (Thal, Grinberg et al. 2012).

Le microemorragie sono piccole aree di extravasazione sanguigna da arteriole permeabili, in genere ristrette allo spazio perivascolare, senza alterazione del parenchima cerebrale associata (De Reuck 2012).

Si osservano nel 17% dei pazienti con demenza (Cordonnier and van der Flier 2011). Quelle corticali sono generalmente associate ad angiopatia amiloide, mentre le microemorragie in regioni profonde tendono ad essere associate a patologia della sostanza bianca secondarie a fattori di rischio vascolari (De Reuck 2012).

Ictus lacunare

L'iperintensità della sostanza bianca è associata a stroke lacunare, ma sono entrambi associati in maniera indipendente al funzionamento cognitivo (Daroff and Bradley 2016). La presenza di lacune predice il declino nelle funzioni esecutive e nella velocità psicomotoria (Jokinen, Gouw et al. 2011). Le lacune talamiche e putaminali hanno una prognosi cognitiva peggiore rispetto a quelle capsulari, del nucleo caudato o della sostanza bianca sottocorticale (Benisty, Gouw et al. 2009).

Iperintensità della sostanza bianca

Sono alterazioni precoci, si possono riscontrare in soggetti con età media di 53 anni e fattori di rischio cardiovascolari, pur in assenza di demenza e angiopatia amiloide (Jeerakathil, Wolf et al. 2004).

È stata riportata un'associazione specifica tra iperintensità della sostanza bianca, disfunzioni esecutive ed alterazioni della memoria episodica (Maillard, Carmichael et al. 2012), declino nella deambulazione, velocità cognitiva e depressione (Daroff and Bradley 2016).

Lesioni miste

La copresenza di placche amiloidi, grovigli neurofibrillari e lesioni cerebrovascolari si ritrova fino alla metà dei casi di demenza (Jellinger 2013). Le lesioni vascolari si riscontrano anche nelle sinucleinopatie, sclerosi ippocampale e degenerazione lobare frontotemporale legata a tau o TDP-43, ma l'associazione più frequente è quella con l'Alzheimer (Toledo, Arnold et al. 2013).

In presenza di patologia cerebrovascolare, è richiesto un minor burden di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari per sviluppare una demenza clinicamente evidente (Nagy, Esiri et al. 1997).

Fattori di rischio nella demenza vascolare

L'età avanzata è uno dei maggiori fattori di rischio di deterioramento cognitivo su base vascolare, la cui incidenza e prevalenza aumenta esponenzialmente dopo i 65 anni.

I fattori di rischio della demenza vascolare sono grossolanamente gli stessi della demenza di Alzheimer, ma è intuibile come i fattori di rischio cardiovascolari abbiano una prominenza superiore in questa forma.

Ipertensione

Gran parte degli studi mostra una correlazione tra la presenza di ipertensione in età adulta e l'insorgenza di declino cognitivo 15-20 anni dopo (Duron and Hanon 2008). Di contro, sembra che negli anni che precedano l'insorgenza della demenza, i valori pressori tendano a ridursi (Hanon, Latour et al. 2005). Oltretutto, la pressione arteriosa sembra ridursi in maniera correlata all'entità della demenza (Hanon, Latour et al. 2005).

Diabete mellito

La prima cosa da considerare nelle disfunzioni cognitive e diabete è che tale relazione dipende principalmente da due fattori: **tipo di diabete** ed **età** alla quale insorge.

Nei bambini con diabete di tipo 1, le maggiori alterazioni cognitive riguardano i casi che insorgono **prima dei 6-7 anni**. Sono intaccate soprattutto l'attenzione, la velocità psicomotoria, le funzioni esecutive, la capacità di conseguire punteggi elevati in test logico-matematici e i risultati accademici (Ryan, van Duinkerken et al. 2016)

Vari studi hanno dimostrato una relazione tra il diabete mellito di tipo 2 ed un accelerato declino cognitivo (Allen, Frier et al. 2004).

I risultati dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) hanno dimostrato come, dopo aggiustamento per fattori cardiovascolari confondenti, era presente una significativa associazione tra diabete mellito di tipo 2 e deficit dell'attenzione, della velocità psicomotoria e del ragionamento logico, così come nell'apprendimento verbale e nella memoria di lavoro. Tali alterazioni sono state riscontrate dopo 6 anni di follow up in persone di età tra i 41 e i 57 anni (Knopman, Boland et al. 2001), ma sono riferite anche in altri studi più recenti (Ryan, van Duinkerken et al. 2016).

Nella stessa coorte è stato riferito che anche la sola insulino-resistenza è un fattore di rischio cardiovascolare che correla con il declino cognitivo e la demenza (Young, Mainous et al. 2006).

Una review di Allen et al (Allen, Frier et al. 2004) ha riferito come questi studi longitudinali presentassero numerose limitazioni:

- Vulnerabilità al bias dei sopravvissuti
- Importanza dei fattori confondenti sottovalutata
- Incapacità di registrare accuratamente la durata del diabete mellito
- Difficoltà nello scegliere e condurre appropriati test psicometrici

Tuttavia, lo stesso autore riferisce come sia sicuramente presente un'associazione tra declino cognitivo e diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale.

Uno studio longitudinale con 918 partecipanti di età media 76 anni $\pm$ 6 con follow up medio di 6 anni $\pm$ 3,2 a persona, ha dimostrato come il diabete di tipo 2 aumenti il rischio di alterazione della memoria (RR = 1,5; IC 95% = 1.0-2.2; p = 0,02) (Luchsinger, Reitz et al. 2007), disfunzione che sembra essere tra le più affermate in letteratura.

Sono stati riportati tre differenti stadi di alterazioni cognitive riferibili al diabete di tipo 2:

1. Deficit cognitivo diabete-associato
2. Lieve alterazione cognitiva (MCI)
3. Demenza

Il “deficit cognitivo diabete-associato” è un'alterazione cognitiva riferita dal soggetto ma difficilmente oggettivabile mediante test psicometrici.

Una serie di review sistematiche e metanalisi stimano che:

- Il rischio relativo di demenza nei soggetti diabetici è di 1,73 (1,65-1,82) (Gudala, Bansal et al. 2013), ed è aumentato anche nei soggetti anziani con diabete di recente insorgenza (RR 1,16) (Haroony, Austin et al. 2015)

- Il rischio relativo di demenza di Alzheimer nei diabetici è di 1,53 (Zhang, Chen et al. 2017)
- Il rischio relativo di demenza vascolare nei diabetici è di 2,27 (1,94-2,66) (Gudala, Bansal et al. 2013)

I deficit cognitivi, seppur lievi, possono essere riscontrati **in tutti i gruppi di età**, anche nelle forme di diabete di tipo 2 ad esordio negli adolescenti o giovani adulti (Brady, Vannest et al. 2017). Oltretutto, sono stati descritte anche alterazioni morfologiche (atrofia della corteccia frontale) e cognitive lievi nei soggetti con prediabete (Mortby, Janke et al. 2013).

Sebbene il diabete possa aumentare il rischio di demenza ad esordio precoce (prima dei 65 anni) (Heath, Mercer et al. 2015), gran parte dei soggetti diabetici che sviluppa demenza lo farà dopo i 65 anni (Prince, Bryce et al. 2013). Altro studio degno di nota è quello di Rawlings et al (Rawlings, Sharrett et al. 2017), che ha studiato l'associazione tra picchi iperglicemici (anche in soggetti non diabetici) in età adulta ed il rischio di demenza a 20 anni, riscontrando un RR di demenza di 1,19 (ma con $p = 0,162$) nei soggetti con $HbA_{1C} < 7\%$ e un RR di 1,38 ($p < 0,001$) nei soggetti con $HbA_{1C} \geq 7\%$.

Per quanto riguarda i farmaci antidiabetici, uno studio su 28.640 soggetti con più di 65 anni e diabete di tipo 2 ha provato che la metformina è più efficace delle sulfaniluree nella prevenzione della demenza da diabete, ma solo nel gruppo con < 75 anni (RR 0,89; IC 0,72-0,83). È plausibile che tale effetto sia dovuto all'esaurimento funzionale delle cellule beta dopo vari anni di terapia con sulfaniluree, il quale si verifica con minor frequenza nei soggetti con più di 75 anni, a causa della loro ridotta aspettativa di vita.

Dato che l'esercizio fisico ha dimostrato un'efficacia quasi doppia rispetto alla metformina nella riduzione dei livelli di glicemia media e nella prevenzione del diabete di tipo 2 (Knowler, Barrett-Connor et al. 2002), è possibile che tale efficacia sia estendibile anche alla prevenzione della demenza, ma sono necessari studi in tal senso.

Le modificazioni radiologiche ascrivibili a diabete sono:

- Atrofia cerebrale
- Alterazioni della sostanza bianca cerebrale (iperintensità...)
- Segni di microangiopatia (lacune, iperintensità della bianca, visibilità degli spazi perivascolari, microemorragie, microinfarti) (Wardlaw, Smith et al. 2013, Biessels and Reijmer 2014, Qiu, Sigurdsson et al. 2014)

Obesità e demenza vascolare

Uno studio longitudinale durato 36 anni ($n = 10.136$) ha riportato che le persone obese ($BMI > 30$) in età adulta avevano un rischio triplicato di AD (IC 2,19-4,38) e un rischio quintuplicato di demenza vascolare (IC 2,98-8,43).

Le persone sovrappeso ($BMI > 25$) avevano invece un rischio duplicato sia di Alzheimer che di demenza vascolare, indipendentemente dalle comorbidità vascolari (Whitmer 2007).

Anche la sindrome metabolica è associata ad aumentato rischio di demenza o di ridotte funzioni cognitive (Yates, Sweat et al. 2012), oltre che ad infarti cerebrali silenti in persone adulte (Kwon, Kim et al. 2006).

Ipertensione

La pressione sistolica media è predittiva di demenza vascolare, anche dopo aver escluso fattori confondenti quali ictus e TIA (ma non FA), anche a soli 5 anni (Emdin, Rothwell et al. 2016).

Il rischio aumenta all'aumentare dell'entità dell'ipertensione (non trattata) nei soggetti tra 60-65 anni:

- $RR = 1,53$ con pressione alta normale;
- $RR = 1,90$ con ipertensione di grado 1
- $RR = 2,19$ con ipertensione di grado 2 (Peng, Chen et al. 2017)

Fumo

Il fumo aumenta il rischio di demenza per tutte le cause del 34% se i soggetti fumano 20 sigarette al giorno. Gli ex fumatori non presentano tale aumento del rischio secondo una ampia metanalisi (Zhong, Wang et al. 2015). Anche l'esposizione al fumo passivo per un lungo periodo di tempo (almeno 25 anni) sembra aumentare il rischio di demenza da tutte le cause, ma tale rilievo va ulteriormente indagato in quanto era presente solo se associato a stenosi carotidea e con ampio range di valori nell'intervallo di confidenza (Barnes, Haight et al. 2010). Anche il particolato fino ($PM_{2.5}$), soprattutto quello originante dal traffico, sembra essere associato ad aumentato rischio di demenza ($RR 1,66$) (Oudin, Segersson et al. 2018).

L'inquinamento correla con un'aumentata incidenza di Alzheimer, emicrania, sclerosi laterale amiotrofica, ictus ischemico, epilessia (Rocha, Narasimhalu et al. 2020).

Iperomocisteinemia

L'evidenza del danno vascolare da iperomocisteinemia è supportata soprattutto da dati pre-clinici (Hainsworth, Yeo et al. 2016), mentre in letteratura ci sono pochi studi clinici solidi.

Sono presenti alcuni trials che hanno riportato un'associazione tra integrazione di vitamine del gruppo B e ridotto declino cognitivo (Durga, van Boxtel et al. 2007), soprattutto in soggetti con ridotto intake dietetico di folato (Kang, Cook et al. 2008).

Il trial VITACOG ha riferito una ridotta incidenza di atrofia cerebrale misurata tramite RM volumetrica nei soggetti trattati con vitamine del gruppo B (acido folico, vitamina B12 e B6) rispetto a soggetti trattati con placebo per due anni (Smith, Smith et al. 2010).

Quest'ultimo trial riporta un'altra importante osservazione: un effetto soglia dei livelli plasmatici di omocisteina riguardo i livelli di cognizione ed atrofia cerebrale.

Sembra che i soggetti che beneficino maggiormente dell'integrazione di vitamine del gruppo B siano quelli con omocisteinemia $> 11 \mu\text{Mol/L}$, mentre i miglioramenti clinici erano evidenti con livelli di omocisteina ematica $> 13 \mu\text{Mol/L}$.

Questi risultati concordano con quelli di altri studi che hanno riportato un aumentato tasso di atrofia del lobo temporale mediale a partire da livelli di omocisteinemia $> 11 \mu\text{Mol/L}$ (Clarke, Smith et al. 1998) o di declino cognitivo (Oulhaj, Refsum et al. 2010).

Pare che l'effetto protettivo dipenda anche dai livelli degli acidi grassi omega 3 a lunga catena, ovvero i soggetti beneficiavano maggiormente delle vitamine B se questi erano elevati (Jernerén, Elshorbagy et al. 2015) e se non assumevano aspirina (Smith, Smith et al. 2010).

Stress

Un ampio studio di popolazione (Song, Sieurin et al. 2020) ha seguito per una mediana di 4,7 anni un grande numero di individui, distinguendoli in base all'esposizione o meno a disturbo da stress, definito dalla presenza di uno tra i seguenti:

- reazione acuta da stress,
- disturbi dell'adattamento,

- disturbo da stress post-traumatico (PTSD),
- altri.

I soggetti maggiormente esposti a disturbo da stress erano ad aumentato rischio di:

- Patologia neurodegenerativa su base vascolare (RR 1,80)
- Patologia neurodegenerativa primitiva (RR 1,31), soprattutto demenza di Alzheimer (RR 1,36)

Placche carotidee

Uno studio prospettico ha indagato il rischio relativo di demenza da tutte le cause e AD in due gruppi di soggetti sottoposti ad ecodoppler carotideo all'inizio del periodo di follow-up.

Il follow-up è durato fino a 14 anni, con una mediana di 7 anni di follow-up per soggetto. Durante tale periodo sono stati eseguiti test neuropsicologici annuali per valutare l'insorgenza di demenza, AD o MCI. I risultati hanno dimostrato come la presenza di placche carotidee bilaterali raddoppi il rischio di sviluppare AD, mentre i soggetti con uno spessore intima-media nel range del quintile superiore ($> 80\%$), anche in una sola arteria carotidea, avevano un rischio di AD incrementato di 2,5 volte (Wendell, Waldstein et al. 2012).

Un altro studio molto ampio ha seguito 6.103 soggetti per un periodo di 20 anni. In questi pazienti è stato misurato lo spessore intima-media di entrambe le carotidi e valutata la presenza di placche carotidee all'inizio dell'osservazione.

Al termine del follow-up, è risultato come un elevato valore di spessore intima-media in età adulta correlasse con un aumento del rischio relativo di demenza da tutte le cause (RR = 1,14) e demenza vascolare (RR = 1,32), ma non demenza di Alzheimer (RR = 0,95; 95% IC = 0,77-1,17). Dato che l'intervallo di confidenza contiene l'unità, non si può considerare questa evidenza come conclusiva.

I risultati sono stati replicati valutando come i valori più elevati di spessore intima-media in età adulta correlavano con l'incidenza di microangiopatia (OR = 1,47) ma non con i marker liquorali di AD (OR = 1,28; 95% IC = 0,87-1,90), ovvero $A\beta_{42}$.

Il riscontro morfologico delle sole placche carotidee correlava con un maggior rischio di sviluppare demenza vascolare (RR = 1,90) (Gustavsson, van Westen et al. 2020).

Uno studio retrospettivo su 210 pazienti ha confermato come il riscontro di placche carotidee in soggetti altrimenti sani fosse associato ad una maggior prevalenza di alterazioni cognitive valutate tramite il MMSE (Mworozi, Ameda et al. 2019). Tuttavia, dato che la presenza di placche carotidee correla soprattutto con l'insorgenza di demenza vascolare, è possibile che i risultati ottenuti con l'MMSE non siano del tutto accurati, in quanto tale test non è tra i più adeguati ai fini della valutazione cognitiva nella demenza vascolare né per la valutazione cognitiva in generale, essendo un test di screening.

Efficacia della prevenzione primaria

Uno studio italiano ed europeo ha riportato come la prevalenza della demenza di Alzheimer e di quella vascolare si possa ridurre del 6,5% adottando solamente misure di prevenzione primaria (Mayer, Di Pucchio et al. 2018).

Demenza da corpi di Lewy

Il primo a correlare i rilievi neuropatologici in sede autoptica³ e il quadro clinico fu Okazaki nel 1961 (Okazaki, Lipkin et al. 1961). Tuttavia, i corpi di Lewy erano difficili da riconoscere nelle sezioni istologiche tradizionali. L'immunoistochimica con ubiquitina nel 1980 e l'immunoreattività dei corpi di Lewy per l' α -sinucleina, scoperta del 1997, condussero ad un maggior riconoscimento globale di tale quadro patologico ed all'inclusione della demenza a corpi di Lewy (dementia with Lewy bodies, DLB) nelle sinucleinopatie (Daroff and Bradley 2016).

L' α -sinucleina è la proteina principale nei corpi di Lewy. La sede di questi depositi nel sistema limbico e nelle regioni corticali distingue la DLB dalla demenza associata a Parkinson, dove i corpi di Lewy sono limitati al tronco encefalico. C'è un forte overlap patologico anche tra AD e DLB, in quanto gran parte dei pazienti con DLB hanno placche amiloidi all'autopsia, generalmente diffuse e senza taupatia associata (Daroff and Bradley 2016).

Epidemiologia

In alcune serie autoptiche, la DLB forma fino al 20% dei casi di demenza (Daroff and Bradley 2016). In certe aree geografiche rappresenta il 20% dei casi di demenza con diagnosi clinica (Aarsland, Rongve et al. 2008). Il tasso di incidenza in Francia è stimato intorno a 112/100.000 abitanti/anno (Perez, Helmer et al. 2010).

Quadro clinico

La DLB è una forma di disordine neurologico in cui i pazienti possono sperimentare vari sintomi clinici ancora prima del declino cognitivo. I sintomi precoci sono anosmia, disturbi del sonno REM, disfunzioni autonome.

L'età media di insorgenza è di 61,5 anni, mentre quella del declino cognitivo 68,1 anni (Daroff and Bradley 2016).

³ I riscontri autoptici tipici di questa patologia sono i corpi di Lewy nella corteccia, midollo spinale e tronco encefalico.

In genere i disturbi del sonno REM sono i primi a comparire, seguiti dopo poco da parkinsonismi e allucinazioni. I pazienti sono particolarmente suscettibili a stati di delirium, che li portano ad ospedalizzazioni frequenti.

Le fluttuazioni cognitive sono un'altra caratteristica tipica della DLB, in quanto presenti in ben l'89% dei pazienti con DLB. Possono essere un utile criterio di differenziazione della DLB dalla AD (Daroff and Bradley 2016). Le allucinazioni sono spesso dettagliate, consistenti in vivide immagini di persone ed animali, ed avvengono nel 63% dei casi.

Fattori di rischio nella demenza a corpi di Lewy

Uno studio di coorte su 147 soggetti con DLB ed un equivalente numero di soggetti senza DLB ha riportato la presenza di vari fattori di rischio per la DLB:

- Storia di disturbo ansioso
- Storia di depressione
- Storia di ictus
- Storia familiare di Parkinson Disease (PD)
- Presenza dell'allele apoE4
- Sesso maschile
- Età

Era meno probabile che tali pazienti facessero uso di caffeina o di alcool (Boot, Orr et al. 2013). Un altro studio ha riportato come la presenza di sintomi da deficit di attenzione/ipervattività (ADHD) nei soggetti adulti fosse un fattore di rischio per la DLB (Golimstok 2014). Tuttavia, gli autori riportano come la diagnosi di ADHD sia spesso confusa o vada in overlap con le sindromi depressive o ansiose, per cui l'associazione non è definitiva.

Un altro fattore di rischio riportato in letteratura, ma valutato tramite studio retrospettivo, è un'anamnesi di emicranie, che sembrano più frequenti in questi soggetti (Fereshtehnejad, Damangir et al. 2014).

Demenza associata alla malattia di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una patologia neurodegenerativa progressiva che colpisce l'1-2% dei soggetti con età superiore ai 60 anni (Poewe, Gauthier et al. 2008). È stato incluso nelle sinucleinopatie (Berg, Postuma et al. 2014), ad eccezione di alcune forme (genetiche associate a Parkina, LRRK-2...).

La demenza si può verificare in gran parte dei pazienti con malattia di Parkinson (Parkinson's disease, PD), ovvero fino al 30% dei casi (Hanagasi, Tufekcioglu et al. 2017), anche se l'incidenza cumulativa aumenta stabilmente con l'età e raggiunge l'80-90% dei casi a 90 anni (Buter, van den Hout et al. 2008).

Il profilo cognitivo è caratterizzato da deficit predominanti nelle funzioni esecutive, visuospaziali, nella memoria e capacità di attenzione. Sono frequenti anche sintomi comportamentali come l'apatia, le allucinazioni visive e le delusioni.

La diagnosi di PD è probabilistica e si basa su criteri clinici. Seppure possa sembrare una diagnosi semplice, studi clinicopatologici hanno dimostrato che fino al 25% dei pazienti con diagnosi di PD presentava una patologia diversa nel postmortem.

La diagnosi di certezza è quindi solo neuropatologica, ma sono stati introdotti recentemente in letteratura nuovi criteri diagnostici (Postuma, Berg et al. 2015).

I nuovi criteri diagnostici si basano su criteri **essenziali**, ovvero che devono essere sempre presenti e sono:

- Parkinsonismo, definito dalla presenza di
 - Bradicinesia (sempre presente), combinata con almeno uno tra
 - Tremore a riposo (4-6 Hz)
 - Rigidità "a ruota dentata"

Una volta definita la presenza di parkinsonismo, i criteri definiranno se questo è attribuibile al PD, quando i **criteri di esclusione assoluta sono assenti** e le “**bandiere rosse**” sono bilanciate dalla presenza di **criteri di supporto**. A quel punto si stabiliranno due tipi di diagnosi:

- **PD clinicamente confermato**, definito da:
 - assenza dei criteri assoluti di esclusione,
 - presenza di almeno due criteri di supporto,
 - assenza di bandiere rosse.
- **PD clinicamente probabile**:
 - assenza dei criteri assoluti di esclusione,
 - presenza di bandiere rosse, ma controbilanciate dai criteri di supporto: per ogni bandiera rossa dovrebbe esserci un criterio di supporto

Neuropatologia

In un campione di 293 soggetti con Parkinson durante la vita, le analisi autoptiche hanno rivelato la presenza di corpi di Lewy nell'85% dei casi di PD e nell'8% dei soggetti con parkinsonismi atipici. La presenza di placche di β -amiloide era maggiore e proporzionale ai depositi di α -sinucleina nei soggetti con diagnosi di PD clinicamente stabilita, mentre i livelli di grovigli neurofibrillari e placche neurotiche non correlavano con quelli degli altri depositi (Geut, Hepp et al. 2020). Questo studio ha confermato l'accuratezza dei criteri diagnostici dell'International Parkinson and Movement Disorder Society for PD (MDS-PD).

Tali riscontri clinici e patologici rendono la demenza associata a parkinson (PDD) e la demenza a corpi di Lewy (DLB) molto simili, tanto che secondo il DSM-5 sono due entità dello stesso spettro patologico. La diagnosi differenziale si basa sull'insorgenza dei sintomi motori e cognitivi: nella DLB quelli cognitivi precedono quelli motori, viceversa nella PDD (Jellinger 2018).

Sembra che la maggiore precocità dei sintomi cognitivi nella DLB sia ascrivibile ad una più pronunciata atrofia corticale, presenza di corpi di Lewy e maggior incidenza di placche di β -amiloide nella DLB piuttosto che nella PDD (Jellinger 2018).

Fattori di rischio della demenza associata a malattia di Parkinson

I fattori di rischio di demenza nel PD sono gli stessi che aumentano la probabilità di sviluppare depressione, allucinazioni, apatia, sundowning, insonnia e disturbi nel controllo degli impulsi.

Quelli attualmente noti sono (Marinus, Zhu et al. 2018):

- Durata e gravità del PD
- Sesso
- Età
- Farmaci antiparkinsoniani

Coerentemente, è stato riportato come la presenza di sintomi non motori di qualunque tipo possa essere spia dell'insorgenza, dopo breve tempo, di altri sintomi non motori.

Difatti, i soggetti con PD e uno tra MCI, disturbi del controllo degli impulsi e vertigini sono risultati a maggior rischio di sviluppare PDD dopo breve tempo (Tajiri, Wada-Isoe et al. 2020).

Demenza frontotemporale

La prima descrizione della demenza frontotemporale (FTD) fu di Arnold Pick nel 1892, che descrisse il quadro di un paziente con afasia progressiva associata ad atrofia frontale e temporale. Successivamente, Alois Alzheimer descrisse quello che è il marker patologico di tale demenza, ovvero un'inclusione rotonda oggi definita come “corpo di Pick” (Alzheimer 1911). Si scoprì solo successivamente che i corpi di Pick sono presenti solo in una piccola percentuale dei casi di FTD all'autopsia (Daroff and Bradley 2016).

Il termine “demenza frontotemporale” riferisce ad un gruppo di sindromi cliniche caratterizzate da degenerazione dei lobi frontali e temporali. Le alterazioni cliniche riguardano principalmente il comportamento, linguaggio, funzioni esecutive e motorie.

Il termine “degenerazione lobare frontotemporale” (FTLD) individua condizioni patologiche che causano degenerazione dei lobi frontali e temporali.

Le tre varianti cliniche principali di FTD sono:

- Variante temporale (bvFTD)
- Afasia progressiva primaria nonfluente/agrammatica (nfvPPA)
- Afasia progressiva primaria, variante semantica (svPPA)
- Afasia progressiva primaria, variante logopenica (lvPPA)

Epidemiologia

Il picco di incidenza della FTD è tra i 45-64 anni, l'incidenza riportata è di 2,7-4,1/100.000 soggetti/anno e la prevalenza di 15-22/100.000 (Onyike and Diehl-Schmid 2013).

I soggetti con FTD hanno un'aspettativa di vita molto scarsa, valutabile in circa 6 anni. Le forme associate a patologia dei motoneuroni presentano una prognosi ridotta a 3 anni di vita (Daroff and Bradley 2016).

1. Demenza frontotemporale, variante comportamentale (bvFTD)

Questa variante si manifesta con alterazioni precoci del comportamento, della personalità, della emotività e delle funzioni esecutive (Rascovsky, Hodges et al. 2011).

I sintomi comportamentali possono essere disinibizione, nuove compulsioni, alterazioni dietetiche o sintomi come apatia e mancanza di empatia.

Per tali motivi, la bvFTD è spesso scambiata per un disturbo psichiatrico (Woolley, Khan et al. 2011).

È stata riportata anche una riduzione nella capacità di questi soggetti nel valutare il contenuto di richieste indirette, nel comprendere idiomi e la morale di alcune storie (Luzzi, Baldinelli et al. 2020).

Il correlato radiologico di tali sintomi è la presenza di disfunzione delle aree paralimbiche (corteccia orbitale mediale, cingolo anteriore e cortecce fronto-insulari). Per tale motivo, la diagnosi può esser supportata da studi morfologici (RM o TC) o metabolici (PET o SPECT).

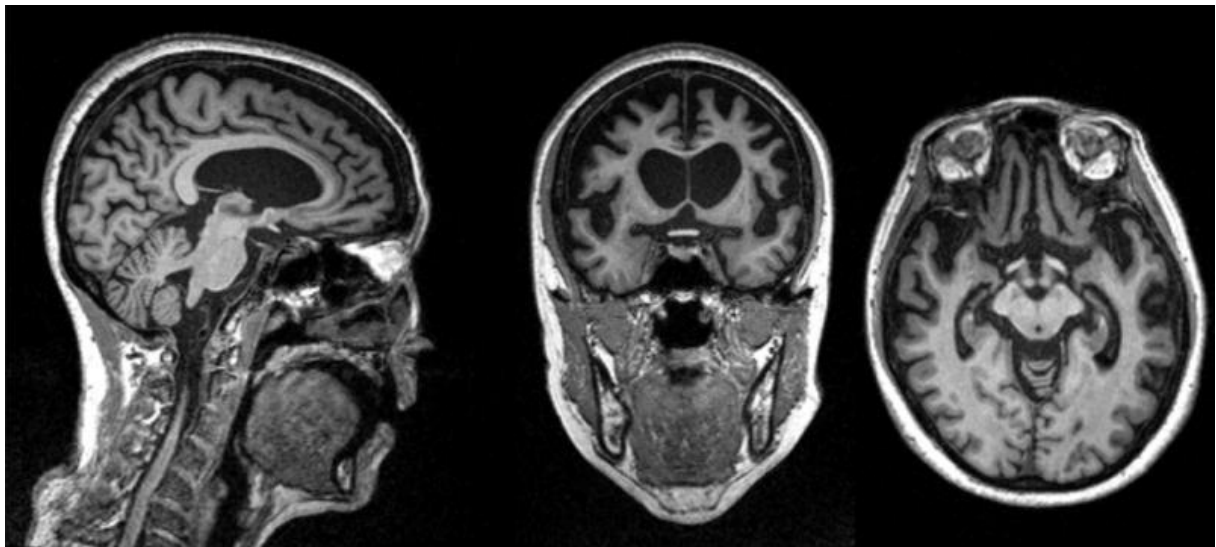


Figura 8: atrofia dei lobi temporali e frontali, tratta da (Olney, Spina et al. 2017)

Afasie progressive primarie

Tale termine descrive sindromi neurodegenerative in cui è presente un esordio primitivo del linguaggio, soprattutto nei primi due anni dall'esordio dei sintomi. La variante logopenica è stata associata prevalentemente ad un quadro neuropatologico di AD, mentre gli altri due tipi (svPPA, nvPPA) sono considerati parte dello spettro della FTD e sono associati ad un quadro neuropatologico compatibile con FTD.

2. Afasia progressiva primaria, variante semantica (svPPA)

I sintomi dipendono dalla lateralità delle aree coinvolte: se viene interessato principalmente il lobo temporale sinistro, il quadro consiste in una lenta perdita di memoria semantica.

Se è interessato il lobo temporale destro, predominano i sintomi comportamentali. Con la progressione della patologia, entrambi i lobi temporali vengono coinvolti ed i sintomi sembrano sovrapporsi (Olney, Spina et al. 2017). Dopo 5-7 anni, i pazienti tendono a sviluppare sintomi da bvFTD, il cui correlato biologico è l'interesse neurodegenerativo della corteccia frontale.

Nella svPPA sinistra, i primi sintomi sono anomia e deficit nella comprensione di singole parole. È presente anche dislessia di superficie, ovvero una difficoltà nella lettura di parole a pronuncia irregolare (es. yacht).

Nella svPPA destra i pazienti presentano alterazioni comportamentali quali distanza emotiva, irritabilità, isolamento sociale, compulsioni, disturbi del sonno, dell'appetito e della libido. In molti casi viene persa anche "l'appropriatezza sociale": i soggetti non si rendono conto di parlare troppo, interrompono incontri privati tra amanti...

I rilievi radiologici consistono in un'atrofia del polo anteriore del lobo temporale o in una sua ipoperfusione rilevata con studi funzionali (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). In genere, i sintomi precoci derivano da un coinvolgimento anteroinferiore dei lobi temporali e della amigdala, mentre quelli tardivi derivano dalla diffusione della patologia alla corteccia temporale contro-

laterale e nella porzione ventromediale della corteccia frontale e nell'insula (Rohrer and Rosen 2013, Olney, Spina et al. 2017).

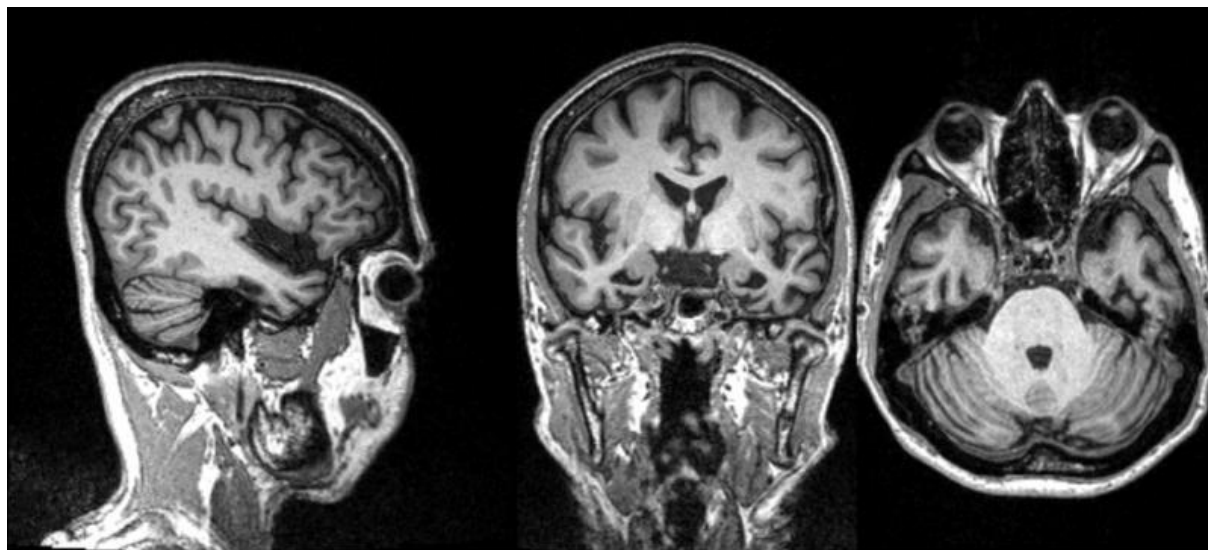


Figura 9: esempio di atrofia del lobo temporale sinistro, tratta da (Olney, Spina et al. 2017).

3. Afasia primaria progressiva nonfluente/agrammatica (nflPPA)

Questi pazienti esordiscono con difficoltà nell'elaborare un discorso, spesso hanno problemi nella ricerca dei vocaboli. Con il progredire della malattia, la fluenza verbale diventa laboriosa, lenta, goffa e con alterazione della prosodia: il paziente spesso non si accorge di tali errori.

È presente anche aprassia motoria, valutabile facendo ripetere parole complesse come “catastrofe”: il paziente la ripeterà ogni volta in modo diverso (Olney, Spina et al. 2017).

Seguiranno le alterazioni grammaticali, l'agrammatismo ed infine il mutismo.

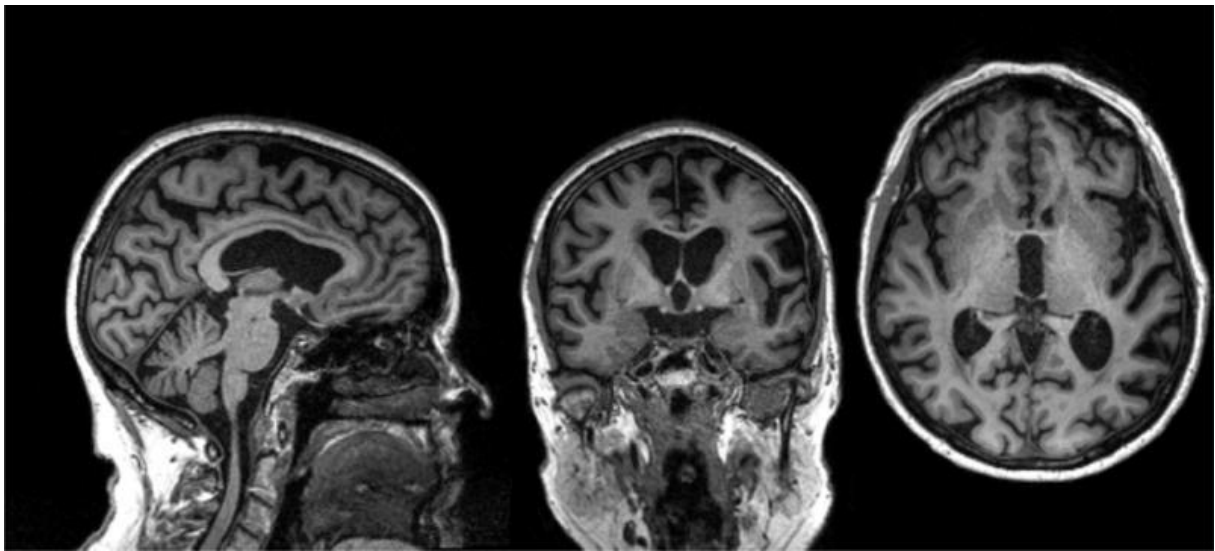


Figura 10: atrofia fronto-insulare posteriore sinistra, tratta da (Olney, Spina et al. 2017).

4. Afasia progressiva primaria, variante logopenica (lvPPA)

Il termine “logopenica” fu adottato per descrivere l’espressione clinica di tale variante, che si caratterizza per:

- la scarsità dell’output verbale,
- un risparmio relativo delle capacità grammaticali e fonologiche.

Questi pazienti presentano un rallentamento nel tasso di emissione dei vocaboli, esplicitano frasi sintatticamente semplici, con frequenti pause rivolte alla ricerca di parole.

Le differenze con le altre due PPA sono sottili (Wilson, Henry et al. 2010):

- è possibile distinguere la lvPPA dalla nflPPA in quanto nella prima mancano le distorsioni prosodiche ed evidenti errori nella sintassi
- è possibile distinguere la lvPPA dalla svPPA in quanto la prima presenta un maggior rallentamento dell’eloquio, parafasie fonologiche e minore alterazione della memoria semantica.

Rispetto alle altre forme di PPA, questi soggetti presentano disturbi maggiori della capacità di calcolo, mentre le altre alterazioni comportamentali sono sovrapponibili (irritabilità, ansia...) (Henry and Gorno-Tempini 2010).

5. Altre varianti

Le sindromi amnesiche, la demenza temporale associata a patologia dei motoneuroni e le sindromi frontotemporal estese (FTD associata ad aprassia progressiva, degenerazione cortico-basale o paralisi sopranucleare progressiva) non verranno trattate in questa tesi.

Fattori di rischio nella demenza frontotemporale

Una review sistematica (Rasmussen, Stordal et al. 2018) ha analizzato 12 articoli, riportando che:

- **Educazione:** i soggetti con FTD tendono a presentare elevati livelli di educazione.
- **Familiarità ed ereditarietà:** i familiari dei pazienti con FTD riportano una maggiore incidenza di demenza da tutte le cause. Sono stati descritti cinque loci genetici che, se mutati, conducono alla FTD con penetranza del 100% (Onyike and Diehl-Schmid 2013).
- **Fattori di rischio cardiovascolari:** è stata riscontrata un'associazione significativa tra FTD e diabete mellito di tipo 2, ipertensione.
- **Traumi cranici:** in una coorte di 80 pazienti con FTD sporadica, è stata riportata una odds ratio di 3,3 di storia di trauma cranico in confronto al gruppo controllo (124 soggetti sani).
- **Autoimmunità:** solo 1 dei 12 studi ha riportato un'associazione tra patologie autoimmuni e variante semantica dell'afasia progressiva primaria (Miller, Rankin et al. 2013).

MATERIALI E METODI

METODI

A. Tipologia di studio e campione

In questo studio prospettico⁴ sono stati esaminati i dati relativi a 512 pazienti, i quali hanno effettuato l'accesso al Day Hospital del SOD di Neurologia Clinica negli Ospedali Riuniti di Ancona Torrette nel corso degli anni 2017-2018-2019.

Questi pazienti presentavano un'età media di 74,1 anni ($\pm 8,2$), ed il campione era composto da 236 maschi e 276 femmine. La media degli anni di scolarità si attestava sulle 8 unità ($\pm 4,7$).

Tali parametri sono tutti riassunti nella *Tabella 1*.

Coorte totale (n = 512)	
Età media	74,1 ($\pm 8,2$)
Rapporti maschi/femmine	236 M / 276 F
Media degli anni di scolarità	8 ($\pm 4,7$)

Tabella 1

Tutti i pazienti sono stati esaminati al “tempo 0”, ovvero quello della loro prima diagnosi. Nessuno di questi assumeva farmaci anti-dementigeni (memantina o anti-acetilcolinesterasi).

I pazienti sono stati seguiti con visite cliniche e neuropsicologiche lungo un periodo di follow-up di almeno 12 mesi, che ha messo in evidenza un ulteriore declino cognitivo in tutti i casi, a

⁴ Uno studio prospettico o di coorte si basa sullo studio dell'incidenza di una malattia o alterazione in diversi gruppi (o coorti) di pazienti. L'incidenza di malattia è definita dai nuovi casi che si verificano nell'arco di tempo in cui questi pazienti vengono seguiti, mentre la probabilità che un certo fattore influente sia di rischio (ovvero aumenti la probabilità di malattia) o protettivo (ovvero riduca la probabilità di malattia) è espressa tramite il rischio relativo, che esprime l'aumento o riduzione del rischio di malattia nel gruppo dei soggetti esposti al fattore in esame rispetto a quelli non esposti.

supporto della diagnosi di demenza degenerativa o di deterioramento cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*, MCI).

Le diagnosi sono state fatte in base all'anamnesi clinica dei pazienti, agli esami neurologici e neuropsicologici, ai test di imaging strutturali e funzionali.

A supporto sono stati inseriti test di laboratorio quali emocromo completo, funzionalità renale ed epatica, elettroliti, funzione tiroidea, livelli sierici di B12 e di folati, test VDRL. L'esecuzione di questi test ha consentito di identificare e definire eventuali cause reversibili di demenza.

I pazienti che mostravano esclusivamente atrofia cerebrale (non francamente asimmetrica né focale) agli esami di neuroimaging (principalmente TC e RM) hanno preso parte allo studio.

I pazienti con fattori di rischio vascolare sono stati inclusi a condizione che non mostrassero a livello anamnestico, all'esame obiettivo neurologico e al neuroimaging segni di patologia cerebrovascolare.

I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Alterazione diagnosticata	Numerosità campionaria	Percentuale sul totale (%)
Demenza di Alzheimer	174	33,98%
Demenza vascolare	123	24,02%
Mild cognitive impairment	46	8,98%
Demenza frontotemporale	40	7,81%
Demenza da corpi di Lewy	26	5,08%
Demenza mista (Alzheimer e vascolare)	25	4,88%
Paralisi sopranucleare progressiva	6	1,17%
Degenerazione corticobasale	4	0,78%
Altro	68	13,28%

Tabella 2

B. Analisi statistica

L'intera coorte è stata esaminata, in via preliminare, in merito ai fattori di rischio cardiovascolare, che saranno descritti nel dettaglio successivamente.

Dato che la numerosità del campione nelle demenze più rare è abbastanza esigua per definire la presenza di differenze significative, in seguito si esporranno le analisi ed i risultati di statistica inferenziale relativi solamente ai pazienti con le demenze più comuni: quella di tipo Alzheimer e la demenza di tipo vascolare. Relativamente agli altri gruppi saranno invece fornite misure di statistica descrittiva.

Nel gruppo delle demenze comuni, la statistica inferenziale per esaminare le differenze tra i due sottogruppi è stata condotta mediante test parametrici (*t* di Student) nel caso in cui la variabile in esame presentasse una distribuzione normale (in base agli indici di Skewness e Kurtosis⁵), mentre per l'analisi di variabili con distribuzione non normale si è proceduto mediante test non parametrici (test *U* di Mann-Whitney, Kruskal-Wallis test).

Test *t* di Student

Il test *t di Student* è un test parametrico, ovvero viene utilizzato per campioni con distribuzione simmetrica o moderatamente asimmetrica, che esamina se due gruppi di punteggi hanno medie significativamente differenti. Risponde alla domanda: qual è la probabilità che, essendo stata dimostrata la differenza tra i due gruppi, essa sia uguale a quella ottenuta, se non esistesse una differenza nella popolazione?

Funziona dividendo la differenza tra le medie di due campioni con la misura della variabilità nei dati (errore standard).

Il valore di *t* così ottenuto viene confrontato con la distribuzione *t*, la cui curva ha un aspetto più appiattito rispetto a quello della distribuzione normale (distribuzione *z*). Si valuta quindi quanto è inusuale il valore di *t* per i gradi di libertà calcolati. Se il valore di *t* risulta sufficientemente ampio (ovvero è così inconsueto che ricade nell'estremo 5% della distribuzione), allora si ritiene che la differenza tra le medie dei due campioni sia statisticamente significativa (Howitt, Cramer et al. 2014).

⁵ L'indice di Skewness è una misura di simmetria (o meglio, di *manca di simmetria*). Una distribuzione o serie di dati è simmetrica se sembra la stessa a sinistra e a destra del suo punto centrale.

L'indice di Kurtosis è una misura della "entità delle code" di una distribuzione. Un elevato indice di kurtosis indica la presenza di code molto lunghe o prominenti, mentre un indice di kurtosis basso tende ad avere code brevi, a volte inesistenti.

Tramite il programma di analisi statistica *IBM SPSS Statistics*, sono stati analizzati in maniera categoriale i seguenti cinque fattori di rischio cardiovascolare: diabete, dislipidemia, ipertensione, omocisteinemia, abitudine tabagica.

Per le variabili dicotomiche, è stato utilizzato il test non parametrico Mann-Whitney⁶. Per le variabili tricotomiche (abitudine tabagica) è stato utilizzato il test non parametrico Kruskal-Wallis⁷.

I fattori di rischio cardiovascolare analizzati e le modalità di categorizzazione impiegate sono riassunti nella seguente tabella:

I fattori di rischio cardiovascolare considerati sono stati analizzati in maniera categoriale:	
Diabete	Presente/assente
Dislipidemia	Presente/assente
Ipertensione	Presente/assente
Omocisteinemia	$\leq 15 \mu\text{mol/L}$ o $> 15 \mu\text{mol/L}$
Abitudine tabagica	Presente/assente/ex fumatore

Tabella 3

⁶ Il test U di Mann-Whitney è un test non parametrico che può essere impiegato ogni volta che ci sono due gruppi di punteggi che sono indipendenti l'uno dall'altro (cioè gruppi solitamente basati su diversi campioni di persone).

⁷ Il test di Kruskal-Wallis è un test non parametrico utile a confrontare due o più gruppi di punteggi indipendenti l'uno dall'altro. È un'estensione del test U di Mann-Whitney, il quale si usa per comparare solamente due gruppi di punteggi indipendenti.

MATERIALI

C. Strumenti di misurazione delle variabili cognitive

Per l'analisi delle variabili cognitive sono stati utilizzati i seguenti strumenti neuropsicologici:

- **Stato cognitivo generale:** indagato tramite il *mini mental state examination* (MMSE)
- **Memoria**
 - **A breve termine:** esaminata tramite il *digit span* e il *Corsi blocks* (span spaziale)
 - **A lungo termine:** indagata mediante il *test verbale AVLT di Rey* e la *figura B di Rey*
- **Funzioni esecutive:** analizzate tramite test multipli atti ad indagare aspetti differenti.
 - **Pianificazione motoria** indagata tramite la *sequenza motoria di Luria*
 - **Fluenza fonologica e ragionamento logico** indagate tramite le *matrici progressive di Raven*
- **Attenzione:** l'attenzione selettiva è stata valutata mediante il *test di Stroop*
- **Percezione visiva e abilità visuospaziali:** indagate tramite il *VOSP test*
- **Linguaggio:** investigato tramite un *test a batteria*, che è un test di screening e comprende 40 item. È stata testata anche la *fluenza verbale semantica* riguardante tre categorie (animali, colori e frutta)
- **Prassia costruttiva:** indagata tramite il *test di copia della figura B di Rey*
- **Prassia ideomotoria:** valutata mediante *test standardizzato (prove di Luria)*

I punteggi ottenuti attraverso tali test sono da considerarsi grezzi, anche se sono stati corretti per età e scolarizzazione e, talvolta, pure per età e sesso. Quando venivano superati anche di una sola unità i differenti cut-off, tutti i gradi di età e scolarizzazione sono stati ascritti alla categoria superiore.

La seguente tabella riassume i test neuropsicologici adottati per valutare i vari domini cognitivi:

Dominio da analizzare	Test neuropsicologici impiegati
Memoria	- Span verbale (digit span) - Span spaziale (test di Corsi) - Auditory Verbal Learning Test di Rey (RAVLT) - Figura B di Rey
Percezione visiva ed abilità visuospatiali	- VOSP test
Linguaggio	- Denominazione - Fluenza semantica (colori, frutta e animali)
Funzioni esecutive	- Sequenza motoria di Luria - Fluenza fonemica (FAS)
Prassia costruttiva	-Figura B di Rey
Attenzione	-Test di Stroop
Prassia ideomotoria	- Test di De Renzi

Tabella 4

Trattazione sistematica dei singoli test cognitivi

1. Stato cognitivo generale

È stato valutato con il classico *mini mental state examination*, un breve esame di screening che si basa sulla somministrazione di domande mirate e l'esecuzione di piccoli compiti grafici che consentano di valutare la funzionalità di diversi domini cognitivi (orientamento, memoria, attenzione, calcolo, capacità di richiamo di memorie, linguaggio...). Il test non indaga in maniera approfondita nessuna di queste funzioni, ma viene utilizzato soprattutto per valutare la funzione cerebrale globale (il punteggio è definito in trentesimi) e, in parte, anche quella specifica (alcuni soggetti performano molto male solo in certi domini, che poi potranno essere ulteriormente approfonditi mediante altri test).

2. Memoria

Memoria a breve termine

La memoria a breve termine è stata valutata con i test di span verbale e span spaziale.

Il test di **span verbale o *digit span*** si basa essenzialmente nella valutazione della memoria di cifre. Il test consiste di coppie di sequenze di numeri; l'esaminatore legge la sequenza numerica, e il soggetto deve ripeterla. Ogni volta che il paziente ripete correttamente una sequenza, l'esaminatore legge la successiva, la quale è più lunga di un numero rispetto la precedente, e continua fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza, composta da nove numeri (Wechsler 1981).

È composto da due test differenti:

1. Digits forward (ripetizione di cifre in avanti)
2. Digits backward (ripetizione di cifre a rovescio)

Il test di **span spaziale** o **test di Corsi** valuta la quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria di lavoro (o recente).

Il test si basa sull'utilizzo di una tavoletta di legno in cui sono incollati dei cubetti disposti in modo asimmetrico. I cubetti sono numerati dal lato rivolto verso l'esaminatore.

L'esaminatore tocca con l'indice i cubetti in una sequenza standard di lunghezza crescente (da due a dieci cubetti), tornando ogni volta con l'indice sul tavolo alla fine di ogni toccata.

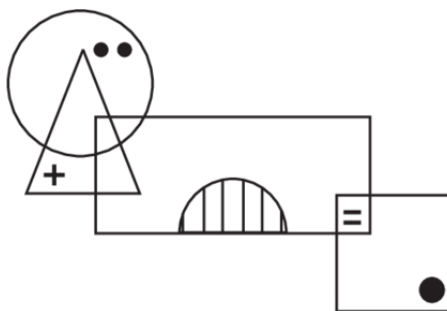
Appena terminata la dimostrazione della sequenza, l'esaminatore chiede al soggetto di riprodurla toccando i cubetti nello stesso ordine. Sono presentate tre sequenze per ogni serie.

Il paziente che riproduce in maniera esatta almeno due sequenze su tre può passare alla serie successiva. Il numero di cubetti relativo alla serie più lunga correttamente riprodotta dall'esaminato costituisce il punteggio del test (Corsi 1972).

Memoria a lungo termine

Tale dominio cognitivo è stato analizzato con i test figura B di Rey e Rey AVLT.

La **figura B di Rey**, utilizzata anche nella valutazione delle prassie costruttive, è un test che si basa sulla somministrazione al paziente di una figura composta formata da varie forme geometriche. Il paziente deve ricopiarla una prima volta avendola di fronte, ed una seconda volta dopo 15 minuti di compiti verbali non interferenti, senza avere l'immagine di fronte (Rey and Ferrara-Mori 1967). La figura B di Rey è mostrata nell'immagine sottostante:



*Figura 11: Copie d'une figure complexe et attention exécutive à l'âge préscolaire - Scientific Figure on ResearchGate.
Available from: https://www.researchgate.net/figure/Le-modele-B-de-Rey_fig1_255615132*

Il test **Rey AVLT** (Auditory Verbal Learning Test) è utile nel valutare la memoria dichiarativa⁸ e consiste di 5 presentazioni, con rievocazione, di una lista di 15 parole. La rievocazione può essere indotta dopo varie tempistiche (ore, giorni). L'esaminatore scrive le parole richiamate nell'ordine in cui il soggetto le rievoca.

Dopo 5 rievocazioni, viene presentata una seconda lista (di "interferenza"), ed al partecipante viene chiesto di ripetere le parole appartenenti a questa seconda lista. Dopo tale rievocazione di "interferenza", viene chiesto al soggetto di ripetere le parole della prima lista (Bean 2011).

3. Percezione visiva ed abilità visuospaziali

In questo studio, la percezione visiva e le abilità visuospaziali sono state indagate tramite il **Visual Object and Space Perception Battery test (VOSP test)**.

Il VOSP test utilizzato in questo Ospedale si compone di 9 item. Una parte di questi è dedicata alla valutazione della capacità del paziente di cogliere le relazioni spaziali tra gli oggetti e di localizzare spazialmente oggetti semplici.

Altri test di questa batteria indagano le capacità visuoperceptive, ovvero la facoltà di percepire la presenza di una figura da uno sfondo (*shape detection*), di individuare una lettera sfuocata o incompleta, fino all'abilità di individuare un oggetto reale tra un set di oggetti reali o meno (*object recognition*) e la capacità di riconoscere la sagoma scura di un animale o di un oggetto (*test della silhouette*). La figura 12 mostra un esempio di tali test.

⁸ La memoria dichiarativa o esplicita è un tipo di memoria direttamente accessibile tramite processi consci e può essere richiamata alla mente verbalmente o non verbalmente. È ulteriormente suddivisa in:

- Memoria semantica (capacità di nominare oggetti, animali, città...)
- Memoria episodica (capacità di ricordare avvenimenti legati ad un contesto spaziotemporale: "cosa hai fatto ieri a cena?")

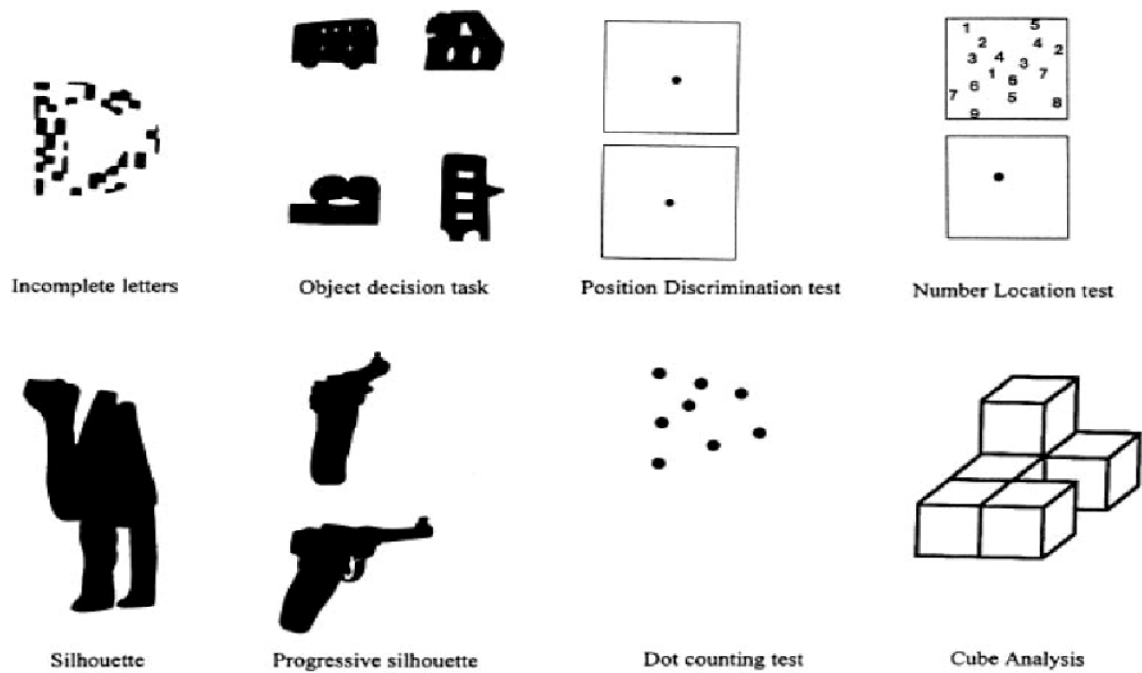


Figura 12: tratta da (Barnes and Boubert 2011)

4. Linguaggio

Le capacità linguistiche sono state valutate tramite i test di denominazione e fluenza semantica.

Il test di **denominazione** si basa su una batteria di 40 oggetti che vengono mostrati all'esaminato che deve nominarli. Tale test valuta l'integrità della memoria semantica.

La **fluenza verbale semantica** è stata valutata per tre categorie:

- Animali
- Colori
- Frutta

Per ognuna di queste categorie viene chiesto ai soggetti di nominare quante più componenti possibili vengono loro in mente in un dato tempo (solitamente 60 secondi).

5. Funzioni esecutive

In questo studio sono state valutate con la sequenza motoria di Luria e la fluenza fonemica (che fanno parte di una serie di test atti ad indagare la funzionalità della corteccia prefrontale e frontale, ovvero la FAB o frontal assessment battery).

La **sequenza motoria di Luria** consente di esaminare la capacità di programmazione motoria. L'esaminatore si siede di fronte al paziente effettuando tre volte, da solo, con la mano sinistra la serie di Luria "pugno-taglio-piatto". Chiede poi al paziente di fare lo stesso con la mano destra, prima insieme all'esaminatore e poi da solo.

La **fluenza fonemica** è un test utile per indagare la flessibilità mentale del paziente. Gli si chiede di dire il maggior numero possibile di parole che comincino con una data lettera, eccetto cognomi o nomi propri. Se il paziente non dà alcuna risposta, lo si stimola con degli indizi. La prova dura generalmente 60 secondi.

6. Prassia costruttiva

Il termine *prassia* indica la coordinazione dei singoli movimenti che costituiscono un determinato atto motorio. La prassia costruttiva è la capacità di riprodurre configurazioni bi- o tri-dimensionali, sia su imitazione che a memoria (es. mettere insieme dei bastoncini per riprodurre una figura, disegnare a memoria delle figure...).

È stata indagata con la figura B di Rey, test neuropsicologico esposto nel paragrafo riguardante la valutazione della memoria.

7. Attenzione

In questo caso è stata indagata l'attenzione **selettiva**, ovvero una sorta di “filtro” che consente al soggetto di concentrarsi solo su un dato stimolo selezionato, ignorando gli altri input sensoriali circostanti.

Per tale valutazione è stata utilizzata una **variante modificata del test di Stroop**. Al soggetto sono stati somministrati 3 fogli contenenti 50 item raffigurati in 4 colori diversi.

I fogli contenevano item così organizzati:

- Nel primo foglio, sono presenti solamente parole con colore neutro
- Nel secondo foglio, è presente solamente il colore ed il paziente deve nominarlo
- Nel terzo foglio, sono presenti alcune parole che concordano ed altre che non concordano con il colore da cui è composta (es. parola “verde” colorata di giallo) ed il paziente deve nominare la parola

8. Prassia ideomotoria

La prassia ideomotoria è quella che riguarda la capacità del paziente, una volta rievocata la rappresentazione mentale di un movimento, di attivare la corretta sequenza motoria per attuare il movimento stesso (ovvero “come fare” un certo movimento, pur sapendo “cosa fare”).

In questo studio, tale dominio cognitivo è stato indagato mediante il **test di De Renzi**. Durante questo test, il paziente deve riprodurre con la mano omolaterale alla lesione un movimento eseguito dall'esaminatore.

Ogni gesto viene presentato sino a 3 volte e, in base alla fedeltà della riproduzione, riceve un punteggio da 3 a 0 a seconda che la copia sia giusta la prima, la seconda, la terza volta o mai. Il test comprende 24 gesti per un punteggio totale di 72. Se il punteggio del paziente risulta inferiore a 53, viene fatta una diagnosi certa di aprassia (De Renzi, Motti et al. 1980).

D. Fattori di rischio cardiovascolare - variabili esplorate

Le variabili esplorate in questo studio sono le seguenti:

- Panel lipidico
 - Colesterolemia totale
 - Colesterolo LDL
 - Colesterolo HDL
 - Trigliceridi
- Pressione arteriosa
- Omocisteinemia
- Acido folico (vitamina B9)
- Cobalamina (vitamina B12)
- Abitudine tabagica
- Diabete
 - Glicemia
 - Storia clinica di diabete o forma di nuova insorgenza
- Stenosi carotidee e flusso cerebrale

Trattazione sistematica dei singoli fattori di rischio

Panel lipidico

1. Colesterolemia totale

Tale parametro è stato analizzato in 496 soggetti su 512. Il valore medio è risultato di 190,8 mg/dL ($\pm 39,4$).

Questo valore presenta una distribuzione normale (vedere grafico 1).

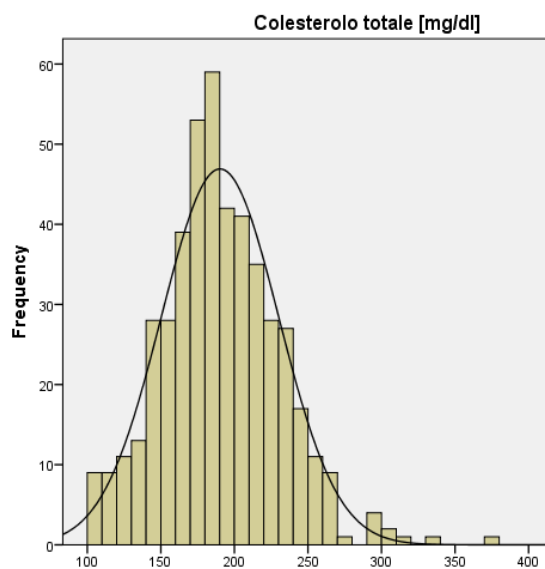


Grafico 1

2. Colesterolo LDL

Il colesterolo LDL è stato analizzato in 496 soggetti su 512, ed il valore medio si attesta su 105 mg/dL ($\pm 33,4$), con distribuzione normale (vedere grafico 2).

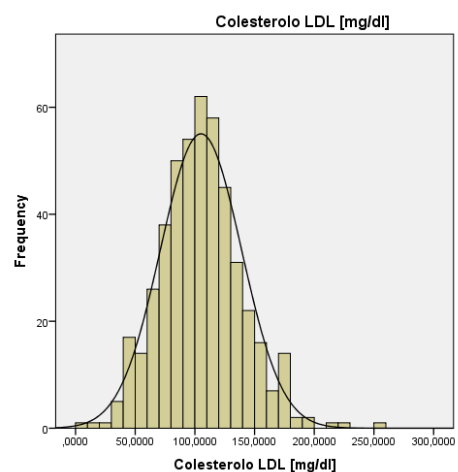


Grafico 2

3. Colesterolo HDL

Il colesterolo HDL è stato valutato in 496 pazienti su 512, la media dei valori è risultata 60,73 mg/dL ($\pm 17,6$), con distribuzione dei valori normale (vedere grafico 3).

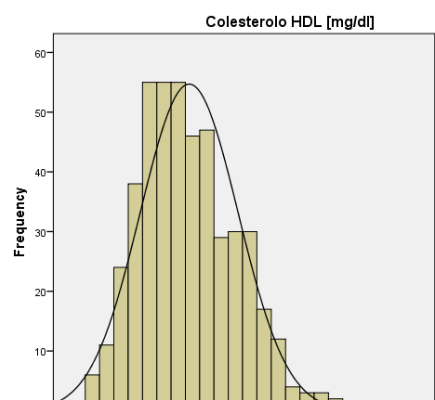


Grafico 3

4. Trigliceridi

I livelli di trigliceridemia sono stati valutati in 498 pazienti su 512. La media dei valori è risultata essere 121,4 mg/dL ($\pm 66,3$), vedere grafico 4. In questo caso, non è presente distribuzione normale.

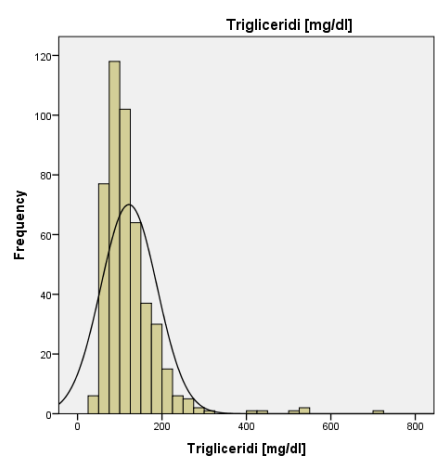


Grafico 4

Valutazione della pressione arteriosa

Pressione sistolica

La pressione sistolica è stata indagata nella totalità della coorte. Il valore medio è di 135 mmHg con deviazione standard di 14,7 (grafico 5) e distribuzione asimmetrica, di tipo non gaussiano.

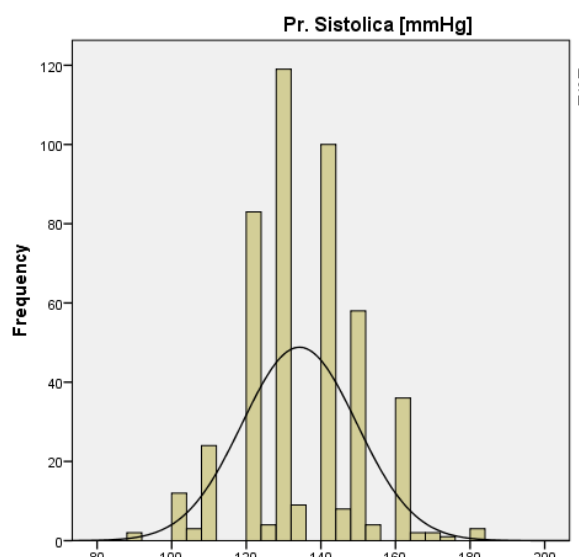


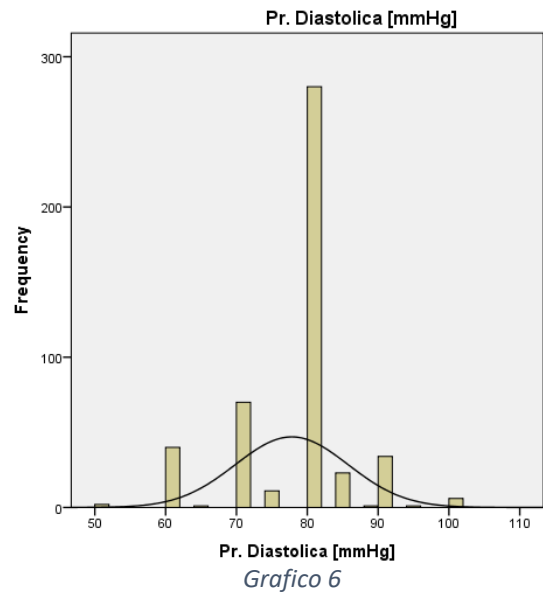
Grafico 5

Pressione diastolica

Tale parametro è stato esaminato in tutti i 512 pazienti. La media è risultata essere di 78 mmHg con una deviazione standard di 7,6 (grafico 6).

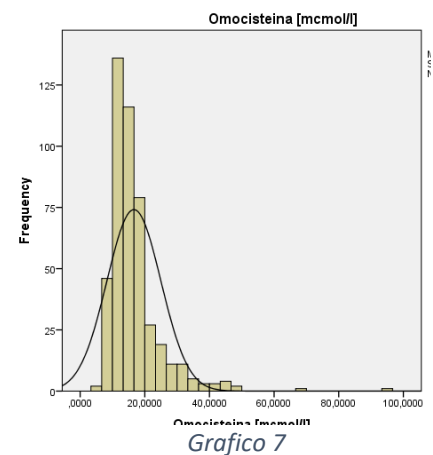
Il valore è stato rilevato nel corso del ricovero in Day Hospital, in regime ambulatoriale.

La distribuzione di valori non si dispone secondo una curva normale.



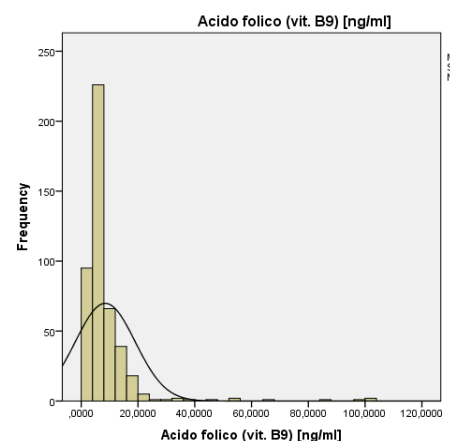
Omocisteinemia

Sono stati valutati i livelli di omocisteinemia in 489 pazienti su 512, con valore medio di 16,58 $\mu\text{Mol/L}$ ($\pm 8,1$), come mostrato nel grafico 7. I valori presentavano una distribuzione normale.



Acido folico (vitamina B9)

Tale valore è stato indagato in 491 pazienti su 512, dove è risultato un valore medio di 5,38 ng/mL con deviazione standard di 10,3 (grafico 8).



Vitamina B12 (cobalamina)

I valori di vitamina B12 sono stati esplorati in 467 pazienti. La media è risultata essere 0,55 ng/mL con deviazione standard di 1,67 (grafico 9).

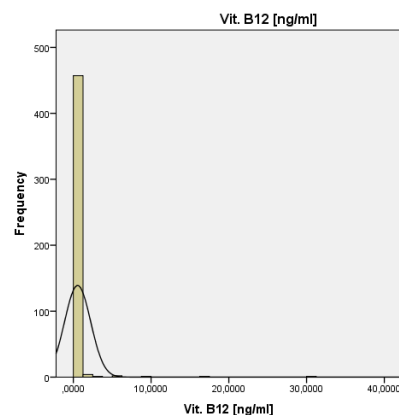


Grafico 9

Abitudine tabagica

I dati circa tale abitudine sono stati rilevati in 502 pazienti su 512. In base alle risposte, i pazienti sono stati inquadrati in tre categorie, con i seguenti risultati:

- Fumatori (9,2%)
- Non fumatori (55,9%)
- Ex fumatori (34,2%)

Consumo di alcool

Data la difficoltà nel quantificare l'entità dell'introito giornaliero, si è preferito dicotomizzare il consumo in consumatori/non consumatori. Tale parametro è stato valutato in 492 pazienti su 512. I risultati sono stati i seguenti:

- Risultano consumatori il 43,8% dei soggetti indagati
- Risultano non consumatori il 56,2% dei soggetti valutati

Patologia diabetica

Glicemia a digiuno

Tale variabile è stata valutata in 508 pazienti su 512, ed è risultato un valore di glicemia medio di 100,31 mg/dL, con deviazione standard di 27,96 mg/dL.

Patologia diabetica in anamnesi remota

Questo parametro è stato indagato in 508 pazienti su 512 della corte, ed è risultato che il 13% presenta un'anamnesi positiva per diabete, mentre l'87% non risultavano diabetici in anamnesi.

Stenosi carotidea e flusso vertebrale

Tramite eco-Doppler è stata fatta una valutazione funzionale e morfologica delle arterie carotidi e vertebrali. I risultati sono stati i seguenti:

- La parete carotidea comune presentava uno spessore medio di 0,84 mm a destra ($\pm 0,2$) e di 1,04 mm a sinistra ($\pm 3,9$)
- La presenza di stenosi, definita solo in presenza di un restringimento $> 20\%$ del diametro vasale, è risultata essere (laddove presente) del 31% a destra ($\pm 12,3$) e del 31% a sinistra ($\pm 12,3$)

E. Presenza dei fattori di rischio per tipo di demenza nella coorte esaminata

Vengono qui ripresi i dati relativi alle diagnosi di demenza effettuate sul totale dei pazienti nel campione esaminato, come erano raffigurate nella *tabella 2*.

1. Malattia di Alzheimer

I pazienti con questa diagnosi sono 174 su 512. In tale gruppo:

- I fumatori risultano essere 21, gli ex fumatori 54 e i non fumatori 96
- I consumatori di alcool sono 55, mentre 77 non ne fanno uso
- 98 individui soffrono di ipertensione, mentre 76 sono normotesi, di questi:
 - 96 pazienti sono in terapia per l'ipertensione arteriosa
 - 2 malati non assumono farmaci anti-ipertensivi
- Lo spessore medio della parete carotidea è di 0,84 mm a destra e 0,85 mm a sinistra
- La media delle stenosi refertate risulta essere del 31,2% a destra e del 30,4% a sinistra
- Il livello medio di colesterolo totale è di 199,1 mg/dL ($\pm 39,9$)
- La media del colesterolo LDL si attesta su 112,3 mg/dL ($\pm 34,8$)
- La media del colesterolo HDL risulta di 64 mg/dL ($\pm 16,8$)
- I diabetici risultano essere 21, mentre 147 sono non diabetici, di questi
 - 21 assumono farmaci per il trattamento del diabete
 - 152 non assumono farmaci
- La glicemia media si attesta su 100,9 mg/dL ($\pm 31,1$)
- I valori medi di omocisteina sono di 17 μ Mol/L ($\pm 8,5$)
- I valori medi di acido folico risultano essere 8,3 ng/mL ($\pm 10,1$)
- I valori medi di vitamina B12 sono 0,6 ng/mL ($\pm 2,4$)

2. Demenza vascolare

I pazienti con tale diagnosi sono 123 su 512. Di questi:

- I fumatori risultano 23, gli ex fumatori 52, i non fumatori 48
- I consumatori di alcool sono 61, mentre 62 non ne fanno uso
- Sono affetti da ipertensione 72 individui, mentre 51 sono normotesi; in questo gruppo
 - 84 sono in terapia per l'ipertensione
 - 39 non assumono anti-ipertensivi
- Lo spessore medio della parete carotidea è 0,86 mm a destra e 0,87 mm a sinistra
- La media delle stenosi refertate risulta essere del 33,8% a destra e del 30,8% a sinistra
- La colesterolemia totale media è di 176,6 mg/dL ($\pm$ 39,6 mg/dL)
- La media del colesterolo LDL è di 97,41 mg/dL ($\pm$ 36,2 mg/dL)
- La media del colesterolo HDL è di 53 mg/dL ($\pm$ 15 mg/dL)
- I diabetici sono 40, i non diabetici 83; di questi
 - 33 pazienti sono in cura per la patologia diabetica
 - 7 pazienti affetti da diabete non sono in cura per tale patologia
- La glicemia media si attesta su 98,8 mg/dL ($\pm$ 23,47 mg/dL)
- I valori medi di omocisteina sono di 16,22 μ Mol/L ($\pm$ 6,93)
- I valori medi di acido folico sono di 12,31 ng/mL ($\pm$ 17,61)
- I valori medi di vitamina B12 sono di 1,1 ng/mL ($\pm$ 2,9)

3. Demenza mista (demenza di Alzheimer e demenza vascolare)

I pazienti con tale diagnosi sono 25 su 512. Di questi:

- I fumatori sono 2, gli ex fumatori 9 e i non fumatori 14
- Fanno uso di alcool 10 soggetti, mentre 12 non ne fanno uso
- Soffrono di ipertensione 21 pazienti, mentre 4 sono normotesi. Di questi
 - 20 sono in terapia antipertensiva
 - 5 non prendono farmaci in tal senso
- I vasculopatici sono 22, di cui
 - 2 presentano alterazioni vasali esclusivamente carotidee
 - 20 hanno almeno 2 distretti vascolari affetti
- Lo spessore medio della parete carotidea è di 0,85 mm a destra e 0,90 mm a sinistra
- La media delle stenosi refertate risulta del 30,8% a destra e del 39,3% a sinistra
- Il livello medio di colesterolo totale è di 182,1 mg/dL ($\pm 41,1$)
- La media del colesterolo LDL si attesta su 100,7 mg/dL ($\pm 33,8$)
- La media del colesterolo HDL si attesta su 56,5 mg/dL ($\pm 15,9$)
- Risultano affetti da diabete 4 pazienti, mentre 21 sono non diabetici. Di questi
 - 3 assumono farmaci anti-diabetici
 - 22 non assumono farmaci in tal senso
- I valori medi di glicemia si attestano su 103,6 mg/dL ($\pm 28,7$)
- I valori medi di omocisteina si attestano su 14,7 $\mu\text{Mol/L}$ ($\pm 3,9$)
- I valori medi di acido folico sono di 10,7 ng/mL ($\pm 17,1$)
- I valori medi di vitamina B12 sono di 0,7 ng/mL ($\pm 1,1$)

4. Demenza con corpi di Lewy

Risultano affetti da tale patologia 26 pazienti. I dati che seguono non sempre coprono l'intero sottogruppo. Di questi:

- I fumatori sono 6, gli ex fumatori 11 ed i non fumatori 9
- Fanno uso di alcool 12 soggetti, mentre 14 non ne fanno uso
- Soffrono di ipertensione 15 individui, mentre 11 sono normotesi. Di questi
 - 14 assumono farmaci per l'ipertensione
 - 12 non prendono farmaci in tal senso
- Lo spessore medio della parete carotidea è del 31,1% a destra e del 34,5% a sinistra
- Il livello medio di colesterolo totale è di 174,75 mg/dL ($\pm 32,34$)
- La media del colesterolo LDL si attesta su 92,51 mg/dL ($\pm 22,73$)
- La media del colesterolo HDL si attesta su 57,38 mg/dL ($\pm 23,73$)
- Risultano affetti da diabete 8 pazienti, mentre 18 sono non diabetici. Di questi
 - 3 sono in cura per la patologia diabetica
 - 13 non assumono farmaci in tal senso
- Il valore medio di glicemia si attesta su 101,38 mg/dL ($\pm 19,3$)
- Il valore medio di omocisteina è di 16,87 $\mu\text{Mol/L}$ ($\pm 14,54$)
- Il valore medio di acido folico è di 8,12 ng/mL ($\pm 4,54$)
- Il valore medio di vitamina B12 è di 0,41 ng/mL ($\pm 0,15$)

5. Demenza frontotemporale

I pazienti con tale diagnosi sono 40, ma i dati che seguono non sempre coprono l'intero sottogruppo. Di questi:

- I fumatori sono 2, gli ex fumatori 12 e i non fumatori 26
- Fanno uso di alcool 12 soggetti, mentre 28 non ne fanno uso
- Soffrono di ipertensione 14 individui, mentre 26 sono normotesi. Di questi
 - 13 pazienti sono in terapia per l'ipertensione
 - 1 paziente iperteso non è in terapia per l'ipertensione
- Lo spessore medio della parete carotidea è di 0,85 mm a destra e 0,86 mm a sinistra
- La media delle stenosi refertate è del 33,9% a destra e del 27,1% a sinistra
- Il livello medio di colesterolo totale è di 198,89 mg/dL ($\pm$ 32,24)
- Il livello medio del colesterolo LDL è di 110,94 mg/dL ($\pm$ 31,02)
- Il livello medio di colesterolo HDL è di 60,08 mg/dL ($\pm$ 17,91)
- I pazienti affetti da diabete sono 3, i non diabetici 37. Di questi
 - 2 sono in terapia per il diabete
 - 1 non assume terapia
- Il valore medio di glicemia si attesta su 92,89 mg/dL ($\pm$ 17,21)
- I valori medi di omocisteina risultano 16,87 μ Mol/L ($\pm$ 14,54)
- I valori medi di acido folico risultano 8,12 ng/mL ($\pm$ 4,54)
- I valori medi di vitamina B12 risultano 0,41 ng/mL ($\pm$ 0,15)

Alla stregua di tali dati, si è deciso di analizzare la correlazione tra certi fattori di rischio presenti nei vari pazienti e la performance in vari domini cognitivi solo per i pazienti con demenza di Alzheimer e demenza vascolare, ricercando poi differenze significative nei due gruppi.

Tale decisione è stata presa in base al fatto che questi due gruppi di pazienti presentavano la maggior numerosità e, quindi, l'analisi dei loro dati avrebbe condotto con maggior probabilità all'ottenimento di dati statisticamente significativi, ovvero estendibili con una buona probabilità dal campione alla popolazione di riferimento che ci interessa indagare.

RISULTATI

Dopo aver confrontato i due gruppi di soggetti con malattia di Alzheimer e demenza vascolare nelle diverse variabili, sono emersi i seguenti risultati statisticamente significativi.

Nel sottogruppo dei pazienti con **demenza di Alzheimer**, le successive variabili correlavano in questo modo con i risultati nei test neuropsicologici:

- **Tabagismo**, i fumatori presentavano:
 - **performance peggiori nel test di Stroop**, con differenze statisticamente significative rispetto ai non fumatori/ex fumatori ($p = 0,047$)
 - **performance peggiori nella denominazione** rispetto alle altre due categorie ($p = 0,002$)
 - **performance peggiori nella fluenza fonemica** ($p = 0,023$)
- **Omocisteinemia**, i soggetti con iperomocisteinemia (definita con valori ematici $> 15 \mu\text{Mol/L}$) hanno manifestato le seguenti performance:
 - **Peggiori nel test della figura B di Rey** o del richiamo differito ($p = 0,027$)
 - **Peggiori nel test di Rey AVLT** ($p = 0,032$), per la valutazione della memoria a lungo termine
 - **Peggiori nel test di denominazione** ($p = 0,010$)

Nel **sottogruppo di pazienti con demenza vascolare**, sono state dimostrate le seguenti associazioni:

- Nei **diabetici**:
 - Lo **span verbale** risulta ridotto ($p = 0,003$)
 - La performance nella **fluenza fonemica** è compromessa ($p = 0,028$)
- Nei soggetti con **iperomocisteinemia** (definita con livelli $> 15 \mu\text{Mol/L}$):
 - Era presente un **peggior rendimento nel test del richiamo differito della figura B di Rey** ($p = 0,005$)
 - Nel test di **Rey AVLT** il **richiamo immediato** è deficitario ($p = 0,025$)
 - La **fluenza verbale semantica** risulta influenzata negativamente ($p = 0,007$)
 - Lo **score della fluenza fonemica** è ridotto ($p = 0,003$)

La significatività delle differenze riscontrate è riassunta nelle tabelle presenti nelle pagine successive. In queste, sono stati valutati i sottogruppi:

- Fumatori con demenza di Alzheimer (tabella 5)
- Soggetti con iperomocisteinemia e demenza di Alzheimer (tabella 6)
- Diabetici con demenza vascolare (tabella 7)
- Soggetti con iperomocisteinemia e demenza vascolare (tabella 8)

Le variazioni statisticamente significative delle performance neuropsicologiche sono evidenziate in grassetto.

SOTTOGRUPPO FUMATORI CON ALZHEIMER	Tipo di test impiegato	Significatività calcolata
	Matrici progressive di Raven	0,819
	Copia della figura B di Rey	0,819
	Copia immediata della figura B di Rey	0,508
	Copia differita della figura B di Rey	0,784
	Prassia ideomotoria destra	0,812
	Prassia ideomotoria sinistra	0,510
	Risultati nello Stroop I	0,475
	Risultati nello Stroop II	0,641
	Differenze nello Stroop	0,350
	Errori nello Stroop I	0,47
	Errori nello Stroop II	0,246
	Autocorrezioni nello Stroop I	0,324
	Autocorrezioni nello Stroop II	0,441
	Test di Luria	0,203
	Richiamo immediato nel test di Rey AVLT	0,982
	Richiamo differito nel test di Rey AVLT	0,468
	Span spaziale	0,908
	Span verbale	0,062
	Denominazione	0,002
	Fluenza verbale semplice	0,525
	Fluenza fonemica	0,253
	Test VOSP shape	0,120
	Test VOSP lettere incomplete	0,574
	Test VOSP silhouette	0,383
	Test VOSP object decision	0,152
	Test VOSP dot counting	0,520
	Test VOSP position discrimination	0,123
	Test VOSP number location	0,319
	Test VOSP cube analysis	0,624

Tabella 5

SOTTOGRUPPO SOGGETTI CON IPEROMOCISTEINEMIA E ALZHEIMER	Tipo di test impiegato	Significatività calcolata
	Matrici progressive di Raven	0,077
	Copia della figura B di Rey	0,568
	Copia immediata della figura B di Rey	0,814
	Copia differita della figura B di Rey	0,027
	Prassia ideomotoria destra	0,667
	Prassia ideomotoria sinistra	0,356
	Risultati nello Stroop I	0,454
	Risultati nello Stroop II	0,209
	Differenze nello Stroop	0,458
	Errori nello Stroop I	0,601
	Errori nello Stroop II	0,525
	Autocorrezioni nello Stroop I	0,010
	Autocorrezioni nello Stroop II	0,342
	Test di Luria	0,273
	Richiamo immediato nel test di Rey AVLT	0,228
	Richiamo differito nel test di Rey AVLT	0,032
	Span spaziale	0,657
	Span verbale	0,899
	Denominazione	0,010
	Fluenza verbale semplice	0,240
	Fluenza fonemica	0,349
	Test VOSP shape	0,186
	Test VOSP lettere incomplete	0,438
	Test VOSP silhouette	0,203
	Test VOSP object decision	0,594
	Test VOSP dot counting	0,786
	Test VOSP position discrimination	0,316
	Test VOSP number location	0,549
	Test VOSP cube analysis	0,078

Tabella 6

SOTTOGRUPPO SOGGETTI CON DIABETE E DEMENZA VASCOLARE	Tipo di test impiegato	Significatività calcolata
	Matrici progressive di Raven	0,308
	Copia della figura B di Rey	0,157
	Copia immediata della figura B di Rey	0,278
	Copia differita della figura B di Rey	0,216
	Prassia ideomotoria destra	0,643
	Prassia ideomotoria sinistra	0,849
	Risultati nello Stroop I	0,818
	Risultati nello Stroop II	0,409
	Differenze nello Stroop	0,324
	Errori nello Stroop I	0,530
	Errori nello Stroop II	0,611
	Autocorrezioni nello Stroop I	1,000
	Autocorrezioni nello Stroop II	0,286
	Test di Luria	0,172
	Richiamo immediato nel test di Rey AVLT	0,178
	Richiamo differito nel test di Rey AVLT	0,494
	Span spaziale	0,447
	Span verbale	0,003
	Denominazione	0,303
	Fluenza verbale semplice	0,102
	Fluenza fonemica	0,028
	Test VOSP shape	0,769
	Test VOSP lettere incomplete	0,933
	Test VOSP silhouette	0,371
	Test VOSP object decision	0,456
	Test VOSP dot counting	0,448
	Test VOSP position discrimination	0,352
	Test VOSP number location	0,909
	Test VOSP cube analysis	0,057

Tabella 7

SOTTOGRUPPO SOGGETTI CON IPEROMOCISTEINEMIA E DEMENZA VASCOLARE	Tipo di test impiegato	Significatività calcolata
	Matrici progressive di Raven	0,833
	Copia della figura B di Rey	0,181
	Copia immediata della figura B di Rey	0,058
	Copia differita della figura B di Rey	0,005
	Prassia ideomotoria destra	1,000
	Prassia ideomotoria sinistra	0,724
	Risultati nello Stroop I	0,669
	Risultati nello Stroop II	0,319
	Differenze nello Stroop	0,227
	Errori nello Stroop I	0,374
	Errori nello Stroop II	0,919
	Autocorrezioni nello Stroop I	1,000
	Autocorrezioni nello Stroop II	0,919
	Test di Luria	0,075
	Richiamo immediato nel test di Rey AVLT	0,025
	Richiamo differito nel test di Rey AVLT	0,069
	Span spaziale	0,148
	Span verbale	0,723
	Denominazione	0,062
	Fluenza verbale semplice	0,007
	Fluenza fonemica	0,003
	Test VOSP shape	0,354
	Test VOSP lettere incomplete	0,864
	Test VOSP silhouette	0,833
	Test VOSP object decision	0,699
	Test VOSP dot counting	0,776
	Test VOSP position discrimination	0,898
	Test VOSP number location	0,279
	Test VOSP cube analysis	0,252

Tabella 8

DISCUSSIONE

Lo studio dei potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di demenza costituisce uno dei capitoli più importanti in ambito di ricerca clinica, poiché l'eventuale correzione del fattore di rischio potrebbe avere conseguenze positive nel ritardare o prevenire lo sviluppo del deterioramento cognitivo. Sebbene sia ben nota la associazione tra fattori di rischio e varie tipologie di demenza, esistono pochi dati inerenti l'impatto dei fattori di rischio in determinati domini cognitivi.

Scopo del presente è quello di valutare la potenziale relazione tra specifici fattori di rischio e le alterazioni cognitive nelle diverse forme di demenza.

È stato quindi elaborato uno studio prospettico in cui una serie di fattori di rischio (diabete, tabagismo, iperomocisteinemia, dislipidemia, consumo di alcool, carenza di vitamina B12, folato, presenza e spessore delle placche carotidee) sono stati studiati in diverse forme di demenza.

In base alla numerosità della popolazione reclutata è stata applicata la statistica inferenziale nei gruppi di soggetti affetti da Malattia di Alzheimer e demenza vascolare.

I dati ottenuti hanno dimostrato la presenza di una specifica relazione tra la presenza di certi fattori di rischio nei sottogruppi demenza di Alzheimer e demenza vascolare e il deterioramento di specifiche funzioni cognitive.

In particolare, nella demenza di Alzheimer l'abitudine tabagica correlava con peggiori performance nel test di Stroop I. Tale riscontro suggerisce un'associazione tra tabagismo e attenzione selettiva nei soggetti con Alzheimer.

I fumatori con AD presentavano anche una ridotta performance nei test di denominazione e in quelli di fluenza fonemica, suggerendo una maggiore compromissione del linguaggio in questa categoria. Tali alterazioni cognitive sono state descritte anche in fumatori senza demenza di Alzheimer (Sabia, Marmot et al. 2008).

Nei soggetti con demenza vascolare la presenza di diabete correlava con una riduzione della memoria a breve termine (valutata con il digit span) e del linguaggio (inteso come performance nel test di fluenza fonemica). Tali risultati sono coerenti con quelli di Knopman et al (Knopman, Boland et al. 2001) e di Ryan et al (Ryan, van Duinkerken et al. 2016).

È difficile attribuire il correlato anatomico di tali alterazioni cognitive, dato che il coinvolgimento cerebrale in corso di diabete è molto eterogeneo e complesso e comprende atrofia cerebrale, iperintensità della sostanza bianca, lacune, accentuazione degli spazi microvascolari, microemorragie e microinfarti in diverse sedi anatomiche (Wardlaw, Smith et al. 2013, Biessels and Reijmer 2014, Qiu, Sigurdsson et al. 2014).

Un altro fattore di rischio che conduceva a deterioramento in specifiche funzioni cognitive nei soggetti con AD era l'iperomocisteinemia. Coloro che presentavano livelli di omocisteinemia superiori a 15 $\mu\text{Mol/L}$ andavano incontro ad un maggior deterioramento della memoria a lungo termine e del linguaggio (peggiori performance nei test di denominazione).

Anche nel sottogruppo degli individui con demenza vascolare l'iperomocisteinemia conduceva ad un peggior rendimento nei test di memoria a lungo termine e a breve termine (valutata con il test di Rey AVLT e con la figura B di Rey) e in quelli di valutazione della memoria semantica (intesa come performance nei test di fluenza verbale semantica) e del linguaggio (valutato tramite le prove di fluenza fonemica).

La relazione tra iperomocisteinemia e deficit della memoria a breve e lungo termine è coerente con quanto descritto da studi neuropsicologici (Wyse, Sanches et al. 2020) e di neuroimaging (Kovalska, Hnilicova et al. 2019) nei ratti.

I nostri risultati coincidono con quelli di Douaud et al (Douaud, Refsum et al. 2013), in cui è stato dimostrato come elevati livelli di iperomocisteinemia ($> 11 \mu\text{Mol/L}$) correlavano con una peggior funzione cerebrale globale, un maggior declino della fluenza categoriale e della memoria dichiarativa.

I correlati neuroanatomici di tali deficit erano una maggiore atrofia della sostanza bianca e grigia a livello ippocampale, paraippocampale, del giro fusiforme, del giro linguale, del precuneo e del cervelletto.

L'atrofia dei lobi temporali mediali è stata riportata anche da Hooshmand et al (Hooshmand, Polvikoski et al. 2013) e Clarke et al (Clarke, Smith et al. 1998). Ciò suggerisce che questa sia la base neuroanatomica di tali alterazioni cognitive. Rafforziamo quindi la nozione del fatto che l'iperomocistemia, quando presente e superiore ai valori normali, vada trattata con intento sia preventivo (evitare il peggioramento della funzione cerebrale) che terapeutico (migliorare la funzione cerebrale).

I limiti di questo studio potrebbero essere la scarsa numerosità dei sottogruppi e la durata del follow-up, che potrebbe essere aumentata per descrivere ulteriori relazioni che si palesano solamente nel lungo termine.

L'elemento di maggior valore del presente lavoro riguarda l'associazione tra livelli di omocisteina ed alterazione in alcuni domini cognitivi tra cui il linguaggio.

Questo apre a delle ulteriori possibilità di studio e accentua l'importanza del riconoscimento e trattamento dell'iperomocistemia nella pratica clinica, una problematica sottovalutata e sottodiagnosticata. Il nostro studio conferma anche come sia necessario il trattamento della patologia diabetica e il contrasto delle abitudini tabagiche dei pazienti, educandoli riguardo gli effetti neurocognitivi di tali fattori di rischio.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che vadano ad indagare l'influenza di questi e altri fattori di rischio anche in diversi tipi di demenza (oltre a quella vascolare e a quella di Alzheimer) o a confermare i risultati qui ottenuti e magari ampliarli descrivendo ulteriori correlazioni tra certe comorbidità e la performance nei test neuropsicologici.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la mia relatrice, la Prof.ssa Simona Luzzi, per l'aiuto, la gentilezza e la disponibilità dimostrati durante la compilazione di questa tesi.

Ringrazio il mio ex-corelatore, Andrea Plutino, per avermi accolto e seguito durante i primissimi passi della compilazione di questa tesi.

Ringrazio mia nonna per il suo costante sacrificio, la forte determinazione, la cultura del lavoro e l'esempio di amore dimostrato attraverso i fatti.

Ringrazio mio padre per il sostegno psicologico, per avermi sempre garantito libertà di scelta e per la continuità di affetto dimostrato.

Ringrazio mia madre per la sensibilità e la bontà di cui porto ancora oggi memoria e applicazione.

Ringrazio la mia ragazza, Nairus Aboud, per aver condiviso questo percorso e per accettarmi come sono e spronarmi nel cammino della vita. L'aver percorso questo sentiero accademico con lei mi fa sentire molto fortunato.

Ringrazio i miei amici più stretti, contabili sul palmo di una mano, per rafforzare tale sensazione di fortuna e per i dialoghi significativi molto apprezzati in cui di solito ci immergiamo.

Ringrazio tutti i miei amici, dai più stretti ai meno, per accettarmi, sostenermi, per lo scambio di opinioni o i piccoli gesti di gentilezza quotidiana di cui ognuno di loro si è reso protagonista.

Ringrazio i miei zii per i loro consigli e la loro presenza nel momento del bisogno.

Ringrazio i miei grandi idoli del passato (Domingo Gomez, Rita Levi Montalcini, Einstein, Andrew Huxley, Eric Kandel) e del presente (Mandelli, Tononi, Draghi) che mi hanno incentivato a studiare ed impegnarmi per la società, facendomi render conto di come non poteva esistere scelta più faticosa, ma, allo stesso tempo, significativa.

BIBLIOGRAFIA

"<Dementia_thematicbrief_WHO2015.pdf>."

(2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.

Aarsland, D., A. Rongve, S. P. Nore, R. Skogseth, S. Skulstad, U. Ehrt, D. Hoprekstad and C. Ballard (2008). "Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria." Dement Geriatr Cogn Disord **26**(5): 445-452.

Abner, E. L., P. T. Nelson, R. J. Kryscio, F. A. Schmitt, D. W. Fardo, R. L. Woltjer, N. J. Cairns, L. Yu, H. H. Dodge, C. Xiong, K. Masaki, S. L. Tyas, D. A. Bennett, J. A. Schneider and Z. Arvanitakis (2016). "Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology." Alzheimers Dement **12**(8): 882-889.

Aisen, P. S., L. S. Schneider, M. Sano, R. Diaz-Arrastia, C. H. van Dyck, M. F. Weiner, T. Bottiglieri, S. Jin, K. T. Stokes, R. G. Thomas and L. J. Thal (2008). "High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial." Jama **300**(15): 1774-1783.

Allen, K. V., B. M. Frier and M. W. Strachan (2004). "The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations." Eur J Pharmacol **490**(1-3): 169-175.

Alosco, M. L., A. M. Brickman, M. B. Spitznagel, S. L. Garcia, A. Narkhede, E. Y. Griffith, N. Raz, R. Cohen, L. H. Sweet, L. H. Colbert, R. Josephson, J. Hughes, J. Rosneck and J. Gunstad (2013). "Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure." Congest Heart Fail **19**(4): E29-34.

Alvarez, X. A., R. Cacabelos, M. Laredo, V. Couceiro, C. Sampedro, M. Varela, L. Corzo, L. Fernandez-Novoa, M. Vargas, M. Aleixandre, C. Linares, E. Granizo, D. Muresanu and H. Moessler (2006). "A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease." Eur J Neurol **13**(1): 43-54.

Alvarez, X. A., R. Cacabelos, C. Sampedro, M. Aleixandre, C. Linares, E. Granizo, E. Doppler and H. Moessler (2011). "Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin." Eur J Neurol **18**(1): 59-68.

Alzheimer, A. (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie **4**(1): 356-385.

Anea, C. B., M. Zhang, D. W. Stepp, G. B. Simkins, G. Reed, D. J. Fulton and R. D. Rudic (2009). "Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock." Circulation **119**(11): 1510-1517.

Angevaren, M., G. Aufdemkampe, H. J. Verhaar, A. Aleman and L. Vanhees (2008). "Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment." Cochrane Database Syst Rev(3): CD005381.

Arlt, S. (2013). "Non-Alzheimer's disease-related memory impairment and dementia." Dialogues in clinical neuroscience **15**(4): 465-473.

Arvanitakis, Z., J. A. Schneider, R. S. Wilson, Y. Li, S. E. Arnold, Z. Wang and D. A. Bennett (2006). "Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons." Neurology **67**(11): 1960-1965.

Ball, J., M. J. Carrington and S. Stewart (2013). "Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management?" Heart **99**(8): 542-547.

Ball, K., D. B. Berch, K. F. Helmers, J. B. Jobe, M. D. Leveck, M. Marsiske, J. N. Morris, G. W. Rebok, D. M. Smith, S. L. Tennstedt, F. W. Unverzagt, S. L. Willis, I. Advanced Cognitive Training for and G. Vital Elderly Study (2002). "Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial." JAMA **288**(18): 2271-2281.

Barnes, D. E., T. J. Haight, K. M. Mehta, M. C. Carlson, L. H. Kuller and I. B. Tager (2010). "Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study." American journal of epidemiology **171**(3): 292-302.

Barnes, D. E. and K. Yaffe (2011). "The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence." Lancet Neurol **10**(9): 819-828.

Barnes, J. and L. Boubert (2011). "Visual memory errors in Parkinson's disease patient with visual hallucinations." Int J Neurosci **121**(3): 159-164.

Bass, J. and J. S. Takahashi (2010). "Circadian integration of metabolism and energetics." Science **330**(6009): 1349-1354.

Bean, J. (2011). Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey AVLT. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. J. S. Kreutzer, J. DeLuca and B. Caplan. New York, NY, Springer New York: 2174-2175.

Benisty, S., A. A. Gouw, R. Porcher, S. Madureira, K. Hernandez, A. Poggesi, W. M. van der Flier, E. C. Van Straaten, A. Verdelho, J. Ferro, L. Pantoni, D. Inzitari, F. Barkhof, F. Fazekas and H. Chabriat (2009). "Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(5): 478-483.

Berg, D., R. B. Postuma, B. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C. G. Goetz, G. M. Halliday, J. Hardy, A. E. Lang, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C. W. Olanow, W. Poewe, M. Stern and G. Deuschl (2014). "Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease." Mov Disord **29**(4): 454-462.

Biessels, G. J. and F. Despa (2018). "Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications." Nature reviews. Endocrinology **14**(10): 591-604.

Biessels, G. J. and Y. D. Reijmer (2014). "Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI?" Diabetes **63**(7): 2244-2252.

Biggelaar, L. J. C. J. d., S. J. P. M. Eussen, S. J. S. Sep, A. Mari, E. Ferrannini, M. C. J. M. v. Dongen, K. F. M. Denissen, N. E. G. Wijckmans, M. T. Schram, C. J. v. d. Kallen, A. Koster, N. Schaper, R. M. A. Henry, C. D. A. Stehouwer and P. C. Dagnelie (2017) "Associations of Dietary Glucose, Fructose, and Sucrose with β -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Type 2 Diabetes in the Maastricht Study." Nutrients **9** DOI: 10.3390/nu9040380.

Bilousova, T., C. Elias, E. Miyoshi, M. P. Alam, C. Zhu, J. Campagna, K. Vadivel, B. Jagodzinska, K. H. Gyls and V. John (2018). "Suppression of tau propagation using an inhibitor that targets the DK-switch of nSMase2." Biochem Biophys Res Commun **499**(4): 751-757.

Blackwell, T., K. Yaffe, S. Ancoli-Israel, S. Redline, K. E. Ensrud, M. L. Stefanick, A. Laffan and K. L. Stone (2011). "Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study." Sleep **34**(10): 1347-1356.

Boot, B. P., C. F. Orr, J. E. Ahlskog, T. J. Ferman, R. Roberts, V. S. Pankratz, D. W. Dickson, J. Parisi, J. A. Aakre, Y. E. Geda, D. S. Knopman, R. C. Petersen and B. F. Boeve (2013). "Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study." Neurology **81**(9): 833-840.

Brady, C. C., J. J. Vannest, L. M. Dolan, D. S. Kadis, G. R. Lee, S. K. Holland, J. C. Khoury and A. S. Shah (2017). "Obese adolescents with type 2 diabetes perform worse than controls on cognitive and behavioral assessments." Pediatr Diabetes **18**(4): 297-303.

Buter, T. C., A. van den Hout, F. E. Matthews, J. P. Larsen, C. Brayne and D. Aarsland (2008). "Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study." Neurology **70**(13): 1017-1022.

Chang, F., H. Z. Li, S. Y. Zhang, C. Chen, C. Liu, H. Y. Fan, Y. Xing, Q. T. Zahng and W. X. Cai (2020). "Working Memory of Patients with Mild Cognitive Impairment due to Brain Trauma Based on fNIRS." Fa Yi Xue Za Zhi **36**(1): 52-60.

Chen, L. Y., S. K. Agarwal, F. L. Norby, R. F. Gottesman, L. R. Loehr, E. Z. Soliman, T. H. Mosley, A. R. Folsom, J. Coresh and A. Alonso (2016). "Persistent but not Paroxysmal Atrial Fibrillation Is Independently Associated With Lower Cognitive Function: ARIC Study." J Am Coll Cardiol **67**(11): 1379-1380.

Chen, L. Y., F. L. Lopez, R. F. Gottesman, R. R. Huxley, S. K. Agarwal, L. Loehr, T. Mosley and A. Alonso (2014). "Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study." Stroke **45**(9): 2568-2574.

Clarke, R., A. D. Smith, K. A. Jobst, H. Refsum, L. Sutton and P. M. Ueland (1998). "Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease." Arch Neurol **55**(11): 1449-1455.

Cordonnier, C. and W. M. van der Flier (2011). "Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player?" Brain **134**(2): 335-344.

Corrada, M. M., J. A. Sonnen, R. C. Kim and C. H. Kawas (2016). "Microinfarcts are common and strongly related to dementia in the oldest-old: The 90+ study." Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association **12**(8): 900-908.

Corsi, P. (1972). "Human memory and the medial temporal region of the brain [PhD thesis]." Montreal: McGill University, Montreal.

Crane, P. K., R. Walker and E. B. Larson (2013). "Glucose levels and risk of dementia." N Engl J Med **369**(19): 1863-1864.

Crous-Bou, M., C. Minguillon, N. Gramunt and J. L. Molinuevo (2017). "Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention." Alzheimers Res Ther **9**(1): 71.

Cunnane, S. C., A. Courchesne-Loyer, V. St-Pierre, C. Vandenberghe, T. Pierotti, M. Fortier, E. Croteau and C.-A. Castellano (2016). "Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease." Annals of the New York Academy of Sciences **1367**(1): 12-20.

Daroff, R. B. and W. G. Bradley (2016). Bradley's neurology in clinical practice. Philadelphia, Pa., Elsevier/Saunders.

Dayon, L., S. P. Guiraud, J. Corthésy, L. Da Silva, E. Migliavacca, D. Tautvydaitė, A. Oikonomidi, B. Moullet, H. Henry, S. Métairon, J. Marquis, P. Descombes, S. Collino, F.-P. J. Martin, I. Montoliu, M. Kussmann, J. Wojcik, G. L. Bowman and J. Popp (2017). "One-carbon metabolism, cognitive impairment and CSF measures of Alzheimer pathology: homocysteine and beyond." Alzheimer's research & therapy **9**(1): 43-43.

de Bruijn, R. F., M. J. Bos, M. L. Portegies, A. Hofman, O. H. Franco, P. J. Koudstaal and M. A. Ikram (2015). "The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study." BMC Med **13**: 132.

De Renzi, E., F. Motti and P. Nichelli (1980). "Imitating gestures. A quantitative approach to ideomotor apraxia." Arch Neurol **37**(1): 6-10.

De Reuck, J. L. (2012). "Histopathological stainings and definitions of vascular disruptions in the elderly brain." Experimental Gerontology **47**(11): 834-837.

Dichgans, M. and D. Leys (2017). "Vascular Cognitive Impairment." Circulation Research **120**(3): 573-591.

Dos Santos Matioli, M. N. P., C. K. Suemoto, R. D. Rodriguez, D. S. Farias, M. M. da Silva, R. E. P. Leite, R. E. L. Ferretti-Rebustini, J. M. Farfel, C. A. Pasqualucci, W. Jacob Filho, Z. Arvanitakis, M. S. Naslavsky, M. Zatz, L. T. Grinberg and R. Nitrini (2017). "Diabetes is Not Associated with Alzheimer's Disease Neuropathology." J Alzheimers Dis **60**(3): 1035-1043.

Douaud, G., H. Refsum, C. A. de Jager, R. Jacoby, T. E. Nichols, S. M. Smith and A. D. Smith (2013). "Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **110**(23): 9523-9528.

Dublin, S., M. L. Anderson, S. J. Haneuse, S. R. Heckbert, P. K. Crane, J. C. S. Breitner, W. McCormick, J. D. Bowen, L. Teri, S. M. McCurry and E. B. Larson (2011). "Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study." Journal of the American Geriatrics Society **59**(8): 1369-1375.

Durga, J., M. P. van Boxtel, E. G. Schouten, F. J. Kok, J. Jolles, M. B. Katan and P. Verhoef (2007). "Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial." Lancet **369**(9557): 208-216.

Durmer, J. S. and D. F. Dinges (2005). "Neurocognitive consequences of sleep deprivation." Semin Neurol **25**(1): 117-129.

Duron, E. and O. Hanon (2008). "Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia." Vascular health and risk management **4**(2): 363-381.

Edwards, G., 3rd, I. Moreno-Gonzalez and C. Soto (2017). "Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury." Biochem Biophys Res Commun **483**(4): 1137-1142.

Elder, G. A., M. E. Ehrlich and S. Gandy (2019). "Relationship of traumatic brain injury to chronic mental health problems and dementia in military veterans." Neurosci Lett **707**: 134294.

Emdin, C. A., P. M. Rothwell, G. Salimi-Khorshidi, A. Kiran, N. Conrad, T. Callender, Z. Mehta, S. T. Pendlebury, S. G. Anderson, H. Mohseni, M. Woodward and K. Rahimi (2016). "Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke." Stroke **47**(6): 1429-1435.

Eslinger, P. J. and A. R. Damasio (1986). "Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior." J Neurosci **6**(10): 3006-3009.

Farris, W., S. Mansourian, Y. Chang, L. Lindsley, E. A. Eckman, M. P. Frosch, C. B. Eckman, R. E. Tanzi, D. J. Selkoe and S. Guenette (2003). "Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(7): 4162-4167.

Faubel, R., E. Lopez-Garcia, P. Guallar-Castillon, A. Graciani, J. R. Banegas and F. Rodriguez-Artalejo (2009). "Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain." J Sleep Res **18**(4): 427-435.

Feldman, H. H. and M. Woodward (2005). "The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease." Neurology **65**(6 suppl 3): S10-S17.

Fereshtehnejad, S.-M., S. Damangir, P. Cermakova, D. Aarsland, M. Eriksdotter and D. Religa (2014). "Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study

between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry." Alzheimer's Research & Therapy **6**(5): 65.

Forette, F., M. L. Seux, J. A. Staessen, L. Thijs, W. H. Birkenhager, M. R. Babarskiene, S. Babeanu, A. Bossini, B. Gil-Extremiera, X. Girerd, T. Laks, E. Lilov, V. Moisseiev, J. Tuomilehto, H. Vanhanen, J. Webster, Y. Yodfat and R. Fagard (1998). "Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial." Lancet **352**(9137): 1347-1351.

Fratiglioni, L., S. Paillard-Borg and B. Winblad (2004). "An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia." Lancet Neurol **3**(6): 343-353.

Geda, Y. E., R. O. Roberts, D. S. Knopman, T. J. Christianson, V. S. Pankratz, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, E. G. Tangalos, R. C. Petersen and W. A. Rocca (2010). "Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study." Arch Neurol **67**(1): 80-86.

Gelber, R. P., G. W. Ross, H. Petrovitch, K. H. Masaki, L. J. Launer and L. R. White (2013). "Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study." Neurology **81**(10): 888-895.

Geut, H., D. H. Hepp, E. Foncke, H. W. Berendse, J. M. Rozemuller, I. Huitinga and W. D. J. van de Berg (2020). "Neuropathological correlates of parkinsonian disorders in a large Dutch autopsy series." Acta Neuropathol Commun **8**(1): 39.

Golimstok, A. (2014). "Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study." Neurology **82**(15): 1384-1385.

Gorelick, P. B., A. Scuteri, S. E. Black, C. Decarli, S. M. Greenberg, C. Iadecola, L. J. Launer, S. Laurent, O. L. Lopez, D. Nyenhuis, R. C. Petersen, J. A. Schneider, C. Tzourio, D. K. Arnett, D. A. Bennett, H. C. Chui, R. T. Higashida, R. Lindquist, P. M. Nilsson, G. C. Roman, F. W. Sellke and S. Seshadri (2011). "Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association." Stroke **42**(9): 2672-2713.

Gorno-Tempini, M. L., A. E. Hillis, S. Weintraub, A. Kertesz, M. Mendez, S. F. Cappa, J. M. Ogar, J. D. Rohrer, S. Black, B. F. Boeve, F. Manes, N. F. Dronkers, R. Vandenberghe, K. Rascovsky, K. Patterson, B. L. Miller, D. S. Knopman, J. R. Hodges, M. M. Mesulam and M. Grossman (2011). "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology **76**(11): 1006-1014.

Gottesman, R. F., A. L. Schneider, Y. Zhou, J. Coresh, E. Green, N. Gupta, D. S. Knopman, A. Mintz, A. Rahmim, A. R. Sharrett, L. E. Wagenknecht, D. F. Wong and T. H. Mosley (2017). "Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition." Jama **317**(14): 1443-1450.

Grasset, L., M. M. Glymour, K. Yaffe, S. L. Swift, K. Z. Gianattasio, M. C. Power and A. Zeki Al Hazzouri (2020). "Association of traumatic brain injury with dementia and memory decline in older adults in the United States." Alzheimers Dement.

Greenberg, S. M., M. W. Vernooij, C. Cordonnier, A. Viswanathan, R. Al-Shahi Salman, S. Warach, L. J. Launer, M. A. Van Buchem and M. M. Breteler (2009). "Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation." Lancet Neurol **8**(2): 165-174.

Greene, J. D., J. R. Hodges and A. D. Baddeley (1995). "Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type." Neuropsychologia **33**(12): 1647-1670.

Grinberg, L. T. and D. R. Thal (2010). "Vascular pathology in the aged human brain." Acta Neuropathol **119**(3): 277-290.

Gudala, K., D. Bansal, F. Schifano and A. Bhansali (2013). "Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies." J Diabetes Investig **4**(6): 640-650.

Gugliucci, A., R. H. Lustig, R. Caccavello, A. Erkin-Cakmak, S. M. Noworolski, V. W. Tai, M. J. Wen, K. Mulligan and J. M. Schwarz (2016). "Short-term isocaloric fructose restriction lowers apoC-III levels and yields less atherogenic lipoprotein profiles in children with obesity and metabolic syndrome." Atherosclerosis **253**: 171-177.

Gustavsson, A. M., D. van Westen, E. Stomrud, G. Engstrom, K. Nagga and O. Hansson (2020). "Midlife Atherosclerosis and Development of Alzheimer or Vascular Dementia." Ann Neurol **87**(1): 52-62.

Hachinski, V., C. Iadecola, R. C. Petersen, M. M. Breteler, D. L. Nyenhuis, S. E. Black, W. J. Powers, C. DeCarli, J. G. Merino, R. N. Kalara, H. V. Vinters, D. M. Holtzman, G. A. Rosenberg, A. Wallin, M. Dichgans, J. R. Marler and G. G. Leblanc (2006). "National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards." Stroke **37**(9): 2220-2241.

Hainsworth, A. H., N. E. Yeo, E. M. Weekman and D. M. Wilcock (2016). "Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID)." Biochimica et biophysica acta **1862**(5): 1008-1017.

Hanagasi, H. A., Z. Tufekcioglu and M. Emre (2017). "Dementia in Parkinson's disease." J Neurol Sci **374**: 26-31.

Hanon, O., F. Latour, M. L. Seux, H. Lenoir, F. Forette and A. S. Rigaud (2005). "Evolution of blood pressure in patients with Alzheimer's disease: a one year survey of a French Cohort (REAL.FR)." J Nutr Health Aging **9**(2): 106-111.

Hardman, R. J., G. Kennedy, H. Macpherson, A. B. Scholey and A. Pipingas (2016). "Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials." Front Nutr **3**: 22.

Haroon, N. N., P. C. Austin, B. R. Shah, J. Wu, S. S. Gill and G. L. Booth (2015). "Risk of dementia in seniors with newly diagnosed diabetes: a population-based study." Diabetes Care **38**(10): 1868-1875.

Heath, C. A., S. W. Mercer and B. Guthrie (2015). "Vascular comorbidities in younger people with dementia: a cross-sectional population-based study of 616 245 middle-aged people in Scotland." J Neurol Neurosurg Psychiatry **86**(9): 959-964.

Henderson, S. T., J. L. Vogel, L. J. Barr, F. Garvin, J. J. Jones and L. C. Costantini (2009). "Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial." Nutrition & Metabolism **6**(1): 31.

Henry, M. L. and M. L. Gorno-Tempini (2010). "The logopenic variant of primary progressive aphasia." Current opinion in neurology **23**(6): 633-637.

Hodges, J. R. and K. Patterson (1995). "Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications." Neuropsychologia **33**(4): 441-459.

Hooshmand, B., T. Polvikoski, M. Kivipelto, M. Tanskanen, L. Myllykangas, T. Erkinjuntti, M. Mäkelä, M. Oinas, A. Paetau, P. Scheltens, E. C. W. van Straaten, R. Sulkava and A. Solomon (2013). "Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study." Brain : a journal of neurology **136**(Pt 9): 2707-2716.

Howitt, D., D. Cramer, M. Benassi, G. Rossi and R. Bolzani (2014). Introduzione alla statistica per psicologia. Milano; Torino, Pearson.

Iadecola, C. (2013). "The Pathobiology of Vascular Dementia." Neuron **80**(4): 844-866.

Ihara, M. (2016). "[Post Stroke Dementia]." Brain Nerve **68**(7): 743-751.

Jacobs, V., S. C. Woller, S. Stevens, H. T. May, T. L. Bair, J. L. Anderson, B. G. Crandall, J. D. Day, K. Johanning, Y. Long, C. Mallender, J. L. Olson, J. S. Osborn, J. P. Weiss and T. J. Bunch (2014). "Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia." Heart Rhythm **11**(12): 2206-2213.

Jacobs, V., S. C. Woller, S. M. Stevens, H. T. May, T. L. Bair, B. G. Crandall, M. Cutler, J. D. Day, J. P. Weiss, J. S. Osborn, C. Mallender, J. L. Anderson and T. J. Bunch (2015). "Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent Is Associated With Long-Term Risk of Dementia." J Cardiovasc Electrophysiol **26**(11): 1180-1186.

Jacova, C., L. A. Pearce, R. Costello, L. A. McClure, S. L. Holliday, R. G. Hart and O. R. Benavente (2012). "Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial." Ann Neurol **72**(3): 351-362.

Jeerakathil, T., P. A. Wolf, A. Beiser, J. Massaro, S. Seshadri, R. B. D'Agostino and C. DeCarli (2004). "Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study." Stroke **35**(8): 1857-1861.

Jellinger, K. A. (2013). "Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment—a critical update." Frontiers in aging neuroscience **5**: 17.

Jellinger, K. A. (2018). "Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies." J Neural Transm (Vienna) **125**(4): 615-650.

Jernerren, F., A. K. Elshorbagy, A. Oulhaj, S. M. Smith, H. Refsum and A. D. Smith (2015). "Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial." Am J Clin Nutr **102**(1): 215-221.

Jokinen, H., A. A. Gouw, S. Madureira, R. Ylikoski, E. C. van Straaten, W. M. van der Flier, F. Barkhof, P. Scheltens, F. Fazekas, R. Schmidt, A. Verdelho, J. M. Ferro, L. Pantoni, D. Inzitari and T. Erkinjuntti (2011). "Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study." Neurology **76**(22): 1872-1878.

Ju, Y.-E. S., B. P. Lucey and D. M. Holtzman (2014). "Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship." Nature reviews. Neurology **10**(2): 115-119.

Ju, Y. E., J. S. McLeland, C. D. Toedebusch, C. Xiong, A. M. Fagan, S. P. Duntley, J. C. Morris and D. M. Holtzman (2013). "Sleep quality and preclinical Alzheimer disease." JAMA Neurol **70**(5): 587-593.

Kalantarian, S., T. A. Stern, M. Mansour and J. N. Ruskin (2013). "Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis." Ann Intern Med **158**(5 Pt 1): 338-346.

Kang, J. H., N. Cook, J. Manson, J. E. Buring, C. M. Albert and F. Grodstein (2008). "A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease." Am J Clin Nutr **88**(6): 1602-1610.

Kashiwaya, Y., T. Takeshima, N. Mori, K. Nakashima, K. Clarke and R. L. Veech (2000). " β -Hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease." Proceedings of the National Academy of Sciences **97**(10): 5440-5444.

Kfoury, N., B. B. Holmes, H. Jiang, D. M. Holtzman and M. I. Diamond (2012). "Trans-cellular propagation of Tau aggregation by fibrillar species." J Biol Chem **287**(23): 19440-19451.

Killin, L. O., J. M. Starr, I. J. Shiue and T. C. Russ (2016). "Environmental risk factors for dementia: a systematic review." BMC Geriatr **16**(1): 175.

Kivipelto, M., E. L. Helkala, T. Hanninen, M. P. Laakso, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto and A. Nissinen (2001). "Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study." Neurology **56**(12): 1683-1689.

Knecht, S., C. Oelschlager, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, W. Heindel, G. Breithardt, K. Berger, E. B. Ringelstein, P. Kirchhof and H. Wersching (2008). "Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy." Eur Heart J **29**(17): 2125-2132.

Knopman, D., L. L. Boland, T. Mosley, G. Howard, D. Liao, M. Szklo, P. McGovern and A. R. Folsom (2001). "Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults." Neurology **56**(1): 42-48.

Knowler, W. C., E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R. F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker and D. M. Nathan (2002). "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." N Engl J Med **346**(6): 393-403.

Kondratov, R. V. and M. P. Antoch (2007). "The clock proteins, aging, and tumorigenesis." Cold Spring Harb Symp Quant Biol **72**: 477-482.

Kovalska, M., P. Hnilicova, D. Kalenska, B. Tothova, M. Adamkov and J. Lehotsky (2019). "Effect of Methionine Diet on Metabolic and Histopathological Changes of Rat Hippocampus." Int J Mol Sci **20**(24).

Kwon, H. M., B. J. Kim, S. H. Lee, S. H. Choi, B. H. Oh and B. W. Yoon (2006). "Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people." Stroke **37**(2): 466-470.

Langballe, E. M., H. Ask, J. Holmen, E. Stordal, I. Saltvedt, G. Selbæk, A. Fikseunet, S. Bergh, P. Nafstad and K. Tambs (2015). "Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: the HUNT study, Norway." European journal of epidemiology **30**(9): 1049-1056.

Launer, L. J., T. M. Hughes and L. R. White (2011). "Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: the Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study." Annals of neurology **70**(5): 774-780.

Launer, L. J., M. E. Miller, J. D. Williamson, R. M. Lazar, H. C. Gerstein, A. M. Murray, M. Sullivan, K. R. Horowitz, J. Ding, S. Marcovina, L. C. Lovato, J. Lovato, K. L. Margolis, P. O'Connor, E. W. Lipkin, J. Hirsch, L. Coker, J. Maldjian, J. L. Sunshine, C. Truwit, C. Davatzikos, R. N. Bryan and A. M. investigators (2011). "Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy." The Lancet. Neurology **10**(11): 969-977.

Lautenschlager, N. T., K. L. Cox, L. Flicker, J. K. Foster, F. M. van Bockxmeer, J. Xiao, K. R. Greenop and O. P. Almeida (2008). "Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial." Jama **300**(9): 1027-1037.

Levi, B. and M. J. Werman (1998). "Long-Term Fructose Consumption Accelerates Glycation and Several Age-Related Variables in Male Rats." The Journal of Nutrition **128**(9): 1442-1449.

Liao, J.-N., T.-F. Chao, C.-J. Liu, K.-L. Wang, S.-J. Chen, T.-C. Tuan, Y.-J. Lin, S.-L. Chang, L.-W. Lo and Y.-F. Hu (2015). "Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study." International journal of cardiology **199**: 25-30.

Lim, A. S., L. Yu, M. Kowgier, J. A. Schneider, A. S. Buchman and D. A. Bennett (2013). "Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep." JAMA Neurol **70**(12): 1544-1551.

Lim, A. S. P., M. Kowgier, L. Yu, A. S. Buchman and D. A. Bennett (2013). "Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons." Sleep **36**(7): 1027-1032.

Lindsay, J., D. Laurin, R. Verreault, R. Hebert, B. Helliwell, G. B. Hill and I. McDowell (2002). "Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging." Am J Epidemiol **156**(5): 445-453.

Longstreth, W. T., Jr., J. A. Sonnen, T. D. Koepsell, W. A. Kukull, E. B. Larson and T. J. Montine (2009). "Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases." Alzheimer Dis Assoc Disord **23**(3): 291-294.

Luchsinger, J. A., C. Reitz, B. Patel, M. X. Tang, J. J. Manly and R. Mayeux (2007). "Relation of diabetes to mild cognitive impairment." Arch Neurol **64**(4): 570-575.

Lustig, R. H., K. Mulligan, S. M. Noworolski, V. W. Tai, M. J. Wen, A. Erkin-Cakmak, A. Gugliucci and J. M. Schwarz (2016). "Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome." Obesity (Silver Spring) **24**(2): 453-460.

Luzzi, S., S. Baldinelli, V. Ranaldi, C. Fiori, A. Plutino, F. M. Fringuelli, M. Silvestrini, G. Baggio and C. Reverberi (2020). "The neural bases of discourse semantic and pragmatic deficits in patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease." Cortex.

Maillard, P., O. Carmichael, E. Fletcher, B. Reed, D. Mungas and C. DeCarli (2012). "Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly." Neurology **79**(5): 442-448.

Malik, V. S. and F. B. Hu (2015). "Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence From Sugar-Sweetened Beverages Tells Us." J Am Coll Cardiol **66**(14): 1615-1624.

Marinus, J., K. Zhu, C. Marras, D. Aarsland and J. J. van Hilten (2018). "Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease." Lancet Neurol **17**(6): 559-568.

Marioni, R. E., C. Proust-Lima, H. Amieva, C. Brayne, F. E. Matthews, J.-F. Dartigues and H. Jacqmin-Gadda (2015). "Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study." BMC Public Health **15**(1): 1089.

Marshall, R. S. (2012). "Effects of altered cerebral hemodynamics on cognitive function." J Alzheimers Dis **32**(3): 633-642.

Marzona, I., M. O'Donnell, K. Teo, P. Gao, C. Anderson, J. Bosch and S. Yusuf (2012). "Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies." Cmaj **184**(6): E329-336.

Matthews, F. E., A. Arthur, L. E. Barnes, J. Bond, C. Jagger, L. Robinson, C. Brayne, F. Medical Research Council Cognitive and C. Ageing (2013). "A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II." Lancet **382**(9902): 1405-1412.

Mayer, F., A. Di Pucchio, E. Lacorte, I. Bacigalupo, F. Marzolini, G. Ferrante, V. Minardi, M. Masocco, M. Canevelli, T. Di Fiandra and N. Vanacore (2018). "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." Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra **8**(1): 60-71.

McGuinness, B., D. Craig, R. Bullock and P. Passmore (2009). "Statins for the prevention of dementia." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd003160.

McInnes, K., C. L. Friesen, D. E. MacKenzie, D. A. Westwood and S. G. Boe (2017). "Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: A scoping review." PLoS One **12**(4): e0174847.

McPherson, J. D., B. H. Shilton and D. J. Walton (1988). "Role of fructose in glycation and cross-linking of proteins." Biochemistry **27**(6): 1901-1907.

Miller, Z. A., K. P. Rankin, N. R. Graff-Radford, L. T. Takada, V. E. Sturm, C. M. Cleveland, L. A. Criswell, P. A. Jaeger, T. Stan, K. A. Heggeli, S. C. Hsu, A. Karydas, B. K. Khan, L. T. Grinberg, M. L. Gorno-Tempini, A. L. Boxer, H. J. Rosen, J. H. Kramer, G. Coppola, D. H. Geschwind, R. Rademakers, W. W. Seeley, T. Wyss-Coray and B. L. Miller (2013). "TDP-43 frontotemporal lobar degeneration and autoimmune disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **84**(9): 956-962.

Minagawa, H., A. Watanabe, H. Akatsu, K. Adachi, C. Ohtsuka, Y. Terayama, T. Hosono, S. Takahashi, H. Wakita, C.-G. Jung, H. Komano and M. Michikawa (2010). "Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function." The Journal of biological chemistry **285**(49): 38382-38388.

Mortby, M. E., A. L. Janke, K. J. Anstey, P. S. Sachdev and N. Cherbuin (2013). "High "normal" blood glucose is associated with decreased brain volume and cognitive performance in the 60s: the PATH through life study." PloS one **8**(9): e73697-e73697.

Moskowitz, M. A., E. H. Lo and C. Iadecola (2010). "The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments." Neuron **67**(2): 181-198.

Muller, M., S. Sigurdsson, O. Kjartansson, P. V. Jonsson, M. Garcia, M. B. von Bonsdorff, I. Gunnarsdottir, I. Thorsdottir, T. B. Harris, M. van Buchem, V. Gudnason and L. J. Launer (2014). "Birth size and brain function 75 years later." Pediatrics **134**(4): 761-770.

Mworozi, K., F. Ameda, R. K. Byanyima and N. Nakasujja (2019). "Carotid artery plaque detected on ultrasound is associated with impaired cognitive state in the elderly: A population-based study in Wakiso district, Uganda." J Clin Neurosci **68**: 194-200.

Nagy, Z., M. M. Esiri, K. A. Jobst, J. H. Morris, E. M. King, B. McDonald, C. Joachim, S. Litchfield, L. Barnettson and A. D. Smith (1997). "The effects of additional pathology on the cognitive deficit in Alzheimer disease." J Neuropathol Exp Neurol **56**(2): 165-170.

Nakayama, H. N. a. K. (2018). "Present and Future Therapies for Alzheimer's Disease, Immunoregulatory Aspects of Immunotherapy."

O'Brien, J. T. and A. Thomas (2015). "Vascular dementia." The Lancet **386**(10004): 1698-1706.

Okamoto, Y., T. Yamamoto, R. N. Kalaria, H. Senzaki, T. Maki, Y. Hase, A. Kitamura, K. Washida, M. Yamada, H. Ito, H. Tomimoto, R. Takahashi and M. Ihara (2012). "Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts." Acta Neuropathol **123**(3): 381-394.

Okazaki, H., L. E. Lipkin and S. M. Aronson (1961). "Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion." J Neuropathol Exp Neurol **20**: 237-244.

Olney, N. T., S. Spina and B. L. Miller (2017). "Frontotemporal Dementia." Neurologic clinics **35**(2): 339-374.

Onyike, C. U. and J. Diehl-Schmid (2013). "The epidemiology of frontotemporal dementia." Int Rev Psychiatry **25**(2): 130-137.

Ott, A., M. M. B. Breteler, M. C. d. Bruyne, F. v. Harskamp, D. E. Grobbee and A. Hofman (1997). "Atrial Fibrillation and Dementia in a Population-Based Study." Stroke **28**(2): 316-321.

Oudin, A., D. Segersson, R. Adolfsson and B. Forsberg (2018). "Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden." PLoS one **13**(6): e0198283-e0198283.

Oulhaj, A., H. Refsum, H. Beaumont, J. Williams, E. King, R. Jacoby and A. D. Smith (2010). "Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease." Int J Geriatr Psychiatry **25**(1): 82-90.

Pendlebury, S. T. and P. M. Rothwell (2009). "Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis." The Lancet Neurology **8**(11): 1006-1018.

Peng, M., G. Chen, K. L. Tang, H. Quan, E. E. Smith, P. Faris, V. Hachinski and N. R. C. Campbell (2017). "Blood pressure at age 60-65 versus age 70-75 and vascular dementia: a population based observational study." BMC geriatrics **17**(1): 252-252.

Perez, F., C. Helmer, J. F. Dartigues, S. Auriacombe and F. Tison (2010). "A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in an elderly French cohort." J Neurol Neurosurg Psychiatry **81**(7): 742-746.

Petersen, R. C., R. O. Roberts, D. S. Knopman, B. F. Boeve, Y. E. Geda, R. J. Ivnik, G. E. Smith and C. R. Jack, Jr. (2009). "Mild cognitive impairment: ten years later." Arch Neurol **66**(12): 1447-1455.

Petersson, S. D. and E. Philippou (2016). "Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence." Adv Nutr **7**(5): 889-904.

Plassman, B. L., K. M. Langa, G. G. Fisher, S. G. Heeringa, D. R. Weir, M. B. Ofstedal, J. R. Burke, M. D. Hurd, G. G. Potter, W. L. Rodgers, D. C. Steffens, R. J. Willis and R. B. Wallace (2007). "Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study." Neuroepidemiology **29**(1-2): 125-132.

Poewe, W., S. Gauthier, D. Aarsland, J. B. Leverenz, P. Barone, D. Weintraub, E. Tolosa and B. Dubois (2008). "Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia." International journal of clinical practice **62**(10): 1581-1587.

Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A. E. Lang, G. Halliday, C. G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B. R. Bloem, C. H. Adler and G. Deuschl (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Movement Disorders **30**(12): 1591-1601.

Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). "The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis." Alzheimers Dement **9**(1): 63-75.e62.

Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). "The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis." Alzheimers Dement **9**(1): 63-75 e62.

Pruzin, J. J., J. A. Schneider, A. W. Capuano, S. E. Leurgans, L. L. Barnes, R. S. Ahima, S. E. Arnold, D. A. Bennett and Z. Arvanitakis (2017). "Diabetes, Hemoglobin A1C, and Regional Alzheimer Disease and Infarct Pathology." Alzheimer Dis Assoc Disord **31**(1): 41-47.

PW., W. (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.

Qiu, C., S. Sigurdsson, Q. Zhang, M. K. Jonsdottir, O. Kjartansson, G. Eiriksdottir, M. E. Garcia, T. B. Harris, M. A. van Buchem, V. Gudnason and L. J. Launer (2014). "Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study." Annals of neurology **75**(1): 138-146.

Ramos-Cejudo, J., T. Wisniewski, C. Marmar, H. Zetterberg, K. Blennow, M. J. de Leon and S. Fossati (2018). "Traumatic Brain Injury and Alzheimer's Disease: The Cerebrovascular Link." EBioMedicine **28**: 21-30.

Rascovsky, K., J. R. Hodges, D. Knopman, M. F. Mendez, J. H. Kramer, J. Neuhaus, J. C. van Swieten, H. Seelaar, E. G. Dopper, C. U. Onyike, A. E. Hillis, K. A. Josephs, B. F. Boeve, A. Kertesz, W. W. Seeley, K. P. Rankin, J. K. Johnson, M. L. Gorno-Tempini, H. Rosen, C. E. Prioleau-Latham, A. Lee, C. M. Kipps, P. Lillo, O. Piguet, J. D. Rohrer, M. N. Rossor, J. D. Warren, N. C. Fox, D. Galasko, D. P. Salmon, S. E. Black, M. Mesulam, S. Weintraub, B. C. Dickerson, J. Diehl-Schmid, F. Pasquier, V. Deramecourt, F. Lebert, Y. Pijnenburg, T. W. Chow, F. Manes, J. Grafman, S. F. Cappa, M. Freedman, M. Grossman and B. L. Miller (2011). "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." Brain **134**(Pt 9): 2456-2477.

Rasmussen, H., E. Stordal and T. A. Rosness (2018). "Risk factors for frontotemporal dementia." Tidsskr Nor Laegeforen **138**(14).

Rawlings, A. M., A. R. Sharrett, T. H. Mosley, S. H. Ballew, J. A. Deal and E. Selvin (2017). "Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline." Diabetes Care **40**(7): 879-886.

Rebok, G. W., K. Ball, L. T. Guey, R. N. Jones, H.-Y. Kim, J. W. King, M. Marsiske, J. N. Morris, S. L. Tennstedt, F. W. Unverzagt, S. L. Willis and A. S. Group (2014). "Ten-year effects of the advanced

cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults." Journal of the American Geriatrics Society **62**(1): 16-24.

Religa, D., S.-M. Fereshtehnejad, P. Cermakova, A.-K. Edlund, S. García-Ptacek, N. Granqvist, A. Hallbäck, K. Kåwe, B. Farahmand, L. Kilander, U.-B. Mattsson, K. Nägga, P. Nordström, H. Wijk, A. Wimo, B. Winblad and M. Eriksdotter (2015). "SveDem, the Swedish Dementia Registry – A Tool for Improving the Quality of Diagnostics, Treatment and Care of Dementia Patients in Clinical Practice." PloS one **10**: e0116538.

Rey, A. and G. Ferrara-Mori (1967). Reattivo della figura complessa: manuale, Organizzazi* oni speciali.

Rocca, W. A., R. C. Petersen, D. S. Knopman, L. E. Hebert, D. A. Evans, K. S. Hall, S. Gao, F. W. Unverzagt, K. M. Langa, E. B. Larson and L. R. White (2011). "Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States." Alzheimers Dement **7**(1): 80-93.

Rocha, II, K. Narasimhalu and D. A. De Silva (2020). "Impact of Air Pollution and Seasonal Haze on Neurological Conditions." Ann Acad Med Singapore **49**(1): 26-36.

Rodriguez, L. A., K. A. Madsen, C. Cotterman and R. H. Lustig (2016). "Added sugar intake and metabolic syndrome in US adolescents: cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2012." Public Health Nutr **19**(13): 2424-2434.

Rohrer, J. D. and H. J. Rosen (2013). "Neuroimaging in frontotemporal dementia." Int Rev Psychiatry **25**(2): 221-229.

Rolland, Y., G. Abellan van Kan and B. Vellas (2008). "Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives." J Am Med Dir Assoc **9**(6): 390-405.

Rüther, E., R. Ritter, M. Apecechea, S. Freytag, R. Gmeinbauer and M. Windisch (2000). "Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy." Journal of Neural Transmission **107**(7): 815-829.

Ryan, C. M., E. van Duinkerken and C. Rosano (2016). "Neurocognitive consequences of diabetes." Am Psychol **71**(7): 563-576.

Sabia, S., M. Marmot, C. Dufouil and A. Singh-Manoux (2008). "Smoking History and Cognitive Function in Middle Age From the Whitehall II Study." Archives of Internal Medicine **168**(11): 1165-1173.

Scarmeas, N., J. A. Luchsinger, N. Schupf, A. M. Brickman, S. Cosentino, M. X. Tang and Y. Stern (2009). "Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease." Jama **302**(6): 627-637.

Schelke, M. W., K. Hackett, J. L. Chen, C. Shih, J. Shum, M. E. Montgomery, G. C. Chiang, C. Berkowitz, A. Seifan, R. Krikorian and R. S. Isaacson (2016). "Nutritional interventions for Alzheimer's prevention: a clinical precision medicine approach." Annals of the New York Academy of Sciences **1367**(1): 50-56.

Scheltens, P., K. Blennow, M. M. Breteler, B. de Strooper, G. B. Frisoni, S. Salloway and W. M. Van der Flier (2016). "Alzheimer's disease." Lancet **388**(10043): 505-517.

Schneider, J. A., Z. Arvanitakis, W. Bang and D. A. Bennett (2007). "Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons." Neurology **69**(24): 2197-2204.

Seifan, A. and R. Isaacson (2015). "The Alzheimer's Prevention Clinic at Weill Cornell Medical College / New York - Presbyterian Hospital: Risk Stratification and Personalized Early Intervention." The journal of prevention of Alzheimer's disease **2**(4): 254-266.

Seneff, S., G. Wainwright and L. Mascitelli (2011). "Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet." European Journal of Internal Medicine **22**(2): 134-140.

Shepherd, J., G. J. Blauw, M. B. Murphy, E. L. Bollen, B. M. Buckley, S. M. Cobbe, I. Ford, A. Gaw, M. Hyland, J. W. Jukema, A. M. Kamper, P. W. Macfarlane, A. E. Meinders, J. Norrie, C. J. Packard, I. J. Perry, D. J. Stott, B. J. Sweeney, C. Twomey and R. G. Westendorp (2002). "Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial." Lancet **360**(9346): 1623-1630.

Shuvaev, V. V., I. Laffont, J.-M. Serot, J. Fujii, N. Taniguchi and G. Siest (2001). "Increased protein glycation in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease." Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; AGEs, advanced glycation end products; apo, apolipoprotein; BSA, bovine serum albumin; CSF, cerebrospinal fluid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PBS, phosphate buffer saline. Neurobiology of Aging **22**(3): 397-402.

Smith, A. D., S. M. Smith, C. A. de Jager, P. Whitbread, C. Johnston, G. Agacinski, A. Oulhaj, K. M. Bradley, R. Jacoby and H. Refsum (2010). "Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial." PLoS One **5**(9): e12244.

Song, H., J. Sieurin, K. Wirdefeldt, N. L. Pedersen, C. Almqvist, H. Larsson, U. A. Valdimarsdottir and F. Fang (2020). "Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Neurodegenerative Diseases." JAMA Neurol.

Spira, A. P., A. A. Gamaldo, Y. An, M. N. Wu, E. M. Simonsick, M. Bilgel, Y. Zhou, D. F. Wong, L. Ferrucci and S. M. Resnick (2013). "Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults." JAMA neurology **70**(12): 1537-1543.

Stern, Y. (2012). "Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease." Lancet Neurol **11**(11): 1006-1012.

Szarka, N., L. Toth, A. Czigler, Z. Kellermayer, Z. Ungvari, K. Amrein, E. Czeiter, Z. K. Bali, S. A. Tadepalli, M. Wahr, I. Hernadi, A. Koller, A. Buki and P. Toth (2019). "Single Mild Traumatic Brain Injury Induces Persistent Disruption of the Blood-Brain Barrier, Neuroinflammation and Cognitive Decline in Hypertensive Rats." Int J Mol Sci **20**(13).

Tajiri, Y., K. Wada-Isoe, K. Tanaka, T. Adachi, R. Hanajima and K. Nakashima (2020). "A Single-institution Study on Predictors of Short-term Progression from Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease to Parkinson's Disease with Dementia." Yonago Acta Med **63**(1): 28-33.

ter Telgte, A., E. M. C. van Leijsen, K. Wiegertjes, C. J. M. Klijn, A. M. Tuladhar and F.-E. de Leeuw (2018). "Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective." Nature Reviews Neurology **14**(7): 387-398.

Thal, D. R., E. Capetillo-Zarate, S. Larionov, M. Staufenbiel, S. Zurbuegg and N. Beckmann (2009). "Capillary cerebral amyloid angiopathy is associated with vessel occlusion and cerebral blood flow disturbances." Neurobiol Aging **30**(12): 1936-1948.

Thal, D. R., L. T. Grinberg and J. Attems (2012). "Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain." Experimental gerontology **47**(11): 816-824.

Thal, D. R., L. T. Grinberg and J. Attems (2012). "Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain." Exp Gerontol **47**(11): 816-824.

The Lancet, N. (2017). "Pointing the way to primary prevention of dementia." The Lancet Neurology **16**(9).

Toledo, J. B., S. E. Arnold, K. Raible, J. Brettschneider, S. X. Xie, M. Grossman, S. E. Monsell, W. A. Kukull and J. Q. Trojanowski (2013). "Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre." Brain **136**(9): 2697-2706.

Troncoso, J. C., A. B. Zonderman, S. M. Resnick, B. Crain, O. Pletnikova and R. J. O'Brien (2008). "Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging." Annals of neurology **64**(2): 168-176.

Tsolaki, M., V. Papaliagkas, F. Kounti, C. Messini, M. Boziki, G. Anogianakis and N. Vlaikidis (2010). "Severely stressful events and dementia: a study of an elderly Greek demented population." Psychiatry Res **176**(1): 51-54.

Twoorger, S. S., S. Lee, E. S. Schernhammer and F. Grodstein (2006). "The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women." Alzheimer Dis Assoc Disord **20**(1): 41-48.

Vellas, B., I. Carrie, S. Gillette-Guyonnet, J. Touchon, T. Dantoine, J. F. Dartigues, M. N. Cuffi, S. Bordes, Y. Gasnier, P. Robert, L. Bories, O. Rouaud, F. Desclaux, K. Sudres, M. Bonnefoy, A. Pesce, C. Dufouil, S. Lehericy, M. Chupin, J. F. Mangin, P. Payoux, D. Adel, P. Legrand, D. Catheline, C. Kanony, M. Zaim, L. Molinier, N. Costa, J. Delrieu, T. Voisin, C. Faisant, F. Lala, F. Nourhashemi, Y. Rolland, G. A. Van Kan, C. Dupuy, C. Cantet, P. Cestac, S. Belleville, S. Willis, M. Cesari, M. W. Weiner, M. E. Soto, P. J. Ousset and S. Andrieu (2014). "MAPT STUDY: A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE: DESIGN AND BASELINE DATA." J Prev Alzheimers Dis **1**(1): 13-22.

Vemuri, P., T. G. Lesnick, S. A. Przybelski, D. S. Knopman, V. J. Lowe, J. Graff-Radford, R. O. Roberts, M. M. Mielke, M. M. Machulda, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2017). "Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample." Ann Neurol **82**(5): 706-718.

Vermeer, S. E., N. D. Prins, T. den Heijer, A. Hofman, P. J. Koudstaal and M. M. Breteler (2003). "Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline." N Engl J Med **348**(13): 1215-1222.

Vonsattel, J. P., R. H. Myers, E. T. Hedley-Whyte, A. H. Ropper, E. D. Bird and E. P. Richardson, Jr. (1991). "Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study." Ann Neurol **30**(5): 637-649.

Vos, S. J. B., M. P. J. van Boxtel, O. J. G. Schiepers, K. Deckers, M. de Vugt, I. Carriere, J. F. Dartigues, K. Peres, S. Artero, K. Ritchie, L. Galluzzo, E. Scafato, G. B. Frisoni, M. Huisman, H. C. Comijs, S. F. Sacuiu, I. Skoog, K. Irving, C. A. O'Donnell, F. R. J. Verhey, P. J. Visser and S. Kohler (2017). "Modifiable Risk Factors for Prevention of Dementia in Midlife, Late Life and the Oldest-Old: Validation of the LIBRA Index." J Alzheimers Dis **58**(2): 537-547.

Wardlaw, J. M., E. E. Smith, G. J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, R. I. Lindley, J. T. O'Brien, F. Barkhof, O. R. Benavente, S. E. Black, C. Brayne, M. Breteler, H. Chabriat, C. DeCarli, F.-E. de Leeuw, F. Doubal, M. Duering, N. C. Fox, S. Greenberg, V. Hachinski, I. Kilimann, V. Mok, R. v. Oostenbrugge, L. Pantoni, O. Speck, B. C. M. Stephan, S. Teipel, A. Viswanathan, D. Werring, C. Chen, C. Smith, M. van Buchem, B. Norrving, P. B. Gorelick and M. Dichgans (2013). "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration." The Lancet Neurology **12**(8): 822-838.

Wardlaw, J. M., E. E. Smith, G. J. Biessels, C. Cordonnier, F. Fazekas, R. Frayne, R. I. Lindley, J. T. O'Brien, F. Barkhof, O. R. Benavente, S. E. Black, C. Brayne, M. Breteler, H. Chabriat, C. Decarli, F. E. de Leeuw, F. Doubal, M. Duering, N. C. Fox, S. Greenberg, V. Hachinski, I. Kilimann, V. Mok, R. Oostenbrugge, L. Pantoni, O. Speck, B. C. Stephan, S. Teipel, A. Viswanathan, D. Werring, C. Chen, C. Smith, M. van Buchem, B. Norrving, P. B. Gorelick and M. Dichgans (2013). "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration." Lancet Neurol **12**(8): 822-838.

Wechsler, D. (1981). WAIS-R : Wechsler adult intelligence scale-revised, New York, N.Y. : Psychological Corporation, [1981] ©1981.

Wendell, C. R., S. R. Waldstein, L. Ferrucci, R. J. O'Brien, J. B. Strait and A. B. Zonderman (2012). "Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia." Stroke **43**(12): 3319-3324.

Weuve, J., J. H. Kang, J. E. Manson, M. M. Breteler, J. H. Ware and F. Grodstein (2004). "Physical activity, including walking, and cognitive function in older women." JAMA **292**(12): 1454-1461.

Whitmer, R. A. (2007). "The epidemiology of adiposity and dementia." Curr Alzheimer Res **4**(2): 117-122.

Williamson, J. D., L. J. Launer, R. N. Bryan, L. H. Coker, R. M. Lazar, H. C. Gerstein, A. M. Murray, M. D. Sullivan, K. R. Horowitz, J. Ding, S. Marcovina, L. Lovato, J. Lovato, K. L. Margolis, C. Davatzikos, J. Barzilay, H. N. Ginsberg, P. E. Linz, M. E. Miller and I. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes (2014). "Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial." JAMA internal medicine **174**(3): 324-333.

Willis, S. L., S. L. Tennstedt, M. Marsiske, K. Ball, J. Elias, K. M. Koepke, J. N. Morris, G. W. Rebok, F. W. Unverzagt, A. M. Stoddard and E. Wright (2006). "Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults." Jama **296**(23): 2805-2814.

Wilson, S. M., M. L. Henry, M. Besbris, J. M. Ogar, N. F. Dronkers, W. Jarrold, B. L. Miller and M. L. Gorno-Tempini (2010). "Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia." Brain : a journal of neurology **133**(Pt 7): 2069-2088.

Woolley, J. D., B. K. Khan, N. K. Murthy, B. L. Miller and K. P. Rankin (2011). "The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease." J Clin Psychiatry **72**(2): 126-133.

Wyse, A. T. S., E. F. Sanches, T. M. Dos Santos, C. Siebert, J. Kolling and C. A. Netto (2020). "Chronic mild hyperhomocysteinemia induces anxiety-like symptoms, aversive memory deficits and hippocampus atrophy in adult rats: New insights into physiopathological mechanisms." Brain Res **1728**: 146592.

Yanamandra, K., H. Jiang, T. E. Mahan, S. E. Maloney, D. F. Wozniak, M. I. Diamond and D. M. Holtzman (2015). "Anti-tau antibody reduces insoluble tau and decreases brain atrophy." Annals of Clinical and Translational Neurology **2**(3): 278-288.

Yanamandra, K., N. Kfoury, H. Jiang, T. E. Mahan, S. Ma, S. E. Maloney, D. F. Wozniak, M. I. Diamond and D. M. Holtzman (2013). "Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo." Neuron **80**(2): 402-414.

Yates, K. F., V. Sweat, P. L. Yau, M. M. Turchiano and A. Convit (2012). "Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology **32**(9): 2060-2067.

Young, S. E., A. G. Mainous, 3rd and M. Carnemolla (2006). "Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle-aged cohort." Diabetes Care **29**(12): 2688-2693.

Zhang, J., C. Chen, S. Hua, H. Liao, M. Wang, Y. Xiong and F. Cao (2017). "An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease." Diabetes Res Clin Pract **124**: 41-47.

Zhong, G., Y. Wang, Y. Zhang, J. J. Guo and Y. Zhao (2015). "Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers." PloS one **10**(3): e0118333-e0118333.