



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Medicina Clinica e Scienze del Comportamento
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
MED 09

Biomarkers clinici, biologici, cognitivi e comportamentali per la
malattia di Alzheimer ed il Mild Cognitive Impairment: dati di
popolazione dello Zabùt Aging Project

IL DOTTORE
Vincenzo Restivo

IL COORDINATORE
Prof. Antonio Pinto

IL TUTOR
Prof. Antonio Pinto

CO TUTOR
Prof. Roberto Monastero

CICLO XXXI
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2018



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Abstract

Nel 2015, quasi 47 milioni di persone in tutto il mondo sono state colpite da demenza, e si prevede che i valori raggiungeranno 75 milioni entro il 2030 e 131 milioni entro il 2050, con il maggiore aumento previsto nei paesi a basso e medio reddito.

Nonostante gli enormi costi dell'assistenza medica e sociale per i pazienti affetti da AD dipendano dalla gravità della malattia, i dati sulla prevalenza della demenza sulla base della gravità o dello stadio sono carenti soprattutto nei contesti rurali e con basso livello di istruzione.

L'obiettivo principale di questo studio è di valutare l'interazione tra fattori di rischio legati alla fragilità, le performance cognitive e i sintomi comportamentali nell'aumento del rischio per Subjective Cognitive Decline (SCD), Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer (AD) e Demenza vascolare (VaD). A tale fine saranno utilizzati i dati raccolti al baseline dello Zabùt Aging Project (ZAP), uno studio di coorte condotto in una comunità rurale di Sicilia (Sambuca di Sicilia, AG).

In totale 2.010 soggetti hanno partecipato allo studio ZAP (tasso di rispondenza=77.4%). La prevalenza grezza dei soggetti è stata del 33,9% (IC95% 31,8-36,0) per SMC (N=663), 11,3% (IC95% 9,9-12,8) per MCI (N=221), 3,0% (IC95% 2,3-3,8) per AD (N=58), e 2,8% (IC95% 2,1-3,6) per VaD (N=55).

I fattori associati all'SCD sono stati il sesso femminile, una maggiore età, la minore scolarità e l'assunzione di farmaci a base di acido acetilsalicilico. La diagnosi di MCI risultava associata esclusivamente all'incremento dell'età. L'AD è risultato associato al sesso femminile e la maggiore età. Infine i fattori associati con la diagnosi di VaD sono stati la maggiore età, una minore scolarità, una minore assunzione di caffè, essere affetti da ictus, da fibrillazione atriale e da epatite cronica.

La demenza è una malattia che si manifesta nell'età adulta-anziana, tuttavia, la sua causalità affonda le radici molto prima, probabilmente anche in giovane età. Pertanto, recenti evidenze hanno spostato il panorama della ricerca verso periodi della vita precoci, nell'età giovane adulta. Un'implicazione dei risultati del presente studio è che la gestione precoce dei fattori clinico-socio-demografici potrebbe essere utile nel modificare l'esordio e la storia del declino cognitivo.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Abbreviazioni

AD= Demenza di Alzheimer

a-MCI= Mild Cognitive Impairment amnestico

BMI= indice di massa corporea

CHD=malattia coronarica

CVD=malattia cardiovascolare

DMT2= diabete mellito di tipo 2

FA= fibrillazione atriale

FFA= acidi grassi liberi

HT=ipertensione

na-MCI= Mild Cognitive Impairment non amnestico

MCI= Mild Cognitive Impairment

MetS=sindrome metabolica

PAD= pressione arteriosa diastolica

PAS= pressione arteriosa sistolica

ROS=specie reattive dell'ossigeno

SCD= Subjective Cognitive Decline

VaD= Vascular dementia

VRF=fattori di rischio vascolare

ZAP= Zabùt Aging Project



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Indice

1.1 Introduzione.....	5
1.2 Fattori di rischio e protettivi per SCD, MCI, AD e VaD.....	8
1.3 Fisiopatologia della demenza neurodegenerativa e possibili meccanismi che collegano i fattori di rischio all'AD.....	11
1.4 Focus sui fattori di rischio clinico-socio-demografici.....	12
1.5 Obiettivi.....	24
2 Materiali e Metodi.....	25
2.1 Popolazione oggetto dello studio.....	25
2.2 Diagnosi di SMC, MCI e Demenza.....	25
2.3 Criteri di esclusione.....	26
2.4 Caratteristiche demografiche e stile di vita.....	26
2.5 Analisi di laboratorio, pressione arteriosa e misure antropometriche.....	27
2.6 Valutazione dei fattori di rischio/patologie cardiovascolari.....	27
2.7 Valutazione cognitiva.....	28
2.8 Analisi statistica.....	29
3. Risultati.....	31
4. Discussione.....	43
5. Conclusioni	50
5.1 Prospettive future.....	50
6. Bibliografia.....	52



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.1 Introduzione

La demenza è una sindrome caratterizzata da una serie di segni e sintomi di deficit cognitivi multipli che sono abbastanza gravi da interferire con la vita quotidiana e il funzionamento sociale e professionale. La malattia di Alzheimer (AD) diagnosticata secondo i criteri clinici attuali è la causa più comune di demenza negli anziani, che rappresenta il 50-70% dei casi. Sebbene gli studi autoptici abbiano suggerito che la demenza mista è responsabile della maggior parte dei casi di demenza. (1) (2) (3) (4) (5)

Da un punto di vista clinico, il primo sintomo è solitamente una difficoltà nel ricordare gli eventi recenti. Altri sintomi emergono lentamente e gradualmente, e portano a un progressivo deterioramento cognitivo associato a disturbi comportamentali e affettivi multimodali, che portano il paziente a una progressiva perdita d'indipendenza funzionale. Questo declino progressivo e inesorabile ha effetti sulla vita e sulla famiglia del paziente e ricadute sulla società.

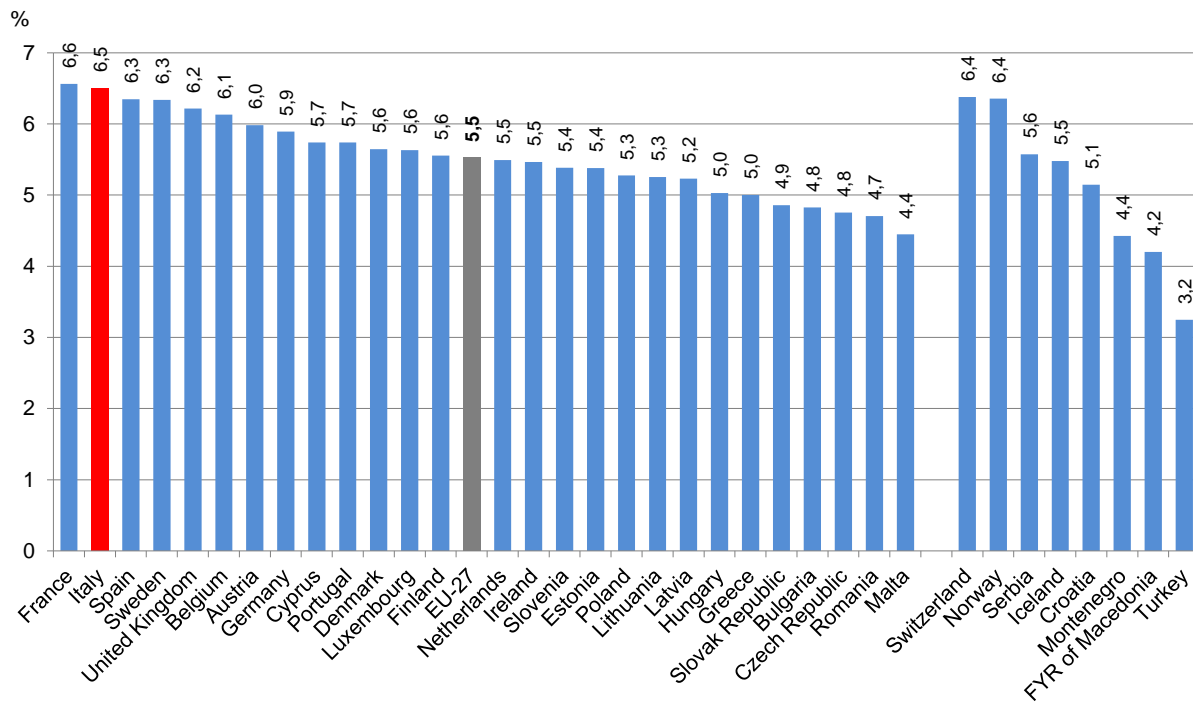
L'invecchiamento è un fattore di rischio primario e la prevalenza di AD e di altre demenze aumenta notevolmente con l'età in tutto il mondo, interessando circa il 6% della popolazione oltre i 65 anni e la sua prevalenza aumenta in modo esponenziale con l'età: il 40-70% dei soggetti con età superiore a 95 anni è affetto da demenza. (6) Nel 2015, quasi 47 milioni di persone in tutto il mondo sono state colpite da demenza, e si prevede che i valori raggiungeranno 75 milioni entro il 2030 e 131 milioni entro il 2050, con il maggiore aumento previsto nei paesi a basso e medio reddito. (7)

Nei paesi dell'UE (Figura 1), si stima che il numero di persone affette da demenza in Italia sia del 6,5% della popolazione totale ed è superiore alla media UE dell'5,5%. (8)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Figura 1: Wimo, A., B. Winblad and L. Jonsson (2010), "The Worldwide Societal Costs of Dementia: Estimates for 2009", *Alzheimer's and Dementia*, Vol. 6, pp. 98-103



L'AD con esordio prima dei 65 anni (AD ad esordio precoce) rappresenta fino al 5% di tutti i casi. La maggior parte dei casi di AD ad esordio precoce è un AD familiare, una forma rara di AD causata da mutazioni nei geni della proteina precursore dell'amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) o PSEN2 (9). L'AD sporadica a esordio tardivo (a partire da 65 anni) è la forma più comune di AD, che rappresenta circa il 95% di tutti i casi. Diversi studi di popolazione hanno suggerito che le persone di età superiore ai 65 anni sopravvivono da 3 a 9 anni dopo una diagnosi di demenza. Tuttavia, alcuni di essi possono anche vivere fino a 20 anni dalla diagnosi. (10) (11) (12) Nonostante gli enormi costi dell'assistenza medica e sociale per i pazienti affetti da AD dipendano dalla gravità della malattia, (13) i dati sulla prevalenza della demenza sulla base della gravità o dello stadio sono carenti. (14)

L'identificazione dei casi di AD nella sua fase prodromica, attraverso una diagnosi precoce, potrebbe influenzare sia lo stato di salute dei pazienti che la crescita esponenziale del numero di persone colpite in futuro. Per tali motivi, uno degli argomenti principali della ricerca sull'AD si è concentrato nell'ultimo decennio sul riconoscimento tempestivo di individui inizialmente sintomatici o presintomatici, che consentirebbe di stabilire strategie terapeutiche efficaci nel modificare o rallentare il decorso della malattia.

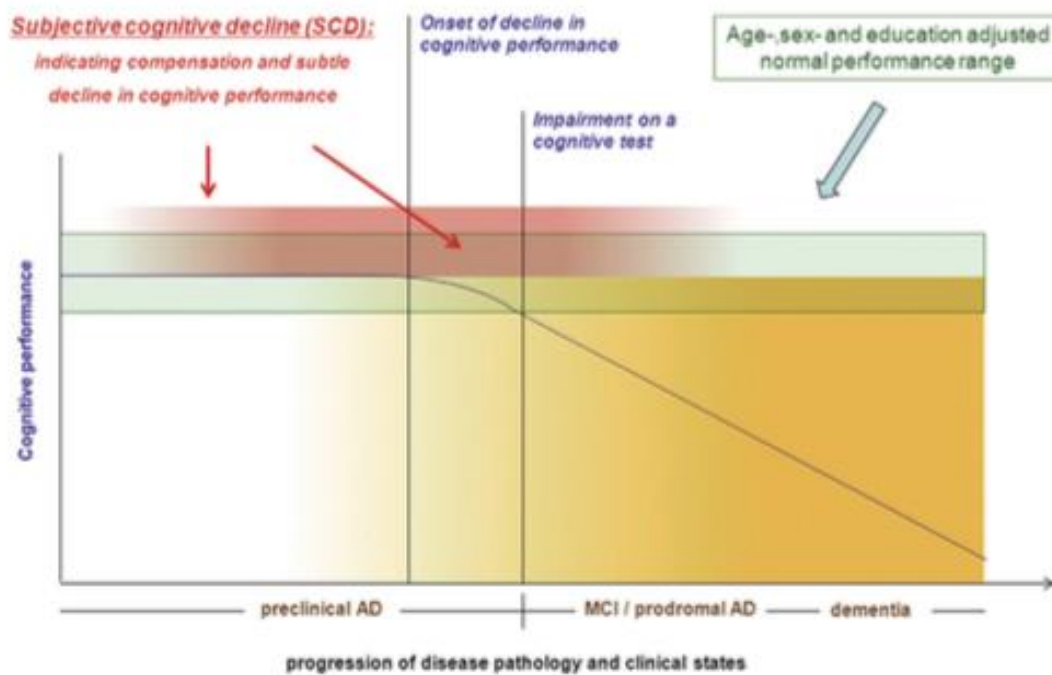
Un utilizzo delle alterazioni soggettive del declino cognitivo come indicatore dei primi effetti della patologia di AD sarebbe quindi di grande beneficio. Poiché il declino soggettivo assume un decorso



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

longitudinale, potrebbe persino rivelarsi particolarmente utile in uno stadio molto precoce della malattia, in cui l'individuazione del declino con test cognitivi è difficile (Figura 2).

Figura 2 decorso del declino cognitivo nella malattia di Alzheimer da Jessen F 2014.



Vari termini sono stati usati per descrivere la fase prodromica: il Subjective Cognitive Decline (SCD) è un costrutto utilizzato per descrivere problematiche cognitive e mnesiche quotidiane da parte di soggetti che possono o non possono avere deficit ai test oggettivi. Sebbene una definizione di SCD non è ancora universalmente condivisa sono state sviluppate numerose misure di autovalutazione. (15)

Il costrutto che ha ottenuto un più ampio riconoscimento negli ultimi anni è stato il Mild Cognitive Impairment (MCI) (16), quindi è attualmente considerato l'unico costrutto prodromico della demenza, in particolare di AD. (17) Il concetto di MCI è stato introdotto nel 1999 per definire uno stadio transitorio tra normale invecchiamento e demenza. (16)

Le persone con MCI mostrano deficit cognitivi lievi senza o con la minima compromissione delle funzioni della vita quotidiana. I pazienti con MCI potrebbero essere classificati in una delle due categorie: MCI amnestico (a-MCI) se da test neuropsicologici la memoria episodica risulta alterata; e MCI non-amnestico (na-MCI) se dai test neuropsicologici si ha una riduzione delle funzioni esecutive, del linguaggio o delle abilità visuospatiali. La menomazione potrebbe essere limitata a un dominio cognitivo (MCI singolo dominio) o a più domini (MCI domini multipli), e quindi un paziente potrebbe essere classificato in uno dei quattro possibili sottotipi clinici. (18)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Durante l'ultimo decennio, è stato condotto un numero crescente di studi nel tentativo di stimare la prevalenza di MCI nella popolazione generale. Dai principali studi basati sulla popolazione che utilizzano i criteri della Mayo Clinic, la prevalenza media di MCI è del 18,9%. (19) Sebbene gli studi di popolazione mostrino che l'MCI sembra essere un'entità clinica instabile ed eterogenea, con il 40-60% di individui che evolvono 5 anni dopo la diagnosi in demenza, il 25% dei pazienti affetti da MCI ritorna alla normalità cognitiva entro 3 anni (20) (18). Inoltre, è stato dimostrato che il tasso di pazienti con MCI amnesico (aMCI) che progredisce clinicamente verso AD è del 10-15% all'anno, rispetto ad un tasso dell'1-2% all'anno tra individui anziani sani. (21)

1.2 Fattori di rischio e protettivi per SCD, MCI, AD e VaD

Diversi fattori e la loro interazione nel corso della vita contribuiscono ai processi patologici e all'espressione clinica dell'AD, altre demenze e sindromi da predemenza, come l'MCI. In generale, i fattori di rischio e protettivi che influenzano i processi patologici e la progressione verso l'AD possono essere classificati in due gruppi: fattori di rischio non modificabili, come età o suscettibilità genetica e fattori di rischio modificabili, come fattori di rischio vascolari (VRF) fattori psicosociali e stile di vita (Tabella 1).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Tabella 1 Fattori di rischio e protettivi di demenza e AD (da Winblad et al 2016)

Risk factors	Protective factors
Older age	Genetic factors
Genetic factors	• Some genes proposed (eg, APP, APOE ε2 allele)
• Familial aggregation (two or more family members with the disease)	Psychosocial factors
• apolipoprotein E (APOE) ε4 allele	• High education and socioeconomic status
• Other susceptibility genes (eg, CR1, PICALM, CLU, TREM2, TOMM40)	• High work complexity
Vascular risk and metabolic factors	• Rich social network and social engagement
• Atherosclerosis	• Mentally stimulating activity
• Cerebral macrovascular and microvascular lesions	Lifestyle factors
• Cardiovascular diseases	• Physical activity
• Diabetes mellitus and pre-diabetes	• Light-to-moderate alcohol intake
• Midlife hypertension	Diet and nutritional factors
• Midlife overweight and obesity	• Mediterranean diet
• Midlife high serum cholesterol	• Polyunsaturated fatty acid and fish-related fats
Lifestyle factors	• Vitamin B6, vitamin B12, and folate
• Sedentary lifestyle	• Antioxidant vitamins (A, C, E)
• Smoking	• Vitamin D
• Heavy alcohol consumption	Drugs
Diet and nutritional factors	• Antihypertensive drugs
• Saturated fats	• Statins
• Hyperhomocysteinaemia	• Hormone replacement therapy
• Deficiencies in vitamin B6, B12, and folate	• Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Other factors	Many risk and protective factors for dementia and Alzheimer's disease have been proposed and investigated; however, the evidence to support the factors listed here is variable, and the relevance of several proposed factors is open to debate. The most pronounced risk factors are advancing age and carrying one or two APOE ε4 alleles.
• Depression	
• Traumatic brain injury	
• Occupational exposure (eg, heavy metals, extremely-low-frequency electromagnetic fields)	
• Infectious agents (eg, herpes simplex virus type 1, Chlamydia pneumoniae, spirochetes)	

APOE=apolipoprotein E; CR1=complement component receptor 1; PICALM=phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein; CLU/clusters; TREM2=triggering receptor expressed on myeloid cells 2; TOMM40=translocase of outer mitochondrial membrane 40 homologue; APP=amyloid precursor protein.

L'età avanzata è il più forte fattore di rischio per AD e per le altre forme di demenza e i pazienti che sviluppano demenza prima dei 65 anni di età per mutazioni geniche rappresentano solo una piccolissima percentuale di tutti i casi. (22) (23) (24) L'età aumenta significativamente il rischio di β-amiloidosi cerebrale in individui cognitivamente normali. La frequenza di amiloide tra le persone con normale funzione cognitiva è stata in un range del 18,0%-23,1% tra i 60-69 anni, 25,8%-37,5% tra i 70-79 anni e >30,3% al 65,0% dopo gli 80 anni. (22) (25) (26) (27) Inoltre, la presenza di entrambi i marcatori di amiloidosi e neurodegenerazione nello stesso tempo è aumentata con l'invecchiamento e si è riscontrato che la loro frequenza aumenta dal 2,5% all'età di 60-69 anni, al 13,2% all'età di 70-79 anni e al 31% dopo 80 anni. (28)

Per quanto riguarda i fattori genetici, l'apolipoproteina E (APOE4) rappresenta il principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer sporadica. (29) (30) (31) Negli ultimi anni si è scoperto che altri geni influenzano in modo significativo il rischio di AD. Studi di associazione riguardanti l'intero genoma hanno identificato varianti nei geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi, nella risposta infiammatoria e nell'endocitosi. Tra i polimorfismi dei geni associati all'aumento del rischio di AD,



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

sono stati identificati i seguenti: ABCA7, CLU, CR1, CD33, CD2AP, EPHA1, BIN1, PICALM, MS4A, CASS4, CELF1, DSG2, FERMT2, HLA-DRB5-DBR1, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SLC24H4-RIN3, SORL1 e ZCWPW1. (32) Il contributo all'aumento del rischio di ciascun gene è minimo e soltanto una variazione rara del gene TREM2, che codifica per un recettore del sistema immunitario innato espresso principalmente sulla microglia, ha dimostrato un sostanziale aumento del rischio di AD. (33)

La maggior parte dei casi di demenza e AD sono almeno in parte attribuibili a fattori modificabili che possono essere gestiti con interventi, come i fattori di rischio cardiovascolari (ad esempio ipertensione, diabete e obesità) e fattori psicosociali (ad es. istruzione, impegni sociali e attività ricreative). Gli effetti qualitativi e quantitativi di tali fattori sono stati valutati in diverse revisioni sistematiche e meta-analisi. (34) (35) (36) È stato stimato che circa un terzo dei casi di AD in tutto il mondo potrebbe essere attribuibile ai fattori di rischio modificabili. Pertanto, l'incidenza di AD potrebbe essere ridotta attraverso il raggiungimento di un alto livello d'istruzione e dagli interventi per ridurre la prevalenza di VRF (ad esempio inattività fisica, fumo, ipertensione, obesità e diabete) e depressione. (37) Tuttavia, l'ambiente (condizioni socio-economiche, dieta, stress ambientale e urbano) potrebbe influenzare l'effetto dell'istruzione, dei VRF e della depressione sul decorso delle demenze. (38)

Per quanto riguarda la depressione, diversi studi di follow-up a lungo termine hanno suggerito che la depressione può agire come un fattore di rischio per lo sviluppo di disfunzione cognitiva. (39) (40) Inoltre, i fattori preventivi dovrebbero essere considerati in modo critico in quanto possono ridurre il rischio di sviluppare demenza e favorire un invecchiamento di maggior successo, e sono in grado di modulare la progressione neuropatologica verso un AD clinico. (41) Fattori protettivi, come il livello d'istruzione superiore, l'impegno sociale, l'attività fisica e cognitiva, il mantenimento della salute cardiovascolare, forniscono riserve cerebrali (legate alle dimensioni del cervello, numero di cellule neuronali o densità delle connessioni) e riserva cognitiva (correlata alla capacità del cervello di utilizzare le reti cerebrali in modo più efficiente o reclutare reti alternative in presenza di patologie). (42)

La maggior parte delle informazioni disponibili sui fattori che possono promuovere o prevedere lo sviluppo di MCI e dei diversi sottotipi sono state dimostrate negli ultimi 10 anni. Sebbene, non è chiaro se i fattori identificati siano veri rischi per MCI o semplicemente associati alla sua insorgenza. I principali fattori di rischio associati al declino cognitivo e alla demenza, come l'invecchiamento e il basso livello di istruzione, sono stati associati anche a MCI. (43) Studi recenti suggeriscono anche



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

una possibile associazione tra genere e MCI, con maggiori incidenza nei soggetti di genere maschile. (44)

Gli studi riguardanti una possibile suscettibilità genetica hanno mostrato anche un'associazione tra MCI e APOE4 e i risultati sono stati coerenti con i risultati per AD e demenza. (45) (46) (47) La presenza di malattie vascolari è un'altra variabile correlata all'MCI, ma tale relazione non è ancora chiara. Inoltre, lo stile di vita e l'attività fisica allo stato attuale svolgono un ruolo chiave nella prevenzione del MCI, in particolare diversi studi suggeriscono che l'attività fisica, sociale e cognitiva sostenuta può contribuire a ritardare o prevenire il MCI. (48) (49) (50)

Riguardo ai sintomi neuropsichiatrici, sono comuni nei soggetti con MCI e, in particolare, la depressione è stata studiata come possibile fattore di rischio di MCI. (51) (52)

1.3 Fisiopatologia della demenza neurodegenerativa e possibili meccanismi che collegano i fattori di rischio all'AD

Negli ultimi tre decenni, studi di neuroimaging e neuropatologici hanno contribuito in modo sostanziale alla comprensione del meccanismo fisiopatologico alla base dei processi neurodegenerativi dei pazienti con AD.

L'AD coinvolge l'elaborazione aberrante di due gruppi proteici composti da filamenti elicoidali accoppiati di proteina tau intraneuronale iperfosforilata (grovigli neurofibrillari, NFT) e aggregati proteici extracellulari (placche senili). Le placche senili derivano da un'elaborazione aberrante del precursore della proteina amiloide (APP), una proteina transmembrana di tipo 1, metabolizzato da β - e γ -secretasi per formare un peptide amiloide- β ($A\beta$) anomalo di 40-42 amminoacidi. (53) (54) $A\beta$ quindi si aggrega e avvia una cascata patogena che alla fine porta alla perdita neuronale e alla demenza. Ci sono diverse conformazioni patologiche di $A\beta$, oligomerica o fibrillare, specifiche modificazioni post-traduzionali e diversi strain. (55) (56) Tuttavia, la natura delle conformazioni patologiche ed i relativi meccanismi degli effetti tossici non sono chiari. (57) Gli oligomeri di $A\beta$ sembrano legarsi a vari recettori di membrana, compresa la proteina prionica, ma l'importanza relativa di queste diverse interazioni con il processo della malattia deve essere ulteriormente chiarito. (58)

In questo momento, la ricerca si sta spostando dalla semplice ipotesi di causalità lineare proposta nell'ipotesi dell'amiloide originale e un'altra area si sta rapidamente sviluppando basata sui VRF come parte fondamentale della patologia di AD. (59) (60) Ciò è supportato da studi neuroimaging e neuropatologici, (1) (61) (62) che hanno ampiamente dimostrato che la maggior parte dei casi di demenza clinicamente diagnosticata e AD è causata da patologie neurodegenerative e vascolari miste,



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

in particolare negli individui più anziani. (63) (64) La coesistenza di patologie ischemiche e neurodegenerative potrebbe avere un forte impatto sull'espressione della demenza, suggerendo interazioni reciproche tra ischemia e neurodegenerazione. (65) (66)

È noto che i VRF causano lesioni cerebrovascolari e questi fattori contribuiscono alle lesioni atrofiche cerebrali globali e regionali e alle patologie neurodegenerative come AD. (67) (68) (69)

Biologicamente, l'aterosclerosi cerebrale e la neurodegenerazione potrebbero avere meccanismi articolari, come lo stress ossidativo, l'infiammazione e la deposizione di A β tossico. Inoltre, studi sperimentali indicano che l'A β ha potenti effetti cerebrovascolari e che l'ipossia-ischemia è un potente modulatore dell'amiloidogenesi cerebrale, che a sua volta contribuisce al deterioramento cognitivo e alla demenza. (70) (71)

Infine, le patologie macrovascolari cerebrali (aterosclerosi e infarto), microvascolari (infarti lacunari, lesioni della sostanza bianca, microbolle) e neurodegenerative potrebbero contribuire sinergicamente durante l'invecchiamento al danno cerebrale e conseguentemente promuovere manifestazioni cliniche di demenza. (72) (73) (74)

1.4 Focus sui fattori di rischio clinico-socio-demografici

Nelle prossime sezioni verranno introdotti alcuni importanti fattori di rischio che sono stati studiati nel contesto del declino cognitivo e dei possibili meccanismi associativi dimostrati in letteratura.

1.4.1 Età

L'età rimane il più forte fattore di rischio per la demenza, in particolare per AD. L'incidenza di AD raddoppia approssimativamente ogni 10 anni a partire dai 60 anni. Complessivamente, circa l'85% dei casi di demenza si verificano negli adulti di età pari o superiore a 75 anni. (75) (76)

Numerosi studi hanno rilevato che l'incidenza della demenza continua ad aumentare con l'età dopo gli 85 anni, determinando un aumento della prevalenza fino al 50% negli individui oltre i 90 anni. (77) (78)

L'AD e altre demenze neurodegenerative si verificano anche se raramente in pazienti più giovani. L'incidenza riportata di AD in uno studio condotto in Inghilterra è stata di 4,2 casi per 100.000 persone-anno tra gli individui di età compresa tra 45 e 64 anni, (79) mentre l'incidenza complessiva di demenza a esordio precoce in questo studio ed in un altro oscillava da 11 a 13 casi su 100.000 anni-persona per gli adulti di età inferiore ai 64 anni. (79) (80)

1.4.2 Fattori genetici



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

I fattori di rischio genetici per la demenza sono studiati meglio nella AD poiché sono disponibili dati provenienti da un numero elevato di casi.

Il rischio genetico gioca un ruolo importante nell'AD, anche nei casi cosiddetti sporadici o tardivi. Una storia familiare di demenza è associata a un aumento di circa il doppio del rischio relativo di demenza e AD, indipendentemente da fattori genetici noti. (81) (82) Le stime del rischio diminuiscono gradualmente con l'avanzare dell'età dei genitori alla diagnosi di demenza, con un rischio nullo quando viene diagnosticata ad un genitore dopo l'età di 80 anni. (82)

La base genetica per l'AD è più chiaramente intesa nella forma a esordio precoce, anche se rappresenta meno dell'1% dei casi, segue uno schema di ereditarietà autosomica dominante correlato a mutazioni nei geni che alterano la produzione, l'aggregazione o la clearance della proteina beta-amiloide ($A\beta$), compresa la proteina precursore dell'amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). La base genetica dell'AD a esordio tardivo è più complessa, con suscettibilità determinata probabilmente da una varietà di fattori genetici più comuni ma meno penetranti come gli alleli apolipoproteina E (APOE) che interagiscono con influenze ambientali ed epigenetiche.

1.4.3 Ictus

Circa il 10% dei pazienti sviluppa demenza di nuova insorgenza dopo un primo ictus e fino a un terzo dei pazienti sviluppa demenza dopo ictus ricorrente (83) (84) I fattori di rischio per la demenza nei pazienti con ictus includono l'età avanzata, il deterioramento cognitivo e l'ictus ricorrente. I sopravvissuti a emorragia intracranica spontanea sono anche a maggior rischio di demenza incidente. In uno studio prospettico su 218 pazienti con emorragia intracranica spontanea che erano privi di demenza e vivi a sei mesi di emorragia, l'incidenza della demenza era del 14% a un anno e del 28% a quattro anni. (85) Un secondo studio prospettico ha stimato un'incidenza annuale della demenza pari al 5,8% tra coloro che non presentavano demenza precoce nei primi sei mesi dopo l'emorragia. (86)

1.4.4 Fattori di rischio cardiometabolici

I fattori di rischio vascolari sono stati collegati a un aumento del rischio di declino cognitivo e demenza, nonché all'AD e alla demenza vascolare individuale. La più forte associazione tra questi fattori di rischio e il declino cognitivo tardivo sono stati riscontrati in studi che identificano il fattore di rischio nella mezza età piuttosto che nell'età avanzata. (87) (88) In uno studio prospettico longitudinale su oltre 15.000 adulti arruolati tra i 44 e i 66 anni seguiti per 25 anni, il diabete insorto



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

nella mezza età (hazard ratio [HR] 1.8), fumo (HR 1.14) e ipertensione (HR 1.4) erano ciascuno indipendentemente associato ad un aumentato rischio di demenza. (88)

Anche il numero di fattori di rischio può essere importante. (89) In uno studio di coorte, il rischio di AD probabile è aumentato con l'aumentare del numero di fattori di rischio (diabete, ipertensione, malattie cardiache e fumo). (89) Gli HR per uno, due e tre o più fattori di rischio erano 1,8 (IC 95% 1,1-3,0), 2,8 (IC 95% 1,7-4,7) e 3,4 (IC 95% 1,8-6,3) in un modello che aggiustato per età, sesso, apolipoproteina E epsilon 4 (APOE e4) e altri confondenti.

1.4.5 Diabete mellito

Un ampio numero di studi di coorte prospettici basati sulla popolazione hanno dimostrato che il diabete è associato a un aumento di circa 1,5 - 2 volte del rischio relativo di declino cognitivo e demenza nelle fasi avanzate della vita. (90) (91) L'associazione è presente sia per la demenza vascolare che per la DA, sebbene l'entità del rischio possa essere maggiore per la demenza vascolare. Livelli di glucosio più alti sono stati associati anche al rischio di compromissione cognitiva e demenza in individui non diabetici, implicando l'insulino resistenza in modo più ampio. (92)

Tra i pazienti con diabete, è stata osservata una correlazione inversa tra i livelli di emoglobina glicata (A1C) e alcune misure cognitive, suggerendo che un peggior controllo glicemico può essere associato a un declino cognitivo maggiore. (93) Tuttavia, uno studio ha associato una storia di gravi episodi ipoglicemici con rischio di demenza tra una coorte di pazienti affetti da diabete di tipo 2, (94) suggerendo che una certa cautela è appropriata nel perseguire il controllo glicemico nei soggetti adulti più anziani. Il meccanismo con cui il diabete può aumentare il rischio di demenza è incerto e non sembra essere mediato interamente attraverso la malattia vascolare. (95) Mentre alcuni studi suggeriscono che il diabete sia associato alla patologia cerebrovascolare ma non all'Alzheimer, uno studio collegava elevati livelli di glucosio con atrofia dell'ippocampo, un reperto più comunemente associato con l'AD. (96) Inoltre, si ritiene che anomalie dell'insulina periferica causino una diminuzione della produzione di insulina cerebrale, che può compromettere la clearance dell'amiloide. (90)

1.4.6 Ipercolesterolemia

L'ipercolesterolemia può aumentare il rischio di demenza, (97) AD e demenza vascolare, (98) (99) ma non tutti gli studi hanno confermato questa associazione. (100) Alcuni hanno addirittura mostrato un minor rischio di demenza con livelli elevati di colesterolo misurati nella fase tardiva della vita. (101)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.4.7 Ipertensione

Tra i fattori di rischio cardiometabolico, l'ipertensione è il più importante fattore di rischio modificabile per la demenza. (90) Mentre la relazione tra pressione arteriosa e rischio di demenza è complessa e non lineare, la preponderanza delle evidenze suggerisce che l'ipertensione è associata ad un aumento di circa 1,5 volte del rischio relativo di demenza, specialmente quando è presente nella mezza età. (97) (102)

Esistono numerosi meccanismi mediante i quali l'ipertensione può aumentare il rischio di demenza. È probabile che l'ipertensione aumenti il rischio di demenza in parte aumentando il rischio di ictus e demenza multi-infartuale. (103) (104) Anche i cambiamenti nel flusso ematico cerebrale regionale, l'ispessimento e la rigidità dei vasi e i cambiamenti nella duttilità vascolare indotti dall'ipertensione cronica giocano probabilmente un ruolo. (105)

1.4.8 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è un cluster di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui obesità, ipertensione, insulino-resistenza e dislipidemia. Mentre ci sono alcune prove che collegano la sindrome metabolica e la demenza, anche se studi di coorte longitudinali hanno avuto risultati contrastanti. (106) (107) (108) In uno studio francese condotto in tre città, la sindrome metabolica era associata ad un modesto aumento del rischio di declino cognitivo. (108) Nello studio sull'invecchiamento condotto ad Honolulu-Asia, la sindrome metabolica era debolmente associata all'incidenza di demenza vascolare ma non AD. (106)

1.4.9 Obesità e indice di massa corporea

Gli studi che hanno trovato un'associazione tra obesità e demenza incidente hanno generalmente misurato l'indice di massa corporea o la circonferenza della vita nelle fasi tardive della vita. La maggior parte di questi studi, (109) (110) hanno rilevato che l'obesità nella mezza età aumenta il rischio relativo di demenza nelle fasi tardive della vita di circa il 50%.

Al contrario, la perdita di peso in età avanzata sembra precedere più da vicino la diagnosi di una lieve alterazione cognitiva (MCI) o demenza. (111) (112)

1.4.10 Fumo di sigaretta

I dati riguardanti l'impatto del fumo sul rischio di demenza sono contrastanti. (113) Mentre molti studi prospettici hanno rilevato che il fumo nelle persone di mezza età e negli anziani è associato ad



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

un aumentato rischio di demenza, l'associazione non sempre rimane significativa dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare. (113) (114) Un'associazione tra esposizione al fumo di tabacco ambientale e demenza è stata osservata in alcuni studi. (115) (116)

Una meta-analisi di 19 studi con almeno 12 mesi di follow-up ha concluso che i fumatori anziani hanno aumentato il rischio di AD, demenza vascolare e qualsiasi demenza, con rischi relativi di 1,27 (IC 95% 1,02-1,60) a 1,79 (IC 95% 1,43-2,23). (117) Il fumo corrente è stato anche associato a maggiori diminuzioni annuali nei punteggi del Mini-Mental State Examination.

La modifica degli effetti del genotipo APOE e4 può spiegare, almeno in parte, i risultati contrastanti. In due coorti basate sulla popolazione, il fumo era associato al declino della memoria o AD con l'allele APOE e4. (118) (119) Una possibile spiegazione potrebbe essere che, poiché APOE e4 è un fattore di rischio così forte per l'AD, non è possibile osservare un'associazione tra AD e fumo. Inoltre, i portatori APOE e4 con AD hanno meno siti di legame al recettore nicotinic rispetto ai non portatori, suggerendo che potrebbe esserci una modifica biologica diretta dell'effetto del fumo associato al genotipo APOE. (90)

1.4.11 Livello di educazione scolastica

Un livello scolastico basso è stato associato ad un maggior rischio di demenza. (120) In una meta-analisi di studi osservazionali, una minore istruzione (definita come livello scolastico < insegnamento secondario) è stata associata ad un aumento di 1,6 volte del rischio relativo di demenza. (90)

Si ritiene che un basso livello di istruzione aumenti la vulnerabilità al declino cognitivo per la mancanza di riserve cognitive. (120) Cioè, per un dato carico di alterazioni neuropatologiche dell'amiloide, gli individui con livelli più alti di istruzione possono mostrare un declino cognitivo inferiore o uno sviluppo ritardato della demenza clinica. (121) Diverse osservazioni suggeriscono che una capacità di plasticità neuronale (attraverso la riorganizzazione sinaptica) può essere alla base dell'apparente meccanismo protettivo che l'istruzione superiore può svolgere nella prevenzione dell'AD clinico. (122) (123)

Tuttavia, una volta che l'AD si sviluppa, i pazienti con un'istruzione o livelli occupazionali superiori sembrano sperimentare un declino cognitivo più rapido, si presume poiché abbiano accumulato una maggiore gravità di patologia da AD al momento in cui la demenza è evidente, rispetto a quelli con un più basso livello di istruzione. (124)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.4.12 Inattività fisica

In una revisione sistematica di 15 studi prospettici in più di 30.000 individui senza demenza, un livello da basso a moderato di attività fisica è stato associato a una riduzione del 35% del rischio relativo di declino cognitivo con un follow-up da 1 a 12 anni. (125) Tuttavia l'effetto dell'esercizio nel prevenire l'insorgenza della demenza durante la mezza età o nelle fasi tardive della vita rimane non dimostrata, e gli studi clinici hanno finora fallito nel mostrare un beneficio.

1.4.13 Isolamento sociale

L'isolamento sociale può essere un sintomo prodromico della demenza, ma diverse prove suggeriscono che potrebbe anche essere un fattore di rischio per la demenza, probabilmente attraverso un aumento del rischio di ipertensione, malattia coronarica e depressione. (90)

1.4.14 Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è stata associata ad un aumentato rischio di demenza incidente, indipendentemente dall'ictus clinico. Le meta-analisi di studi prospettici hanno dimostrato un hazard ratio (HR) di 1,4. (126) (127)

1.4.15 Alcol

I dati sull'uso di alcol e il rischio di demenza sono misti. L'abuso di alcol è associato a disfunzione cognitiva e demenza. Mentre ci sono alcune prove che il consumo leggero o moderato può avere un ruolo protettivo. (128)

1.4.16 Patologia renale cronica

La disfunzione renale è associata ad un modesto aumento del tasso di declino cognitivo e dell'incidenza della demenza negli anziani, probabilmente a causa di fattori di rischio condivisi come la malattia coronarica, il diabete e l'ipertensione.

In una meta-analisi di studi prospettici population based, l'albuminuria, quale marcatore della nefropatia cronica, è stata quella più coerentemente associata ad un aumentato rischio di danno cognitivo e demenza (odds ratio [OR] 1,35, IC 95% 1,06- 1,73). (129) Le associazioni erano più deboli o meno consistenti per altri marcatori di disfunzione renale, inclusa la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 (OR 1,28, IC 95% 0,99-1,65), creatinina sierica e cistatina C.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.4.17 Depressione

Diversi studi suggeriscono che una storia di depressione è associata ad un aumentato rischio di demenza [38,184-190]. In una meta-analisi che comprendeva 23 studi di coorte, la depressione tardiva era associata a maggiori probabilità di demenza per tutte le cause (OR 1,96, IC 95% 1,64-2,34), per malattia di Alzheimer (AD, OR 1,85, IC 95% 1,45 -2,37) e per demenza vascolare (OR 2,53, IC 95% 1,42-4,50) [190]. (40)

Le prove per determinare se la depressione è un fattore di rischio indipendente per la demenza non sono univoche. In uno studio di coorte condotto su adulti seguiti da oltre 25 anni, il rischio di demenza è aumentato in funzione del numero di episodi depressivi, suggerendo che la depressione ricorrente potrebbe contribuire al rischio di demenza. (130) In una coorte separata di adulti seguiti longitudinalmente per 28 anni, tuttavia, solo negli 11 anni precedenti la diagnosi di demenza i sintomi depressivi sono aumentati rispetto ai pazienti che non avevano avuto una diagnosi di demenza. (131) Ciò suggerisce che i sintomi depressivi sono una caratteristica prodromica della demenza o che i due disturbi condividono cause comuni.

1.4.18 Estrogeni

Il ruolo degli estrogeni e della terapia ormonale sostitutiva nel declino cognizione rimane incerto. In passato l'estrogeno era ritenuto un fattore protettivo, basato su studi epidemiologici descrittivi e possibili effetti protettivi nei modelli di laboratorio. Tuttavia, il Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) ha dimostrato che gli estrogeni non davano alcun beneficio, ma piuttosto erano associati ad un aumentato rischio di demenza in un gruppo a basso rischio. Pertanto, gli estrogeni non possono essere raccomandati come terapia preventiva sulla base delle prove attuali. (132)

1.4.19 Trauma cranico

Ripetuti traumi cerebrali moderati nei giocatori di football americano, pugilato o altre attività ad alto rischio possono provocare un'encefalopatia traumatica cronica, che si manifesta con problemi comportamentali e dell'umore, deterioramento cognitivo, parkinsonismo e altre anomalie del linguaggio e dell'andatura. (133) I fattori di rischio per la compromissione cronica dopo trauma cranico non sono ben definiti, ma possono comprendere la gravità dei disturbi soggettivi dopo il trauma cranico e prima del trauma cranico, una precedente storia di cefalea, il genotipo dell'apolipoproteina E epsilon 4 (APOE e4) e la preesistente disabilità di apprendimento. (134)

Se un'esposizione meno intensa o più limitata nel tempo agli sport ad alto rischio conferisce un maggiore rischio di decadimento cognitivo o demenza non è ben studiato. (135) Uno studio caso-



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

controllo su circa 3000 partecipanti maschi di una coorte longitudinale population based non ha trovato alcuna associazione tra partecipazione durante la frequenza delle scuole superiori al football americano e alterazioni cognitive, umore e altri sintomi emotivi all'età di 65 anni. (136)

I dati sono anche inconcludenti per quanto riguarda i traumi cerebrali gravi, tra cui lesioni cerebrali traumatiche non ripetitive (TBI) con perdita di coscienza, come fattore di rischio per AD o altre forme di demenza. Diversi piccoli studi hanno riportato un legame tra TBI e AD e un rapporto ha concluso che il TBI moderato o grave era un fattore di rischio per l'AD. (137) (138) Tuttavia, uno studio osservazionale che ha incluso oltre 7000 partecipanti arruolati in tre studi di coorte prospettici non ha trovato alcuna associazione tra TBI auto-risportati con perdita di coscienza e MCI, demenza, AD clinica o modificazioni patologiche di AD al momento dell'autopsia. (139) Piuttosto, il TBI era associato ad un aumentato rischio di cambiamento patologico del corpo di Lewy e di malattia di Parkinson (PD) in una delle coorti.

1.4.20 Perdita dell'udito

Un numero crescente di studi suggerisce che l'ipoacusia periferica possa essere un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, indipendentemente dall'età e da altri potenziali fattori confondenti. (140) (141) Ad esempio, uno studio prospettico ha arruolato 1984 adulti anziani senza evidenza di deterioramento cognitivo al baseline e li ha seguiti per 11 anni dopo una completa valutazione audiometrica. (140) Gli individui con perdita dell'udito al baseline avevano un aumentato rischio di compromissione cognitiva (HR 1,24, IC 95% 1,05-1,48) e tassi di declino cognitivo maggiori rispetto a quelli senza perdita dell'udito. Non è ancora noto se gli apparecchi acustici o altri interventi possano alterare il declino cognitivo.

1.4.21 Omocisteina

L'amminoacido omocisteina può essere un fattore di rischio indipendente per il declino cognitivo e la demenza, ma l'evidenza è contrastante [210-219]. I potenziali meccanismi attraverso i quali l'omocisteina potrebbero alterare il declino cognitivo includono: (142)

- Neurotossicità indotta dall'attivazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA)
- Promozione dell'apoptosi
- Lesioni vascolari derivanti dalla promozione dell'aterogenesi e della proliferazione delle cellule muscolari lisce
- Attivazione piastrinica
- Aumento degli ictus ischemici e lesioni della sostanza bianca



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

L'omocisteina è riconosciuta come un fattore di rischio per l'ictus e le malattie cardiache e potrebbe potenzialmente giocare un ruolo nella demenza vascolare attraverso la sua associazione con la malattia dei vasi grandi e piccoli. (143) (144)

Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che l'associazione tra livelli anomali di omocisteina e altri cambiamenti nelle concentrazioni sieriche delle vitamine dimostra che la perdita precoce di peso sia una manifestazione precoce della demenza piuttosto che la sua causa. (145)

Inoltre, la terapia che abbassa i livelli di omocisteina attraverso l'integrazione con vitamine B12 e B6 non ha dimostrato di migliorare la funzione cognitiva o prevenire il declino cognitivo.

1.4.22 Altre patologie acute

È stato ipotizzato che vi sia un rischio più elevato di declino cognitivo e demenza nei sopravvissuti a patologie acute, in particolare negli anziani. Questi studi sono stati condotti nei soggetti ricoverati in cardio-chirurgia e ricoveri complicati da delirio.

I ricoverati con sepsi grave hanno avuto un aumento sostanziale (OR 3,3) nella prevalenza della demenza rispetto ai ricoverati senza sepsi in un ampio studio di coorte prospettico su adulti anziani. (146)

Altri studi suggeriscono che l'aumento di rischio si può avere in una gamma più ampia di malattie acute e croniche. (147) Se la malattia acuta è un fattore di rischio per la demenza o accelera la sua presentazione però non è ancora stato appurato.

1.4.22 Farmaci

Diversi studi hanno trovato un'associazione tra l'uso a breve termine di alcune classi di farmaci (ad esempio benzodiazepine, anticolinergici, antistaminici, oppioidi) e deterioramento cognitivo negli anziani, ma gli effetti sono stati considerati transitori e reversibili. (148) Diversi studi hanno osservato una relazione dose-risposta tra uso di farmaci e demenza. L'AD che persiste nonostante l'aggiustamento per i fattori confondenti aumenta la possibilità che gli effetti cognitivi avversi potrebbero non essere reversibili. (149) (150) Le classi di farmaci potenzialmente implicate includono benzodiazepine, anticolinergici e inibitori della pompa protonica.

Rimane incerto se l'uso a lungo termine di farmaci come le benzodiazepine sia associato ad un aumentato rischio di declino cognitivo. L'interpretazione di studi osservazionali è difficile in gran parte perché le benzodiazepine sono prescritte per trattare l'insonnia e l'ansia, che possono essere sintomi prodromici di demenza. Negli studi che hanno tentato il controllo per la fase prodromica e la



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

causalità inversa, due hanno riscontrato un aumento del rischio di demenza con l'uso di benzodiazepine, mentre altri due no. (149) (151) (152) (153)

La plausibilità degli anticolinergici nell'aumentare il rischio di effetti irreversibili è probabilmente più forte [230,234] e ha più senso fisiologico dato l'importanza dei deficit colinergici nell'AD. (149) (150) (153)

1.4.23 Tossine e inquinamento atmosferico

Alcune revisioni sistematiche di studi osservazionali hanno identificato prove di qualità da bassa a moderata a sostegno di un'associazione positiva tra alcune esposizioni ambientali o di tossine professionali e demenza. (154) (155) La qualità complessiva delle prove è limitata dal fatto che la maggior parte degli studi ha utilizzato la recente esposizione all'inquinamento atmosferico come surrogato per esposizione a lungo termine e pochi studi hanno esaminato il cambiamento cognitivo o patologico tra i soggetti.

Uno studio population based condotto su 2,2 milioni di adulti di età compresa tra 55 e 85 anni residenti in Ontario, Canada, ha identificato circa 250.000 casi di demenza da un database di sinistri dal 2001 al 2012. (156) L'indirizzo di residenza nel 2001 è stato utilizzato come proxy per l'esposizione all'inquinamento atmosferico e le diagnosi di demenza si basavano sui database amministrativi e non sono state verificate nei singoli soggetti. Gli individui che vivevano in prossimità di strade ad alto traffico (<50 metri) avevano un aumentato rischio di demenza (OR adjusted= 1,07) e la dimensione dell'effetto era maggiore per coloro che vivono nelle grandi città (OR 1,12). Non sono state trovate associazioni di questo tipo per il morbo di Parkinson o la sclerosi multipla. Lo studio non ha misurato l'esposizione al piombo, che potrebbe essere un confondente o contribuire agli effetti dell'inquinamento atmosferico nei decenni precedenti la rimozione del piombo dalla benzina.

In una coorte di donne anziane statunitense arruolate nello studio prospettico WHIMS, l'esposizione giornaliera al particolato <2,5 micron (PM_{2,5}) è stata valutata tramite il sistema di monitoraggio della qualità dell'aria dell'Agenzia per la protezione dell'ambiente (EPA) e assegnata sulla base della residenza. (157) Dopo l'aggiustamento per un'ampia gamma di potenziali fattori confondenti, tra cui età, istruzione, reddito familiare, stile di vita e comorbidità, l'esposizione a livelli di PM_{2,5} superiori agli standard EPA è stata associata a un rischio quasi doppio di demenza per tutte le cause (HR 1,92). La dimensione dell'effetto era maggiore tra le donne che erano omozigote per APOE e4, sebbene i numeri fossero piccoli (n = 81; HR 3,95; IC 95% 1,2-13,2). Questo studio e altri si sono concentrati sull'infiammazione e sull'aumento della deposizione di amiloide come potenziali legami meccanici tra l'inquinamento atmosferico e l'AD.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.4.24 Deficit di vitamina D

Esistono prove che il deficit di vitamina D è associato a deficit cognitivo e AD negli anziani. L'effetto sembra essere piccolo e di incerto significato clinico.

Uno studio cross-sectional condotto sulle donne anziane ha rilevato che quelle con carenza di vitamina D avevano punteggi cognitivi più bassi rispetto a quelle senza carenza, (158) mentre un altro ha rilevato che le donne con assunzione di vitamina D al livello raccomandato avevano punteggi cognitivi più elevati rispetto a quelli con un apporto inadeguato. (159) Altri studi cross-sectional e case-control hanno trovato che i pazienti con bassi livelli di vitamina D hanno volumi più elevati di ipertensione e infarti della sostanza bianca, nonché probabilità più elevate (2.0) di demenza per tutte le cause o AD. (160) (161)

Le coorti prospettive sono state meno coerenti. Uno studio prospettico che ha seguito 1604 uomini anziani per un periodo medio di 4,6 anni non ha trovato alcuna relazione significativa tra i livelli di vitamina D e la demenza concomitante o incidente. (162) Al contrario, uno studio su 1658 adulti anziani seguiti per una media di 5,6 anni, una grave carenza di vitamina D (<25 nmol / L) era associata a un rischio relativo circa due volte maggiore di demenza per tutte le cause e Alzheimer. (163)

1.4.25 APOE

Ad oggi, APOE4 è il fattore di suscettibilità genetica più forte per l'AD. L'apoE svolge un ruolo nel trasporto del colesterolo e nella mediazione del suo metabolismo in modo isoforme-dipendente e per la regolazione dell'omeostasi lipidica. (164) ApoE4 è anche associato a iperlipidemia e ipercolesterolemia, che portano ad aterosclerosi, CHD e ictus. (164) (165)

Studi sull'associazione genome-wide hanno confermato che l'allele $\epsilon 4$ di APOE (APOE4) è il più forte fattore di rischio genetico per l'AD. (166) (167) La presenza di questo allele aumenta la suscettibilità di sviluppare l'AD familiare tardiva o sporadica. (168) (169) Geneticamente, l'allele $\epsilon 4$ del gene dell'apolipoproteina E (APOE) è il più forte fattore di rischio per LOAD. (170) Il gene APOE umano esiste in tre alleli polimorfici, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, che hanno una frequenza mondiale dell'8,4%, 77,9% e 13,7%, rispettivamente. (171) Tuttavia, la frequenza dell'allele $\epsilon 4$ è aumentata drasticamente fino al 40% nei pazienti con AD. (171) Inoltre, il rischio durante la vita di contrarre il morbo di Alzheimer è superiore al 50% per gli omozigoti APOE4 e al 20-30% per gli eterozigoti APOE3 e APOE4, rispetto all'11% per gli uomini e al 14% per le donne indipendentemente dal genotipo APOE. (172) I portatori di APOE $\epsilon 4$ tendono ad avere una diagnosi più precoce rispetto ai non portatori in un modo dipendente dalla dose genica. Più specificatamente, la frequenza di AD e l'età media all'esordio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

clinico sono 91% e 68 anni tra gli $\epsilon 4$ omozigoti, 47% e 76 anni di età tra gli eterozigoti $\epsilon 4$, e il 20% e 84 anni tra gli $\epsilon 4$ non portatori. (17) (173) (174)

L'APOE4 è anche associato ad una maggiore prevalenza di MCI, in particolare aMCI e MCI non esecutivo (175) ed età di insorgenza inferiore. (176) Inoltre, i pazienti con APOE $\epsilon 4$ -portatori di MCI sperimentano un più rapido declino cognitivo in diverse valutazioni cognitive e funzionali, e la gravità di tali deficit sono strettamente associati alla dose del gene APOE $\epsilon 4$. (177) (178) (179) È interessante notare che la presenza dell'APOE $\epsilon 4$ è anche associata ad un aumentato rischio di progressione da MCI a demenza di tipo AD. (180) (181)

ApoE4 ha diversi effetti sull'AD: conferisce guadagno tossico di funzione, perdita della funzione neuroprotettiva o entrambi nella sua patogenesi. (182) ApoE4 porta ad un aumento dell'aggregazione e della deposizione di A β modulando il metabolismo di A β in modo dipendente dall'isoforma di ApoE ($\epsilon 4 > \epsilon 3 > \epsilon 2$). (183) (184) (185) Inoltre, ApoE4 è meno efficace nella clearance di A β rispetto a ApoE3. (185) Nella microglia, ApoE3 promuove la degradazione enzimatica mediata di A β in modo più efficiente rispetto all'ApoE4. È stato scoperto che ApoE4 porta ad un aumento della iperfosforilazione tau, della distruzione del citoscheletro e della disfunzione mitocondriale attraverso il frammento troncato di ApoE4, risultante dalla scissione proteolitica di ApoE che deriva da stress o lesioni. (164) (186) Inoltre, ApoE4 determina una maggiore atrofia del lobo temporale mediale, in particolare nell'area dell'ippocampo. (187) (188) Un'elevata attività di base nel cervello dei portatori di APOE $\epsilon 4$ potrebbe potenzialmente contribuire ad aumentare la produzione di A β , poiché i livelli di A β sono regolati dall'attività neuronale. (189) (190)

ApoE4 porta alla dismodulazione del metabolismo dei lipidi/colesterolo, poiché ApoE4 è anche meno efficiente dell'ApoE3 nel trasporto del colesterolo cerebrale, (191) una componente essenziale per la crescita assonale, la formazione sinaptica e il rimodellamento. Inoltre, ApoE svolge un ruolo nel regolare la plasticità sinaptica, la riparazione (192) (193) e la neurogenesi, in particolare nel mantenimento del pool di cellule staminali o progenitrici neurali nella regione del giro dentato dell'ippocampo. (194) Nei modelli murini, i portatori di ApoE4 hanno una densità e una lunghezza della colonna vertebrale dendritica più bassa rispetto ai topi ApoE3-TR. (195) (196)

Anche ApoE4 potrebbe svolgere un ruolo nella risposta immunitaria innata nell'AD. Alcuni studi hanno suggerito che ApoE4 potrebbe avere funzioni proinfiammatorie e/o riduzione di quelle antinfiammatorie, che potrebbero ulteriormente aggravare la patologia di AD. (197) (198) Infine, uno studio di popolazione ha evidenziato che i portatori di APOE $\epsilon 4$ possono essere più vulnerabili ai fattori dello stile di vita dannosi che suggeriscono complesse interazioni gene-ambientali. (199)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1.5 Obiettivi

Si stima che dal momento in cui al paziente tipico è diagnosticato un AD, la malattia sta già evolvendo da molti anni, quindi è fondamentale analizzare i fattori contribuenti affinché siano identificati precocemente i soggetti a maggior rischio. A tal proposito pochi studi sono stati condotti a livello di popolazione per valutare l'interazione tra fragilità, biomarkers plasmatici, genotipo APOE ε4, performance cognitive, sintomi comportamentali e l'aumento di rischio di MCI e AD. (200)

L'obiettivo principale di questo studio è di valutare l'interazione tra fattori di rischio legati alla fragilità, le performance cognitive e i sintomi comportamentali nell'aumento del rischio per SCD, MCI, AD e VaD. A tale fine saranno utilizzati i dati raccolti al baseline dello Zabùt Aging Project (ZAP), uno studio di coorte condotto in una comunità rurale di Sicilia (Sambuca di Sicilia, AG).

In particolare, gli obiettivi specifici del progetto saranno i seguenti:

- a) Valutare la prevalenza di SCD, MCI, AD e VaD in una comunità rurale con bassa scolarità ed età adulto-anziana (ie, 50+);
- b) Valutare l'associazione fra fattori demografici e SCD, MCI, AD e VaD
- c) Valutare l'associazione tra stile di vita e SCD, MCI, AD e VaD;
- c) Valutare l'associazione tra fattori di rischio clinico/anamnestici e SCD, MCI, AD e VaD.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

2 Materiali e Metodi

2.1 Popolazione oggetto dello studio

I soggetti partecipanti a questo studio sono stati arruolati all'interno dello Zabut Aging Project (ZAP), uno studio longitudinale sull'invecchiamento della popolazione e sulla demenza condotto al baseline in soggetti di età superiore ai 50 anni che vivevano in una comunità rurale del Sud-Ovest della Sicilia: il comune di Sambuca di Sicilia, che contava 6114 abitanti (ISTAT 2011). La raccolta dei dati è stata effettuata tra il 2001 e il 2004 ed ha incluso oltre 2.000 pazienti (tasso di partecipazione 77.4%) da una study-base di 2.613 soggetti. Lo studio è stato approvato dal comitato etico della provincia di Agrigento, e ciascun partecipante è stato informato sui rischi connessi alla partecipazione allo studio ed ha firmato il proprio consenso alla partecipazione.

2.2 Diagnosi di SMC, MCI e Demenza

La valutazione dei soggetti arruolati è stata effettuata in due fasi, la prima è stata denominata fase di screening: somministrazione di un questionario semi-strutturato, comprendente domande riguardanti le caratteristiche demografiche, gli stili di vita, l'uso di farmaci e la comorbidità somatica. Inoltre esso conteneva anche una scala sulla depressione (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D) ed il Mini-Mental State Examination (MMSE) per lo screening della demenza. Durante tale fase sono stati valutati i seguenti fattori di rischio vascolare e quelli associati alla fragilità: pressione arteriosa, obesità (BMI), comorbidità e terapia farmacologica. I soggetti, che avevano al MMSE un punteggio sotto il cut-off ed un campione selezionato di soggetti negativi allo screening sono stati ulteriormente indagati nella seconda fase.

La seconda fase è stata denominata fase diagnostica: i partecipanti sono stati sottoposti ad un esame neurologico standardizzato per demenza con test cognitivi ed a una valutazione comportamentale tramite il Neuropsychiatric Inventory.

Tutti i partecipanti alla fase baseline dello ZAP sono stati valutati con i seguenti test di screening per il deterioramento cognitivo e la depressione: MMSE, CES-D, TIB e MAC-Q. I soggetti che presentavano un punteggio al MMSE sotto cut-off age- e education-adjusted, quelli che presentavano un recall al MMSE=0, i soggetti con precedente diagnosi di demenza e quelli che assumevano inibitori dell'Ach erano successivamente valutati tramite una batteria cognitivo-comportamentale multidimensionale che includeva test di memoria episodica, per le funzioni esecutive e per le funzioni



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

attentivo-visuocostruttive. Venivano anche somministrati i seguenti strumenti di screening per il deterioramento cognitivo: la Clinical Dementia Rating Scale (CDR), utilizzato come punteggio clinico per valutare la severità del deterioramento cognitivo/demenza; (201) le scale ADL ed IADL usate rispettivamente per valutare le abilità strumentali di base ed quelle extradomicaliari; il Neuropsychiatric Inventory per valutare il burden comportamentale dei soggetti presente nel corso dell'ultimo mese. (202)

La diagnosi di demenza è stata elaborata secondo i criteri del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. IV-TR 2000 ed. American Psychiatric Association, Washington, DC). L'AD è stato diagnosticato seguendo i criteri del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association criteria for clinical AD. (203) Il MCI è stato definito in base ai criteri di Petersen. (204) I soggetti classificati come SCD sono stati definiti sulla base di un valore ≥ 25 al Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q). (205)

La diagnosi di demenza vascolare è stata effettuata utilizzando i criteri NINDS - AIREN. (206)

2.3 Criteri di esclusione.

I criteri di esclusione sono stati: demenza/deterioramento cognitivo dovuto ad altre condizioni mediche generali (DSM-IV-TR codice 294.1) come trauma cranico, gravi malattie metaboliche o endocrine, tumore cerebrale, idrocefalo a pressione normale e altri disturbi neurologici; soggetti con una storia di alcool o abuso di sostanze o dipendenza; demenza incerta, con delirio e con disturbi psichiatrici precedenti l'insorgenza della demenza.

2.4 Caratteristiche demografiche e stile di vita

Le caratteristiche demografiche e quelle riguardanti lo stile di vita dei partecipanti sono state raccolte utilizzando un questionario semi-strutturato, composto dalle seguenti informazioni: (1) dati demografici personali, tra cui data di nascita, sesso, numero di anni di istruzione; (2) stili di vita, comprendente la storia lavorativa, abitudine al fumo, fumo passivo e consumo di alcol.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

2.5 Analisi di laboratorio, pressione arteriosa e misure antropometriche.

Il campione di sangue venoso è stato raccolto dopo un digiuno notturno (12 ore) per valutare i seguenti parametri: glicemia a digiuno, colesterolo totale, LDL-C, HDL-C e trigliceridi. Un infermiere ha misurato la pressione sanguigna seduta due volte, supina e alla caviglia una volta (pressione sistolica, diastolica e differenziale) e le misure antropometriche (altezza e peso, circonferenza vita e fianchi). L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come $\text{peso} / \text{altezza}^2$ (kg / m^2). Il BMI di ≥ 29 è stato definito obesità in base allo standard WHO (WHO 1995).

2.6 Valutazione dei fattori di rischio/patologie cardiovascolari

I partecipanti con ipertensione, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale (FA), precedente TIA/ictus, diabete, dislipidemia e obesità sono stati identificati con un questionario semi-strutturato, misurazioni fisiche e analisi di laboratorio. Il questionario includeva informazioni su anni di malattie e uso corrente di farmaci. In particolare, i VRF sono stati valutati come segue:

l'ipertensione è stata definita come pressione arteriosa sistolica (PAS) maggiore o uguale a 140 mm Hg o pressione diastolica (PAD) maggiore o uguale a 90 mm Hg, o derivata dall'assunzione di farmaci con specifica indicazione per l'ipertensione;

la diagnosi di DMT2 era basata su livelli di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL o sull'assunzione di farmaci antidiabetici orali e/o insulina;

la diagnosi di dislipidemia era basata sul livello di colesterolo totale nel sangue ≥ 240 mg / dL, LDL ≥ 160 mg / dL, HDL <40 mg / dl per gli uomini e <50 mg / dl per le donne e trigliceridi ≥ 150 mg / dL, o dalla somministrazione di farmaci con l'indicazione per ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia;

l'obesità è stata definita da BMI > 29 ; inoltre è stata presa in considerazione per la sua definizione una circonferenza della vita > 102 cm per gli uomini e > 88 cm per le donne;

la malattia coronarica è stata definita come l'insorgenza di infarto miocardico, angina pectoris o l'assunzione di un trattamento farmacologico con indicazione specifica di insufficienza coronarica;

la diagnosi di fibrillazione atriale era basata su segnalazione anamnestica o sull'assunzione di farmaci



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

con indicazione specifica per FA;

sono stati considerati precedenti casi di TIA/ictus quelli riportata dalla storia medica e / o sulla valutazione del neuroimaging;

l'abitudine tabagica corrente o passata, è stata valutata sulla base delle informazioni raccolte utilizzando un questionario semi-strutturato.

2.7 Valutazione cognitiva

La valutazione cognitiva, così come la diagnosi di SCD, MCI, AD e VaD, sono state effettuate secondo un protocollo di demenza multidimensionale, che indaga i domini relativi agli aspetti cognitivi globale, della funzione esecutiva, della capacità attentivo / visuostrutturale, della memoria, del linguaggio e della valutazione neuropsichiatrica.

La valutazione neuropsicologica utilizzata nello studio ha incluso la seguente batteria di test:

a) Cognizione globale e disturbi della memoria soggettiva

- Mini-Mental State Examination (MMSE) (Measso e altri 1993)
- Test di Intelligenza Breve (TIB) (G. Sartori, L. Colombo, G. Vallar, M. L. Rusconi 1997)
- Memory Assessment Clinics-Questionnaire (MAC-Q) (Crook et al., 1992)

b) Memoria episodica

- Rey Auditory Verbal Learning Test immediato, richiamo e ritardato (Rey A 1964)
- Il test di tre oggetti e tre posti (Prestia et al., 2006)
- Spatial Recall Test 10/36 (SPART 10/36) (memoria visuospatiale) (Gerstenecker et al., 2016) c)

c) Funzioni esecutive

- Matrici colorate progressive di Raven (Raven JC, 1940)
- Batteria di valutazione frontale (FAB) (Dubois et al., 2000)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

- Verbal Fluency (Novelli et al., 1986)

d) Linguaggio

- Token Test (DE RENZI e VIGNOLO 1962)

e) Capacità attentiva / visuocostruttiva

- Clock Drawing Test (Shulman e altri 1993)

- Matrici attentive

La valutazione comportamentale ha incluso:

- HADS (Snaith 2003)

- Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (Lewinsohn et al., 1997);

- Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)

La presenza di un sintomo depressivo significativo (HLDS) è stata valutata con la CES-D (punteggio CESD cut-off ≥ 16 sintomatica per sintomatologia depressiva rilevante). La batteria neuropsicologica e comportamentale è stata somministrata da psicologi con training in neuropsicologia; i dati grezzi sono stati corretti per età e scolarità in base ai dati normativi italiani. Tutta la valutazione ha richiesto circa 60 minuti.

2.8 Analisi statistica

Le analisi statistiche descrittive sono state calcolate per la popolazione esaminata al baseline utilizzando il software STATA v14.4 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Per tutte le analisi, è stato assunto il valore $p \leq 0,05$ per indicare la significatività (a due code). I valori di prevalenza di SMC, MCI AD e VaD sono stati calcolati con intervalli di confidenza del 95% corretti per sesso, per età e per anni di scolarità (a intervalli di 5 anni).

La distribuzione normale e l'omogeneità delle variabili sono state testate rispettivamente con il test Kolmogorov-Smirnov e di Levene. I valori medi con relativa deviazione standard (SD) o mediana con relativo intervallo interquartile (IQR) sono stati calcolati per le variabili quantitative, mentre per le variabili qualitative sono state utilizzate le frequenze. I dati medi sono stati confrontati con



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

un'analisi della varianza a una via (ANOVA) ed il test post hoc di Scheffe, mentre i confronti delle differenze nelle mediane sono stati analizzati con il test di Mann-Whitney. È stata eseguita un'analisi di regressione logistica univariata al fine di valutare i fattori associati all'SCD, MCI, AD e VaD vs i controlli normali (reference category). Le covariate di studio, che sono risultate significativamente associate ad una delle precedenti condizioni dopo l'analisi univariata ($p < 0,05$), sono state inserite nei 4 modelli di regressione logistica multivariata. Questa è stata eseguita per studiare l'effetto indipendente dei diversi fattori sulle diagnosi di SCD, MCI, AD e VaD. L'età, gli anni di scolarità ed il sesso sono stati considerati fattori confondenti a priori. La qualità di ciascun modello di regressione logistica eseguito è stata verificata mediante l' Akaike Information Criterion (AIC).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

3. Risultati

In totale 2.010 soggetti hanno partecipato allo studio ZAP (tasso di rispondenza=77.4%). Di questi 53 soggetti sono stati esclusi dalle analisi successive poiché non risultavano affetti da SCD, MCI, AD e/o VaD ma risultavano affetti da altre patologie non oggetto del presente studio o presentavano basso MMSE e/o missing data (Tabella 2). Pertanto, alla fine sono stati inclusi nella presente analisi un totale di 1.957 soggetti d'età pari o superiore ai 50 anni.

Tabella 2 Soggetti esclusi dalla valutazione

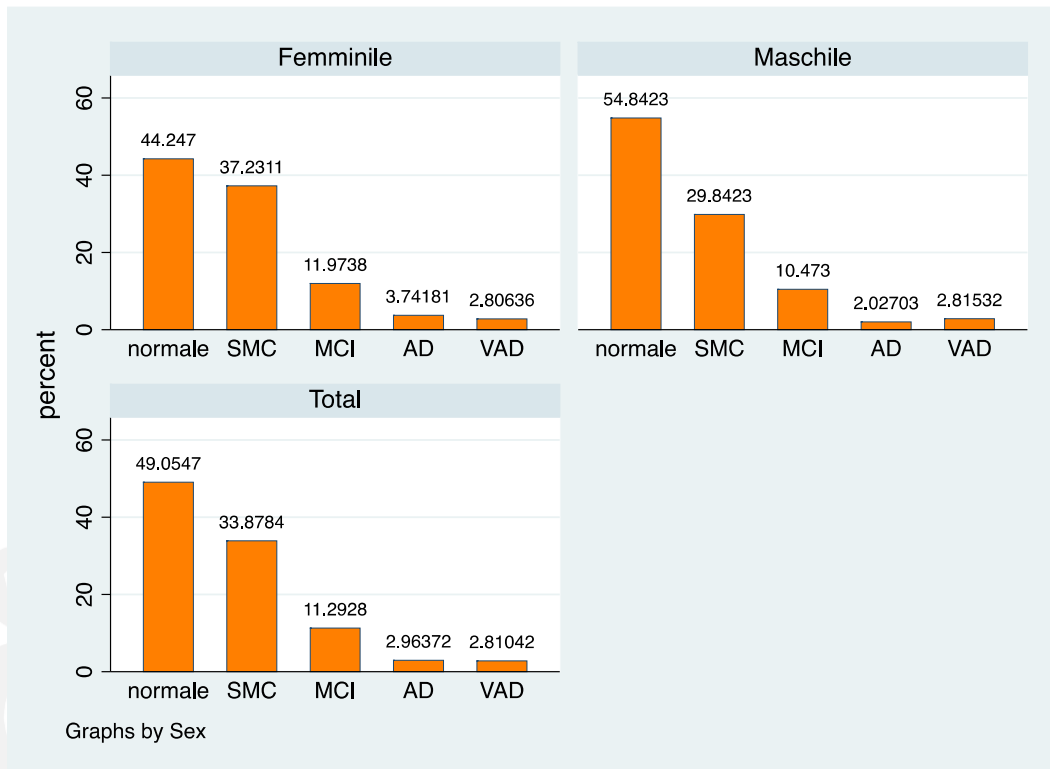
Motivi di esclusione	N	%
Demenza secondaria	10	18,9
Basso MMSE	5	9,4
Psicosi	21	39,6
Demenza dubbia	3	5,7
Ritardo mentale	9	17,0
Distrofia miotonica	1	1,9
Altra demenza	3	5,7
Dati mancanti	1	1,9
Totale	53	100

In figura 3 viene riportata la prevalenza grezza dei soggetti, che sono stati classificati in 663 SCD (33,9%, IC95% 31,8-36,0), 221 MCI (11,3%, IC95% 9,9-12,8), 58 AD (3,0%, IC95% 2,3-3,8), 55 VaD (2,8%, IC95% 2,1-3,6) e 960 controlli normali (49,0%, IC95% 46,8-51,3). Le donne hanno una maggiore prevalenza dell'SCD (37,2% vs 29,8%), di MCI (12,0% vs 10,5%) e di AD (3,7% vs 2,0%). Mentre risulta simile la prevalenza di VaD tra le donne e gli uomini (2,8%).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Figura 3 Prevalenza di SMC, MCI, AD e VaD

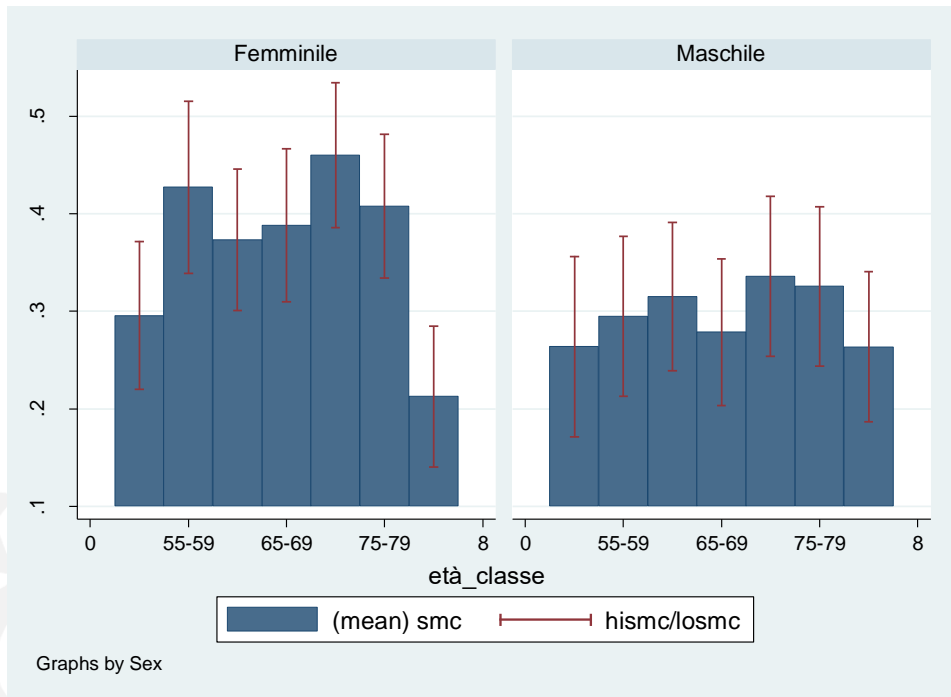


La distribuzione per età delle donne con SCD mostra un andamento ondulante con un primo picco tra i 55-59 anni ed un secondo picco tra i 70-74 anni. Un simile andamento per età si nota tra i soggetti di sesso maschile affetti da SCD con un picco di entità minore rispetto alle donne raggiunto nella fascia d'età 70-74 anni (Figura 4).



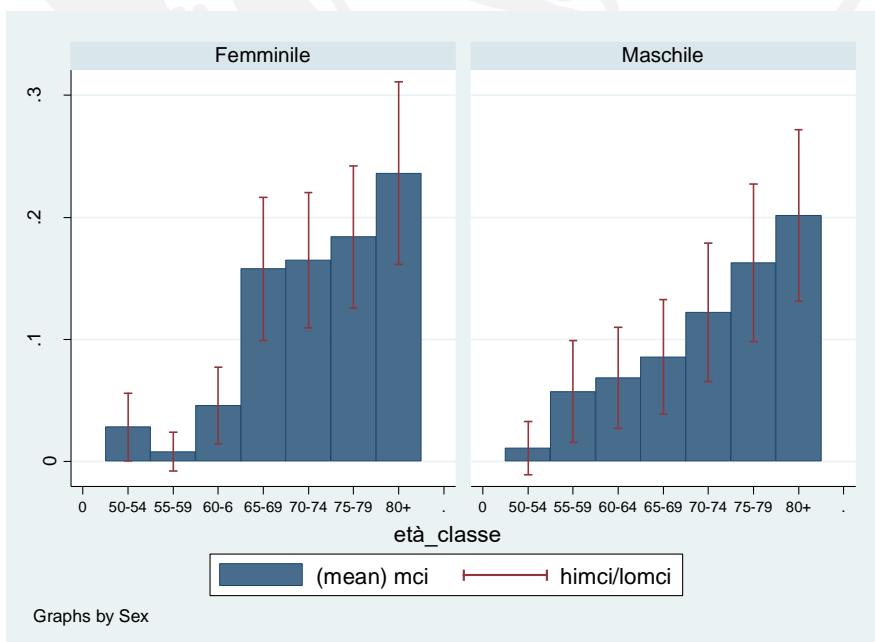
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Figura 4 Distribuzione per età dei SCD



La distribuzione degli MCI ha un andamento crescente sia tra le donne che tra gli uomini raggiungendo il picco nella classe d'età 80+ (Figura 5).

Figura 5 Distribuzione per età dei MCI

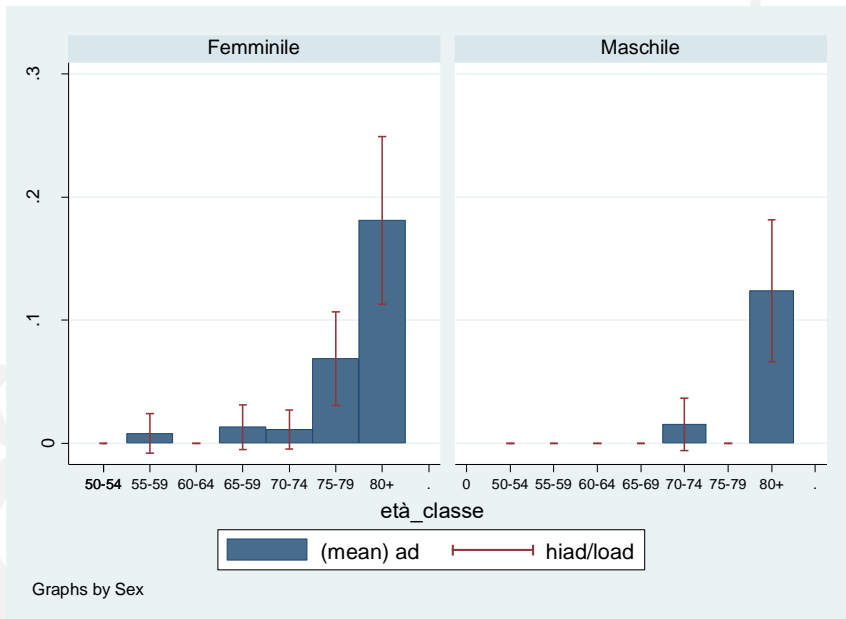




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

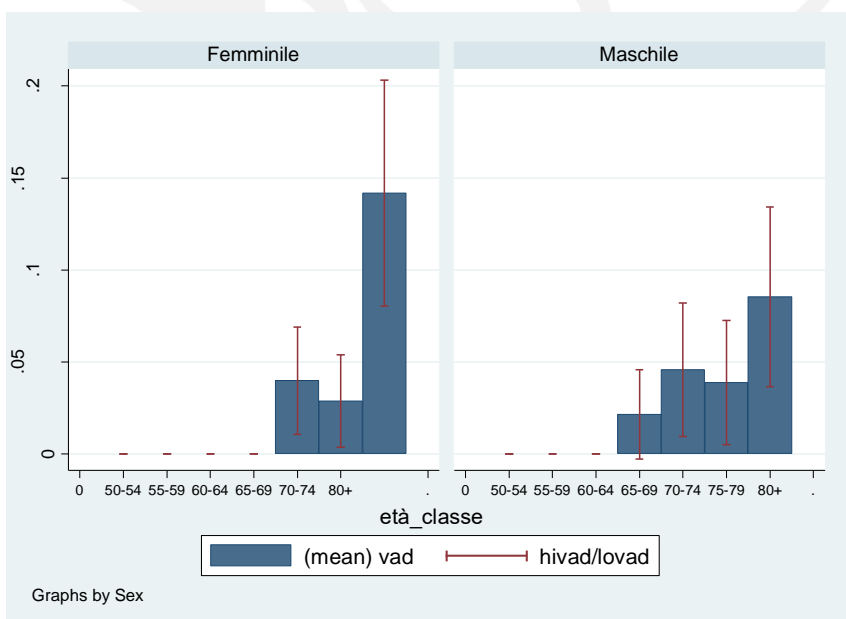
La distribuzione dei casi di AD vede una comparsa più precoce nelle donne (55-59 anni) ma raggiunge il picco sia nelle donne che negli uomini nella fascia d'età 80+ (Figura 6).

Figura 6 Distribuzione per età dei AD



La VaD risulta essere più precoce negli uomini (65-69 anni) ma raggiunge il picco sia nelle donne che negli uomini nella fascia d'età 80+ (Figura 7).

Figura 7 Distribuzione per età dei VaD

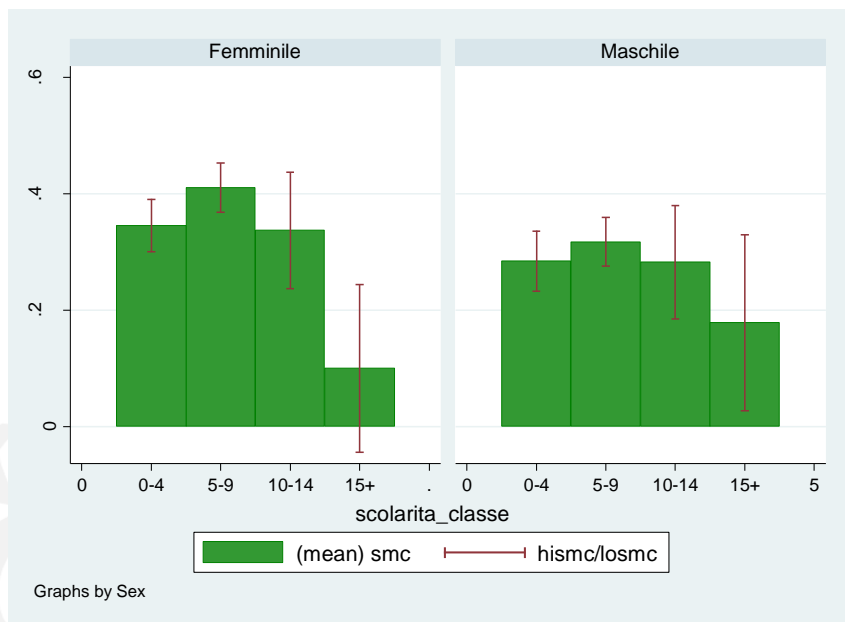




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

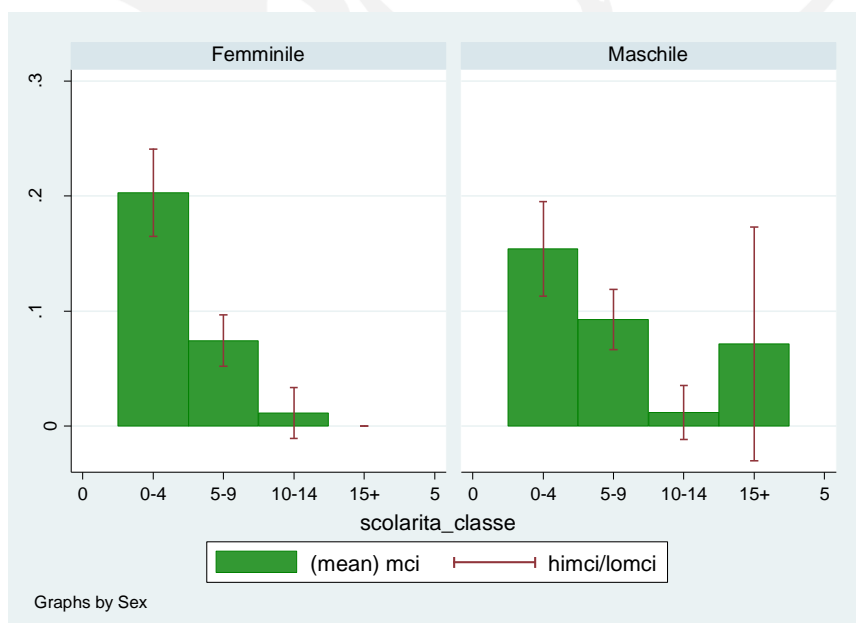
La distribuzione della scolarità mostra un andamento ondulante nei soggetti con SCD raggiungendo il picco nelle donne e negli uomini con 5-9 anni di scolarità (Figura 8).

Figura 8 Distribuzione per scolarità dei SCD



La distribuzione della scolarità nelle donne con MCI ha un andamento decrescente con un picco tra gli 0-4 anni ed un valore estremo di 10-14 anni. Negli uomini ha un andamento ondulante con un picco tra gli 0-4 anni ed un valore estremo di 15+ anni (Figura 9).

Figura 9 Distribuzione per scolarità dei MCI

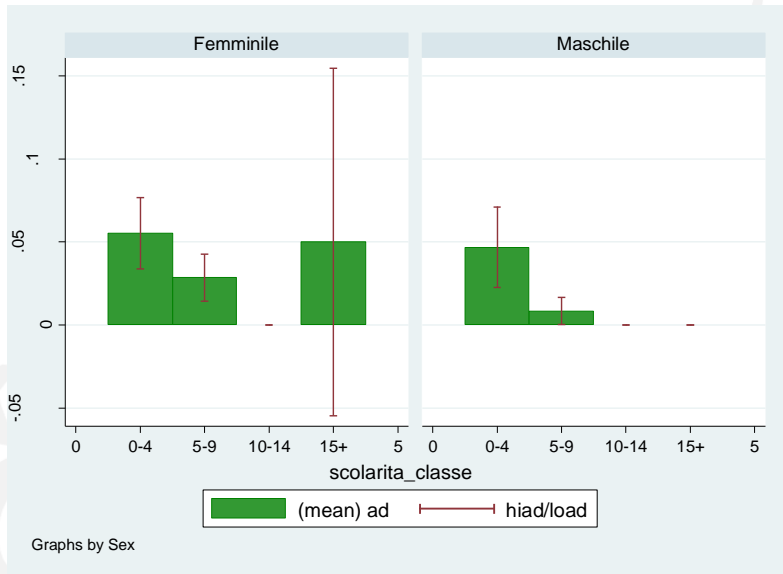




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

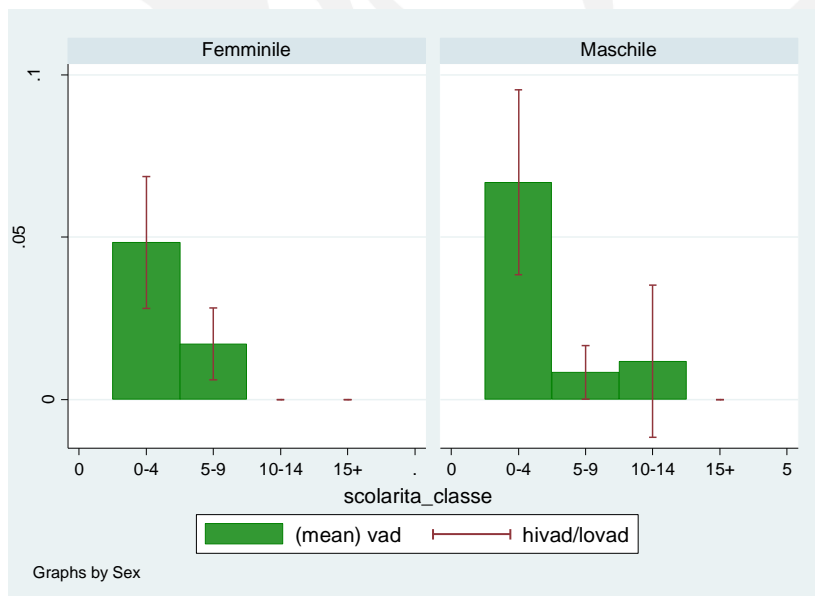
La scolarità dei soggetti affetti da AD ha un valore decrescente nelle donne e negli uomini con un valore massimo di 0-4 anni ed un valore estremo di 15+ nelle donne e di 5-9 anni negli uomini (Figura 10)

Figura 10 Distribuzione per scolarità degli AD



La scolarità dei soggetti con VaD (Figura 11) assume un valore decrescente sia nelle donne che negli uomini con un valore più frequente di 0-4 anni. Il valore di scolarità estrema raggiunto è di 5-9 anni nelle donne e di 10-14 anni negli uomini.

Figura 11 Distribuzione per scolarità dei VaD





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

La tabella 3 mostra le caratteristiche demografiche, lo stile di vita adottato dei soggetti con SCD, MCI, AD, VaD e controlli normali (NC). In generale il campione è costituito maggiormente da donne (54,6%), con una età mediana di 68 anni (IQR 60-76) e con 5 anni (IQR 3-12) di scolarità. Tra gli stili di vita adottati vi è stata più frequentemente l'assunzione di caffè (81,6%), seguita da quella di vino (31,9%) e dal fumo attivo (11,0%).

Confrontando i soggetti con SCD, MCI, AD, VaD e NC si può notare che il sesso maschile è meno rappresentato in maniera significativa tra gli AD (31,0%), seguiti dagli SCD (40,0%) e dagli MCI (42,1%) ($p < 0,001$). L'età maggiore viene riportata dagli AD (84, IQR 78-90), seguiti dagli MCI (74, IQR 68-80) e dagli SCD e VaD (64, IQR 57-72) ($p < 0,001$). I valori di scolarità inferiori vengono osservati negli AD (3, IQR 1-5), seguiti dagli MCI (4, IQR 2-5) e dagli SCD (5, IQR 4-8) ($p < 0,001$). Tra gli stili di vita il fumo attivo era più diffuso tra i NC (13,3%), seguiti dagli SCD (9,9%), e dagli MCI (8,1) ($p = 0,002$). L'assunzione di caffè è maggiormente frequente tra gli SCD (85,5%), seguiti dai NC (81,2%) e dagli AD (81,0%). I soggetti più frequentemente ricoverati erano i soggetti con VaD (61,8%), seguiti dagli SCD (47,7%) e dagli MCI (46,1%) ($p = 0,004$).

Tabella 3 Caratteristiche demografiche, stili di vita e potenziali fattori trigger per declino/deterioramento cognitivo.

	Totale (N=1957)	NC (N=960)	SCD (N=663)	MCI (N=221)	AD (N=58)	VaD (N=55)	p
Sesso maschile (%)	888 (45,4)	487 (50,7)	265 (40,0)	93 (42,1)	18 (31,0)	25 (45,4)	<0,001
Età, mediana (IQR)	68 (60-76)	68 (60-75)	64 (57-72)	74 (68-80)	84 (78-90)	64 (57-72)	<0,001
Scolarità anni, mediana (IQR)	5 (3-12)	5 (3-8)	5 (4-8)	4 (2-5)	3 (1-5)	5 (4-8)	<0,001
Fumo Attivo, n (%)	216 (11,0)	128 (13,3)	66 (9,9)	18 (8,1)	2 (3,4)	2 (3,6)	0,002
Fumo Passivo, n (%)	718 (36,7)	349 (36,3)	252 (38,0)	80 (36,2)	18 (31,0)	19 (34,5)	0,758
Vino, n (%)	624 (31,9)	308 (32,1)	208 (31,4)	77 (34,8)	12 (20,7)	19 (34,5)	0,149
Caffè, n (%)	1600 (81,6)	780 (81,2)	567 (85,5)	175 (79,2)	47 (81,0)	31 (56,4)	<0,001
Thè, n (%)	196 (10,0)	86 (9,0)	76 (11,5)	23 (10,4)	5 (8,6)	6 (10,9)	0,799
Fratture, n (%)	493 (25,2)	224 (23,3)	164 (24,7)	65 (29,4)	23 (39,6)	17 (30,9)	0,071
Interventi, n (%)	1101 (56,3)	508 (52,9)	409 (61,7)	118 (53,4)	34 (58,6)	32 (58,2)	0,155
Ricoveri, n (%)	851 (43,5)	376 (39,2)	316 (47,7)	102 (46,1)	23 (39,6)	34 (61,8)	0,004
Trauma cranico, n (%)	153 (7,8)	65 (6,8)	55 (8,3)	23 (10,4)	5 (8,6)	3 (5,4)	0,559

La tabella 4 le informazioni anamnestiche remote e farmacologiche dei soggetti con SCD, MCI, AD, VaD e controlli normali (NC). L'anamnesi farmacologica ha riportato più frequentemente la presenza di farmaci ASA (21,1%), seguita dai farmaci anti-ansia (13,5%) e da quelli anti-aggreganti (13,4%).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Tra le patologie cronico degenerative più frequentemente riportate vi sono state l'ipertensione (47,1%), seguita dall'obesità (46,4%), dalla dislipidemia (24,6%) e dal diabete (14,2%).

Tra i farmaci utilizzati gli ASA lo erano più frequentemente tra gli SCD (27,1%) seguiti dagli AD (20,7%) e dagli MCI (19,0%) ($p=0,001$). Le vitamine per un periodo di almeno 6 mesi venivano assunte più frequentemente dagli AD (8,6%), seguiti dai VaD (5,4%) e dagli SCD (4,1%) ($p=0,007$).

I farmaci anti-aggreganti erano assunti più frequentemente dai VaD (30,9%), dagli AD (20,7%) e dai MCI (17,6%) ($p<0,001$). I neurolettici erano più frequentemente assunti agli AD (8,6%), seguiti dai VaD (3,6%) e dagli MCI (2,7%) ($p=0,001$). Delle patologie cronico degenerative l'ipertensione era più frequente tra i VaD (54,5%), seguiti dagli AD (53,4%) e dai SCD (52,5%) ($p=0,005$). L'ictus è stato prevalente tra i soggetti con VaD (61,8%), seguiti dagli AD (12,1%), e dai MCI (8,1%) ($p<0,001$). La fibrillazione atriale è stata maggiormente presente nei VaD (18,2%), seguiti dagli AD (3,4%) e dai MCI (3,2%) ($p<0,001$). Infine l'obesità era più frequente tra i SCD (49,9%), seguiti dai NC (47,2%) e dai MCI (44,8%).

Tabella 4 Anamnesi patologica e farmacologica dei soggetti con declino/deterioramento cognitivo.

	Totale (N=1957)	NC (N=960)	SCD (N=663)	MCI (N=221)	AD (N=58)	VaD (N=55)	p
Farmaci ASA, n (%)	414 (21,1)	174 (18,1)	180 (27,1)	42 (19,0)	12 (20,7)	4 (7,3)	0,001
Vitamine da almeno 6 mesi, n (%)	64 (3,3)	20 (2,1)	27 (4,1)	8 (3,6)	5 (8,6)	3 (5,4)	0,007
Contraccettivi orali, n (%)	29 (1,5)	16 (1,7)	11 (1,7)	2 (0,9)	0	0	0,466
Anti-aggreganti, n (%)	262 (13,4)	92 (9,6)	102 (15,4)	39 (17,6)	12 (20,7)	17 (30,9)	<0,001
Anti-depressivi, n (%)	96 (4,9)	33 (3,4)	43 (6,5)	15 (6,8)	5 (8,6)	0	0,015
Anti-ansia, n (%)	265 (13,5)	107 (11,1)	108 (16,3)	36 (16,3)	7 (12,1)	7 (12,7)	0,094
Neurolettici, n (%)	36 (1,8)	11 (1,1)	12 (1,8)	6 (2,7)	5 (8,6)	2 (3,6)	0,001
Parkinson, n (%)	17 (0,9)	3 (0,3)	8 (1,2)	2 (0,9)	2 (3,4)	2 (3,6)	0,01
IMA, n (%)	84 (4,3)	37 (3,8)	32 (4,8)	18 (8,1)	0	2 (3,6)	0,423
Ipertensione, n (%)	921 (47,1)	397 (41,3)	347 (52,3)	116 (52,5)	31 (53,4)	30 (54,5)	0,005
Diabete T2, n (%)	278 (14,2)	109 (11,3)	113 (17,0)	36 (16,3)	8 (13,8)	12 (21,8)	0,03
Tiroidopatie, n (%)	148 (7,6)	59 (6,1)	61 (9,2)	19 (8,6)	3 (5,2)	6 (10,9)	0,232
Dislipidemia, n (%)	481 (24,6)	227 (23,6)	206 (31,1)	53 (24,0)	16 (27,6)	8 (14,5)	0,019
Ictus, n (%)	130 (6,6)	32 (3,3)	42 (6,3)	18 (8,1)	7 (12,1)	34 (61,8)	<0,001
Fibrillazione atriale, n (%)	51 (2,6)	19 (2,0)	13 (2,0)	7 (3,2)	2 (3,4)	10 (18,2)	<0,001
Epatite cronica, n (%)	58 (3,0)	21 (2,2)	25 (3,8)	8 (3,6)	0	4 (7,3)	0,073
Nefropatia cronica, n (%)	87 (4,4)	34 (3,5)	35 (5,3)	9 (4,1)	3 (5,2)	6 (10,9)	0,097
Pneumopatia cronica, n (%)	167 (8,5)	75 (7,8)	57 (8,6)	18 (8,1)	7 (12,1)	10 (18,2)	0,093
Obesità, n (%)	909 (46,4)	453 (47,2)	331 (49,9)	99 (44,8)	15 (25,9)	11 (20,0)	<0,001



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Confrontando gli SCD con i NC (Tabella 5) all'analisi univariata sono risultati significativamente associati il sesso femminile (OR sesso maschile 0,65, $p < 0,001$), l'aumento dell'età (OR=1,03, $p < 0,001$) la minore scolarità (OR=0,93, $p < 0,001$), il fumo attivo (OR=0,67, $p = 0,012$), gli interventi (OR=1,26, $p = 0,028$), aver effettuato un precedente ricovero (OR=1,27, $p = 0,022$), l'assunzione di farmaci ASA (OR=1,56, $p < 0,001$), di vitamine da almeno 6 mesi (OR=1,87, $p = 0,037$), di anti-aggreganti (OR= 1,59, $p = 0,002$), di anti-depressivi (OR=1,84, $p = 0,01$), di farmaci anti-ansia (OR=1,46, $p = 0,011$), la presenza di ipertensione (OR= 1,39, $p = 0,001$), di DMT2 (OR=1,49, $p = 0,007$), di dislipidemia (OR= 1,34, $p = 0,011$). Inserendo i fattori significati all'univariata in un modello di regressione logistica multivarita gli unici significativamente associati all'SCD sono stati il sesso femminile (OR sesso maschile=0,72, $p = 0,007$), la maggiore età (OR=1,02, $p = 0,003$), la minore scolarità (OR=0,95, $p = 0,001$) e l'assunzione di farmaci ASA (OR=1,3, $p = 0,043$).

La diagnosi di MCI rispetto ai NC (Tabella 5) era associata con il sesso femminile (OR sesso maschile=0,71, $p = 0,021$), la maggiore età (OR=1,1, $p < 0,001$), la minore scolarità (OR=0,79, $p < 0,001$), l'assenza del fumo attivo (OR= 0,54, $p = 0,021$), la minore assunzione di caffè (OR=0,59, $p = 0,012$), l'assunzione di anti-aggreganti (OR=1,93, $p = 0,002$), di anti-depressivi (OR=1,95, $p = 0,037$), l'insorgenza di IMA (OR=2,44, $p = 0,003$), di ipertensione (OR=1,47, $p = 0,012$), di ictus (OR=2,44, $p = 0,003$). L'analisi logistica multivariata tra i fattori associati all'univariata ha identificato come fattori associati all'MCI soltanto la maggiore età (OR=1,1, $p < 0,001$).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Tabella 5 Analisi Univariata e Multivariata dei SCD e MCI vs NC

	SCD crude OR	p	SCD adjusted OR	p	MCI crude OR	p	MCI adjusted OR	p
Sesso maschile (%)	0,65	<0,001	0,72	0,007	0,71	0,021	1,58	0,325
Età, mediana (IQR)	1,03	<0,001	1,02	0,003	1,1	<0,001	1,1	<0,001
Scolarità anni, mediana (IQR)	0,93	<0,001	0,95	0,001	0,79	<0,001	0,86	0,088
Fumo Attivo, n (%)	0,67	0,012	0,92	0,657	0,54	0,021	0,78	0,739
Fumo Passivo, n (%)	0,97	0,752			0,92	0,59		
Vino, n (%)	0,87	0,195			1,05	0,74		
Caffè, n (%)	0,88	0,416			0,59	0,012	1,19	0,773
Thè, n (%)	1,22	0,234			1,13	0,614		
Fratture, n (%)	0,99	0,992			1,28	0,143		
Interventi, n (%)	1,26	0,028	1,09	0,428	0,91	0,562		
Ricoveri, n (%)	1,27	0,022	1,05	0,654	1,23	0,178		
Trauma cranico, n (%)	1,17	0,402			1,54	0,093		
Farmaci ASA, n (%)	1,56	<0,001	1,3	0,043	1,01	0,976		
Vitamine da almeno 6 mesi, n (%)	1,87	0,037	1,67	0,107	1,68	0,22		
Contraccettivi orali, n (%)	0,78	0,53			0,43	0,266		
Anti-aggreganti, n (%)	1,59	0,002	1,37	0,066	1,93	0,002	2,09	0,144
Anti-depressivi, n (%)	1,84	0,01	1,41	0,197	1,95	0,037	0,7	0,725
Anti-ansia, n (%)	1,46	0,011	1,25	0,178	1,48	0,063		
Neurolettici, n (%)	1,5	0,336			2,3	0,105		
Parkinson, n (%)	1,65	0,056			2,77	0,266		
IMA, n (%)	0,81	0,459			2,44	0,003	0,36	0,063
Ipertensione, n (%)	1,39	0,001	1,1	0,4	1,47	0,012	1,1	0,828
Diabete T2, n (%)	1,49	0,007	1,25	0,15	1,43	0,086		
Tiroidopatie, n (%)	1,45	0,053			1,37	0,253		
Dislipidemia, n (%)	1,34	0,011	1,11	0,395	0,96	0,798		
Ictus, n (%)	1,82	0,012			2,44	0,003	4,88	0,115
Fibrillazione atriale, n (%)	0,93	0,838			1,55	0,326		
Epatite cronica, n (%)	1,64	0,098			1,6	0,263		
Nefropatia cronica, n (%)	1,42	0,152			1,1	0,797		
Pneumopatia cronica, n (%)	1,04	0,843			0,99	0,989		
Obesità, n (%)	0,99	0,966			0,86	0,332		



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

I soggetti con AD rispetto ai NC (Tabella 6) erano associati con il sesso femminile (OR sesso maschile=0,44, $p=0,004$), la maggiore età (OR=1,23, $p<0,001$), la minore scolarità (OR=0,74, $p<0,001$), la minore abitudine tabagica (OR=0,21, $p=0,033$), l'assunzione di vino (OR=0,49, $p=0,03$), una precedente frattura (OR=1,96, $p=0,017$), l'assunzione di vitamine da almeno 6 mesi (OR= 5,03, $p=0,001$), di anti-aggreganti (OR=2,25, $p=0,018$), di neurolettici (OR=7,55, $p<0,001$), essere affetto da Parkinson (OR= 10,78, $p=0,01$), da Ictus (OR=3,66, $p=0,002$), non essere obesi (OR=0,38, $p=0,002$). All'analisi multivariata i fattori associati con AD sono stati il sesso femminile (OR sesso maschile=0,33, $p=0,021$) e la maggiore età (OR=1,24, $p<0,001$).

I fattori associati con la diagnosi di VaD rispetto ai NC (Tabella 6) erano stati la maggiore età (OR=1,18, $p<0,001$), la minore scolarità (OR= 0,71, $p<0,001$), l'assenza dell'abitudine tabagica (OR=0,23, $p=0,043$), la mancata assunzione di caffè (OR= 0,17, $p<0,001$), aver effettuato precedenti ricoveri (OR=2,77, $p=0,001$), l'assunzione di anti-aggreganti (OR=4,1, $p<0,001$), essere affetti da Parkinson (OR=12,12, $p=0,007$), da diabete T2 (OR=2,1, $p=0,031$), da ictus (OR=42,68, $p=<0,001$), da fibrillazione atriale (OR=10,99, $p<0,001$), da epatite cronica (OR=3,46, $p= 0,028$), da nefropatia cronica (OR= 3,3, $p=0,011$), da pneumopatia cronica (OR=2,6, $p=0,01$) ed essere meno obesi (OR= 0,34, $p=0,003$). All'analisi multivariata i fattori associati con la diagnosi di VaD sono stati la maggiore età (OR=1,16, $p<0,001$), una minore scolarità (OR=0,75, $p=0,01$), una minore assunzione di caffè (OR= 0,18, $p=0,001$), essere affetti da ictus (OR=31,6, $p<0,001$), da fibrillazione atriale (OR=5,45, $p=0,033$) e da epatite cronica (OR= 15,99, $p=0,002$),



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Tabella 6 Analisi Univariata e Multivariata degli AD e VaD vs NC

	AD crude OR	p	AD adjusted OR	p	VaD crude OR	p	VaD adjusted OR	p
Sesso maschile (%)	0,44	0,004	0,33	0,021	0,81	0,447	0,74	0,569
Età, mediana (IQR)	1,23	<0,001	1,24	<0,001	1,18	<0,001	1,16	<0,001
Scolarità anni, mediana (IQR)	0,74	<0,001	0,88	0,12	0,71	<0,001	0,75	0,01
Fumo Attivo, n (%)	0,21	0,033	2,73	0,239	0,23	0,043	1,09	0,94
Fumo Passivo, n (%)	0,7	0,223			0,85	0,573		
Vino, n (%)	0,49	0,03	0,37	0,053	1,05	0,873		
Caffè, n (%)	0,57	0,119			0,17	<0,001	0,18	0,001
Thè, n (%)	0,89	0,816			1,16	0,735		
Fratture, n (%)	1,96	0,017	1,26	0,556	1,37	0,305		
Interventi, n (%)	1,17	0,59			1,21	0,516		
Ricoveri, n (%)	0,94	0,816			2,77	0,001	0,81	0,687
Trauma cranico, n (%)	1,2	0,701			1,28	0,612		
Farmaci ASA, n (%)	1,07	0,834			0,53	0,239		
Vitamine da almeno 6 mesi, n (%)	5,03	0,001	2,81	0,203	2,73	0,115		
Anti-aggreganti, n (%)	2,25	0,018	2,03	0,134	4,1	<0,001	1,49	0,493
Anti-depressivi, n (%)	2,46	0,073						
Anti-ansia, n (%)	1,01	0,988			1,14	0,75		
Neurolettici, n (%)	7,55	<0,001	7,07	0,063	3,21	0,137		
Parkinson, n (%)	10,78	0,01	2,5	0,527	12,12	0,007	3,26	0,439
IMA, n (%)					0,62	0,559		
Ipertensione, n (%)	1,44	0,188			1,64	0,086		
Diabete T2, n (%)	1,14	0,733			2,1	0,031	1,19	0,787
Tiroidopatie, n (%)	0,77	0,666			1,85	0,178		
Dislipidemia, n (%)	1,12	0,712			0,52	0,097		
Ictus, n (%)	3,66	0,002	2,87	0,107	42,68	<0,001	31,6	<0,001
Fibrillazione atriale, n (%)	1,64	0,514			10,99	<0,001	5,45	0,033
Epatite cronica, n (%)					3,46	0,028	15,99	0,002
Nefropatia cronica, n (%)	1,38	0,606			3,3	0,011	1,24	0,835
Pneumopatia cronica, n (%)	1,49	0,34			2,6	0,01	1,81	0,367
Obesità, n (%)	0,38	0,002	0,75	0,477	0,34	0,003	0,62	0,367



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

4. Discussione

Il principale punto di forza di questo studio è dato dalle caratteristiche della coorte, che è composta da individui di età pari o superiore a 60 anni, con una bassa istruzione e residenza in una piccola città rurale.

Gli studi che hanno valutato la relazione tra fattori clinico-demografici e demenza condotti nelle popolazioni rurali sono piuttosto pochi. (207) (200)

Dal punto di vista epidemiologico, ci sono possibili esposizioni ambientali raggruppate che sono collegate a diverse aree geografiche e che sono associate alla malattia. Nel presente studio, vivere in un'area rurale può comportare l'esposizione a cluster di fattori di rischio o protettivi per il declino cognitivo rispetto ai soggetti che vivono in altre aree urbane. Ciò può avere ripercussioni importanti sulla gestione e sull'impatto della salute pubblica.

Le definizioni di "ruralità" sono eterogenee nella ricerca sanitaria. In effetti, la definizione di ruralità varia ampiamente nei diversi report e alcuni di essi non riportano sulla base di quale criterio le aree siano state definite "rurali". (38) In uno studio condotto in Giappone, un'unità amministrativa è stata definita "rurale" se la sua popolazione risultava essere meno di 30.000 abitanti. (208) Le aree rurali sono state definite "dalla bassa densità di popolazione e dallo stile di vita agrario tradizionale" dal gruppo di ricerca sulla demenza 10/66. (209) Il progetto IMAGE ha definito un'area rurale come un'area costituita prevalentemente da villaggi piuttosto che da città. (38)

In effetti, una definizione del concetto di ruralità che si adatta perfettamente è difficile da rintracciare e l'importanza epidemiologica risiede nelle caratteristiche contrastanti delle aree rurali rispetto a quelle urbane: densità della popolazione, accesso ai servizi sanitari e fattori che favoriscono uno stile di vita sano, compreso l'inquinamento atmosferico.

Secondo queste caratteristiche la comunità di Sambuca di Sicilia (provincia di Agrigento, Italia) può essere definitivamente definita rurale. Si trova nell'entroterra della Sicilia, a circa 68 km a sud ovest di Palermo e dalla costa settentrionale e circa 89 km a nord ovest di Agrigento, che si trova sulla costa meridionale. La città di Sambuca ha una popolazione di 6207 abitanti (dicembre 2010). L'economia locale è principalmente basata sull'agricoltura e sulla pastorizia. Un grado di istruzione relativamente basso è una connotazione caratteristica di una popolazione rurale, specialmente nelle persone anziane. La popolazione di Sambuca inclusa nello ZAP ha una formazione media di circa cinque anni (cioè solo la scuola primaria secondo la normativa vigente in Italia). In particolare, i soggetti all'interno dei gruppi diagnostici (AD e MCI) hanno un numero medio di anni di scolarizzazione inferiore rispetto al NC. È stato suggerito che individui con bassi livelli di istruzione hanno un aumentato rischio di



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

demenza. (210) (211) (212) (213) La relazione inversa tra livello d'istruzione e declino cognitivo potrebbe essere spiegata sulla base di tre teorie:

1) l'ipotesi del "brain reserve" afferma che l'istruzione ha un effetto protettivo perché migliora le risorse cognitive strutturali (numero di cellule neuronali o densità di connessioni) e sono necessari maggiori cambiamenti fisiopatologici per superare la soglia che innesca la demenza. Secondo questa ipotesi il momento eziopatogenetico potrebbe essere collegato a fattori congeniti o fattori agenti nei primi anni di vita. (214) (215) (216)

2) l'ipotesi della "cognitive reserve" è una versione che è funzione della prima tesi. Essa ipotizza la capacità del cervello di utilizzare le reti cerebrali in modo più efficiente o di assumere reti alternative di fronte al danno cerebrale. (42)

3) L'alternativa all'idea di riserva contro il danno cerebrale è l'ipotesi del "brain battering". Secondo questa teoria, le persone con un livello d'istruzione superiore e uno stato socio-economico più elevato sarebbero esposte a un minor numero di tossine, godrebbero di uno stile di vita più sano e avrebbero un maggiore accesso ad un'assistenza sanitaria di qualità. Queste condizioni potrebbero portare a una riduzione delle lesioni cerebrali che contribuiscono alla demenza. (217)

I principali limiti di questo studio includono il suo disegno trasversale, la mancanza di dati completi riguardanti le variabili clinico-socio-demografiche dei dati raccolti al baseline. Infatti, in questo studio è possibile valutare un'associazione tra fattori clinico-socio-demografici e declino cognitivo, ma è impossibile descrivere la direzione di questa associazione (cioè, se l'esposizione è identificata prima dell'esito, contribuendo così all'insorgenza della malattia).

Prevalenza di AD, MCI, SCD e VaD

La prevalenza di AD (8%) nella popolazione con età superiore a 60 anni è stata leggermente superiore ai valori riportati precedentemente in Italia, pari a circa il 6,6%, nella popolazione ILSA oltre i 65 anni, (218) mentre la prevalenza di MCI (39,5%) è molto più alta se confrontata con quella riportata utilizzando i criteri della Mayo Clinic (18,9%). (19) Tuttavia, numerosi studi hanno riportato una prevalenza estremamente variabile di MCI al variare delle caratteristiche della popolazione e del setting dello studio. (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229) (230) (231) (232) Pertanto, è probabile che diverse caratteristiche dello studio (ad esempio l'età della coorte) e le condizioni che influenzano lo stile di vita, tra cui la ruralità della popolazione, il grado di scolarizzazione, la dieta e vari altri fattori ambientali possano influenzare fortemente la prevalenza di MCI, AD e VaD. La maggiore prevalenza di MCI in questa coorte è probabilmente dovuta al fatto che le prestazioni cognitive sono state corrette per i dati normativi italiani raccolti principalmente



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

nelle aree urbane, e questo probabilmente porta ad una sovrastima della presenza di MCI nello ZAP. Infatti, un ulteriore passo dello studio sarà quello di calcolare i dati normativi dallo ZAP utilizzando i dati relativi a soggetti senza declino cognitivo appartenenti alla stessa coorte. Uno studio con criteri più severi per la compromissione in ciascun dominio cognitivo (ad es., la prestazione al di sotto del cut-off di almeno due test dello stesso dominio sarà necessaria per considerare compromessa la funzione cognitiva nel caso di MCI amnestico/non amnestico). (233) In questo ultimo studio, un'analisi preliminare della coorte ZAP di 300 individui senza demenza che ha utilizzato queste correzioni e cut-off ha dato circa il 20-22% della prevalenza complessiva di MCI, quindi all'interno dell'intervallo degli studi riportati precedentemente.

Una recente meta-analisi ha suggerito che la vita rurale è associata a un aumento dei tassi di Alzheimer, in particolare vivere in un setting rurale nelle prime fasi della vita può avere grandi effetti sull'esito della malattia. (38) Le ragioni di questi tassi variabili devono ancora essere chiarite. Ci sono due possibili spiegazioni: l'effetto più forte della ruralità su determinati fattori di rischio può dipendere dall'esposizione precoce nella giovane età o dalla durata dell'esposizione. (38)

Molti fattori di rischio socio-ambientali possono avere il loro effetto sul rischio di demenza nelle fasi della vita precoce. (234) (235) (236) In effetti, la vita rurale non è di per sé un fattore di rischio per l'AD, ma potrebbe portare all'esposizione a fattori di rischio legati ad uno stile di vita non salutare (con l'aumento del carico metabolico/vascolare) o ad un accesso ridotto ai servizi sanitari. Per questo motivo, qualsiasi considerazione sulla variazione geografica della demenza deve includere anche la variazione geografica delle condizioni correlate e dei fattori di rischio, come i fattori clinico-socio-demografici. Per quanto riguarda l'MCI, non è stata trovata alcuna meta-analisi che paragonasse la prevalenza del MCI tra i soggetti che vivono in un ambiente rurale rispetto a quello urbano.

Inoltre, l'aumento della prevalenza di AD e MCI in questa popolazione potrebbe essere correlato al basso livello di istruzione dei soggetti sottoposti ai test neuropsicologici. In effetti, in questa popolazione, il fattore protettivo rappresentato dall'elevato livello d'istruzione è piuttosto trascurabile.

Tuttavia, può verificarsi un errore diagnostico. Ad esempio, Gilleard (1997) ha suggerito che le indagini su popolazioni anziane con scarse scolarità possano portare a una significativa sovra-diagnosi di demenza clinica e una possibile sottodiagnosi di demenza potrebbe verificarsi anche in popolazioni relativamente istruite. Tale discrepanza è legata al fatto che l'educazione promuove alcune strategie di apprendimento permanente attraverso lo sviluppo di forme di pensiero decontestualizzato. Queste abitudini acquisite di pensare "on demand" consentirebbe alle persone istruite di ottenere risultati migliori nei test neuropsicologici. Allo stesso modo, i soggetti con un



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

basso livello d'istruzione sono in genere meno adattabili e competenti a svolgere i compiti previsti dai test neuropsicologici e sullo stato mentale. Inoltre, tali soggetti poco istruiti, mostrano meno fiducia e motivazione durante i test.

Abbiamo tentato di limitare la possibilità di bias diagnostici derivanti dal basso livello d'istruzione attraverso gli esami diagnostici dettagliati con un'accurata analisi della storia clinica dei casi che presentavano la demenza sulla base dei test neuropsicologici. Per quanto riguarda l'MCI, è stato difficile ridurre l'errore diagnostico poiché non è insolito per le persone anziane che hanno paura di non riuscire a completare il test non si sottopongono parzialmente o completamente a quel test rischiando di influenzare il risultato.

Fattori di rischio per declino cognitivo

Nel nostro studio una precedente assunzione di farmaci ASA è stata associata alla presenza di SCD. La spiegazione di tale associazione va ricercata nella possibile assunzione degli ASA va ricercata nell'uso come anti-infiammatorio, con un ruolo importante nel prevenire l'insorgenza di AD. Diversi studi hanno dimostrato che l'uso di vari farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) è associato a un ridotto rischio di sviluppare l'AD. (237) Recentemente la Cochrane Dementia e il Cognitive Improvement Group hanno pubblicato una review sugli studi clinici randomizzati (n = 14); la conclusione è stata che l'uso di questi farmaci non può essere raccomandato per il trattamento di AD. (238) Secondo questo studio, gli ASA, gli anti-infiammatori steroidei ed i FANS non hanno mostrato alcun beneficio nel trattamento dell'AD.

Sebbene si debba prestare attenzione agli effetti avversi degli ASA, in particolare il rischio di complicanze emorragiche, ci sono ragioni biochimiche per cui gli ASA potrebbero rallentare la progressione dell'AD. Gli ASA esercitano la loro azione antinfiammatoria inibendo l'enzima COX e, quindi, prevenendo la formazione di prostanoidei, tra cui le prostaglandine ed i trombossani (TX). Ci sono due principali isoforme di COX: COX-1 è costitutivo ed è espresso nella maggior parte dei tessuti. La COX-2 è in gran parte assente dai tessuti normali, ma la sua espressione può essere indotta rapidamente in risposta a stimoli infiammatori e mitogeni; tuttavia, nel cervello, COX-2 è espresso costitutivamente. Durante l'infiammazione, la generazione spontanea dei composti che inibiscono potentemente l'espressione delle citochine delle cellule microgliali, è marcatamente aumentata in presenza di ASA. (239) Le cellule endoteliali coltivate in condizioni ipossiche e trattate con ASA convertono il DHA in due serie di nuovi prodotti di di- e triidrossi, quindi la protezione delle cellule cerebrali e delle sinapsi viene immediatamente programmata e attivata. In particolare le cellule



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

vascolari, leucocitarie e neurali trattate con ASA convertono il DHA in 17R-idrossi-DHA. I derivati del 17-idrossi sono ulteriormente trasformati in resolvine e protectine. (239)

Lo studio ZAP dimostra un'associazione inversa tra l'assunzione di caffè e VaD. Le evidenze provenienti da studi sperimentali in vitro e da modelli pre-clinici animali indicano che la caffeina e altri componenti bioattivi del caffè possono avere meccanismi di neuro-protezione sul declino cognitivo e la demenza. (240)

Tuttavia, i risultati di studi prospettici osservazionali, studi randomizzati controllati ed epidemiologici sul consumo di caffè e sul declino cognitivo sono stati inconcludenti. Alcuni studi suggeriscono un'associazione protettiva, mentre altri non riportano alcun beneficio. Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno dimostrato una tendenza verso una protezione effetto della caffeina (compreso il caffè) nel declino cognitivo o nella demenza. (241)

Al contrario, una recente meta-analisi di 247 studi trasversali e di coorte sui fattori modificabili associati al declino cognitivo e alla demenza non ha trovato un'associazione con l'assunzione di caffè. (242)

Una recente meta-analisi ha raggruppato i dati provenienti da undici studi prospettici, che hanno reclutato 29.155 partecipanti. Il RR complessivo indicava che l'elevato consumo di caffè non era associato alle diverse misure di declino cognitivo o demenza (RR, 0,97, IC 95%, 0,84-1,11). Tuttavia l'analisi per sottogruppo sulla base dell'outcome ha suggerito una significativa associazione inversa tra il l'elevato consumo di caffè ed il minor rischio di Alzheimer (RR, 0,73, IC 95%, 0,55-0,97). (243)

Nella popolazione dello studio ZAP è stata trovata una forte associazione tra epatite cronica e VaD. Alcuni studi attribuiscono l'infezione da HCV alla possibilità di generare disfunzioni cognitive. Infatti secondo questi studi l'infezione da HCV può essere associata ad alterazioni della memoria di attenzione / lavoro, (244) della velocità di elaborazione, (245) (246) (247) del funzionamento esecutivo, (244) (248) del funzionamento motorio, (246) (247) dell'apprendimento verbale e della memoria. (249)

La disfunzione cognitiva associata all'infezione da HCV può essere spiegata con l'encefalopatia o l'abuso di droghe. (245) (250) Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che circa un terzo delle persone con HCV cronica hanno manifestato un deficit cognitivo, anche in assenza di cirrosi, e che la sua comparsa non è correlata all'alterazione di altri indici di funzionalità epatica, come parametri di laboratorio, carica virale o genotipo. (251)

Recentemente inoltre è stato condotto uno studio di coorte a Taiwan. Tra tutti i potenziali partecipanti di 50 anni o più, sono stati inclusi in totale 58.570 soggetti di pazienti con infezione da HCV e pazienti non infetti da HCV con un rapporto di 1:1. Ogni soggetto è stato contattato dal 1997 al 2009 per identificare casi incidenti di demenza (esordio nel 1999 o successivo). Ci sono stati 2.989 casi di



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

demenza della coorte infetta da HCV durante il periodo di follow-up. L'HR aggiustato per la demenza è stato di 1,36 (IC 95% 1,27-1,42) per i pazienti con infezione da HCV aggiustato per malattia alcol correlata, cirrosi epatica, encefalopatia epatica e carcinoma epatocellulare (252) L'infezione da HCV può aumentare il rischio di demenza ma sono necessarie ulteriori ricerche per analizzare il meccanismo d'azione.

I VRF e le malattie vascolari sono la principale causa di morbilità, disabilità e mortalità in tutto il mondo, mostrando una tendenza in continua crescita. La popolazione in questo studio ha caratteristiche peculiari della distribuzione della prevalenza dei VRF rispetto alla popolazione generale italiana e globale. La frequenza di alcuni fattori di rischio, come l'ipertensione, il diabete e l'obesità sembra essere fortemente aumentata rispetto alla prevalenza globale e quella italiana, mentre la prevalenza della dislipidemia e dei livelli di colesterolo è inferiore a quella della popolazione italiana. (253) (254)

La popolazione di questo studio è composta da soggetti di età pari o superiore a 60 anni, con un'alta prevalenza di VRF, pertanto i risultati devono essere interpretati in questo contesto. In effetti, la prevalenza di VRF nella popolazione dello studio può essere diversa per i cambiamenti nella misurazione dei fattori di rischio determinati dall'invecchiamento.

Nel presente studio, solo pochi VRF (AF, precedente stroke) erano associati al rischio di VaD. Questi risultati confermano i risultati di altri studi. (255) (256) (127) (257) In particolare i risultati dello studio ZAP suggeriscono che la diagnosi di fibrillazione atriale in età avanzata era associata ad un rischio di 5,4 volte maggiore di VaD rispetto ai NC. Questo risultato è in linea con diverse revisioni sistematiche e meta-analisi in cui è stata identificata un'associazione tra AF e deficit cognitivo. (256) (127) (257) Una recente meta-analisi ha suggerito che la fibrillazione atriale è associata ad un più alto rischio di compromissione cognitiva e demenza, in particolare aumenta il rischio di oltre il 40%, indipendentemente da un ictus clinico. (127) Nella tarda età, si è visto che gli anziani senza stroke arruolati nel "Cardiovascular Health Study" avevano un declino cognitivo globale accelerato dopo l'insorgenza di FA. (258) Un'analisi post-hoc di grandi studi randomizzati controllati ha suggerito che l'AF è associata ad un rischio più elevato di compromissione cognitiva anche in assenza di ictus. In particolare, è stato riscontrato un aumento del 30% del rischio di declino cognitivo e demenza tra i pazienti con fibrillazione atriale. (259)

I risultati del presente studio dimostrano che la diagnosi di ictus è stata associata ad un rischio di 32,6 volte maggiore di sviluppare VaD. Una revisione di studi di comunità ha riportato risultati simili, ovvero che la presenza di ictus ha raddoppiato il rischio di demenza. (255) Una recente revisione sistematica ha suggerito che l'ictus potesse adattarsi alla sequenza di eventi nel corso della vita di un



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

individuo portando dal VRF alla demenza. (260) Secondo questa sequenza, l'esposizione cumulativa ai VRF dall'inizio della vita porta a lesioni vascolari e neurodegenerative nel cervello che possono insorgere a metà della vita e continuano ad accumularsi nella età avanzata dove le lesioni immagazzinate iniziano a manifestarsi clinicamente. (260) Inoltre, revisioni sistematiche hanno evidenziato che i VRF presenti nell'infanzia, nella giovane età adulta e nella mezza età erano associati allo sviluppo di patologie cardiovascolari e demenza tardive. (235)

A sostegno di questa ipotesi, le evidenze provenienti da studi epidemiologici hanno mostrato che l'età media di esordio per infarto miocardico era di circa 65 anni, circa 70 anni per ictus e circa 85 anni per demenza. (261) (262) (263) L'associazione tra ictus e VaD nella popolazione ZAP potrebbe inserirsi in questa sequenza di eventi, in cui l'esposizione cumulativa ai vari VRF (come diabete, ipertensione e fumo) fin dalla prima età potrebbe portare ad un ictus e nelle fasi successive a demenza.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

5. Conclusioni

Il presente studio ha consentito di identificare i principali fattori di rischio associati alle forme pre-cliniche e cliniche di demenza in una popolazione rurale con un basso livello di istruzione. In particolare i fattori associati all'SCD sono stati il sesso femminile, una maggiore età, la minore scolarità e l'assunzione di farmaci ASA. La diagnosi di MCI risultava associata esclusivamente all'incremento dell'età. L'AD è risultato associato al sesso femminile e la maggiore età. Infine la i fattori associati con la diagnosi di VaD sono stati la maggiore età, una minore scolarità, una minore assunzione di caffè, essere affetti da ictus, da fibrillazione atriale e da epatite cronica.

5.1 Prospettive future

La demenza è una malattia che si manifesta nell'età adulta-anziana, tuttavia, i semi della sua causalità affondano le radici molto prima, probabilmente anche in giovane età. Pertanto, recenti evidenze hanno spostato il panorama della ricerca verso periodi della vita precoci, nella età giovane adulta. Un'implicazione dei risultati del presente studio è che la gestione precoce dei fattori clinico-socio-demografici cambierebbe l'esordio e la storia del declino cognitivo.

Nonostante le differenze di popolazione, l'età, la bassa istruzione e alcuni fattori clinico-sociali sono stati riconosciuti come fattori di rischio che influenzano lo sviluppo della malattia. Questi fattori sono stati identificati come fattori chiave in tutti i sistemi che utilizzano degli score per calcolare il rischio di demenza. Questi score di rischio possono essere utilizzati per un duplice scopo: l'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio di demenza, da un lato, può aiutare a sviluppare strategie di trattamento preventivo e dall'altro a indirizzare questo trattamento verso individui che potrebbero trarre beneficio maggiormente.

Gli studi sulla prevenzione della demenza hanno diversi limiti, che non possono essere trascurati per una corretta lettura dei risultati. Questi limiti includono anche le tempistiche in cui realizzare l'intervento. Infatti la finestra temporale è fondamentale affinché l'intervento sia efficace e la maggior parte degli studi di prevenzione sono stati condotti negli anziani. Ad esempio, uno studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato condotto su pazienti anziani con demenza lieve ha mostrato che non vi era alcuna differenza tra il soggetto sottoposto a trattamenti cardiovascolari e quelli che ricevevano cure standard. (264)

Secondo i risultati dello studio, l'AD è una malattia multifattoriale con l'aggregazione di fattori, probabilmente anche di intensità lieve. Quindi, gli studi dovrebbero prendere in considerazione un cambiamento globale della salute, visto che gli studi interventistici più recenti hanno preso in considerazione un singolo fattore di rischio alla volta, con un breve periodo di follow-up.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

L'approccio dell'intervento multi-dominio è stato implementato in studi multicentrici europei: il "Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability" (FINGER), (265) "Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care" (preDIVA) ed il "Mutidomain Alzheimer Prevention study" (MAPT). (265) (264) (266) Recentemente l'European Dementia Prevention Initiative (EDPI) ha sviluppato un programma "Healthy Aging through Internet Counseling in Elderly" (HATICE) per gestire i fattori di rischio modificabili in una popolazione anziana attraverso una piattaforma internet. (264) (267)

I risultati delle sperimentazioni multicentriche europee sono state contrastanti. Lo studio FINGER ha suggerito che un intervento multidominio ha un effetto positivo sul funzionamento cognitivo negli anziani a rischio, mentre PreDIVA e MAPT non hanno rilevato alcun effetto significativo sul declino cognitivo nelle persone anziane. (268) (269) (270)

In conclusione, negli ultimi anni sono stati compiuti progressi sostanziali nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'AD. Se confermate, queste scoperte potrebbero aprire percorsi per la diagnosi e il trattamento precoce, ma la strada da percorrere è ancora molta prima che questa conoscenza possa essere applicata in contesti clinici. Per tale motivo, l'attuale obiettivo della ricerca sulla demenza deve sviluppare interventi multi-target per prevenire o ritardare l'insorgenza della demenza utilizzando i potenziali fattori di rischio già identificati. Il controllo dei fattori di rischio potrebbe avere ripercussioni sulla spesa economica necessaria per gestire i soggetti con demenza, il cui numero è in crescita e potrebbe favorire lo sviluppo di nuove strategie per la prevenzione o il trattamento di queste malattie, poiché gli attuali trattamenti non sembrano influenzarne il decorso. In questa nuova prospettiva e attraverso interventi multi-dominio, ulteriori studi forniranno evidenze più precise sullo stile di vita sano necessario per prevenire il declino cognitivo e su nuove strategie per migliorare l'aderenza ai cambiamenti dello stile di vita. I dati prospettici sulla coorte ZAP contribuiranno ulteriormente al ruolo dei fattori clinico-socio-demografici nel determinare il declino cognitivo e la demenza.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

6. Bibliografia

1. **Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA.** *Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons.* *Neurology* 69:2197–2204. doi: 10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
2. **Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, et al.** *AD brain pathology: Vascular origins? Results from the HAAS autopsy study.* *Neurobiol Aging* 2008;29:1587–1590. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.008.
3. **Matthews FE, Brayne C, Lowe J, et al.** *Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study.* *PLoS Med* 2009 6:e1000180. doi: 10.1371/journal.pmed.1000180.
4. **Strozyk D, Dickson DW, Lipton RB, et al.** *Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia.* *Neurobiol Aging* 2010 31:1710–20. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.011.
5. **Wharton SB, Brayne C, Savva GM, et al.** *Epidemiological neuropathology: the MRC Cognitive Function and Ageing Study experience.* *J Alzheimers Dis* 2011 25:359–372. doi: 10.3233/JAD-2011-091402.
6. **Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L.** *The epidemiology of the dementias: an update.* *Curr Opin Psychiatry* 2007 20:380–385. doi: 10.1097/YCO.0b013e32816ebc7b.
7. **Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al.** *The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.* *Alzheimer's Dis 2015 Int* 84.
8. **Wimo A, Winblad B and Jonsson L. .** *The Worldwide Societal Costs of Dementia: Estimates for 2009, Alzheimer's and Dementia, 2010, Vol. 6, pp. 98-103.*
9. **Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C.** *Genetic insights in Alzheimer's disease.* *Lancet Neurol* 2013;12:92–104.
10. **Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al.** *Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study.* *Arch Neurol* 2008;62:779–784. doi: 10.1001/archneur.62.5.779.
11. **Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, et al.** *Survival in Alzheimer disease: A multiethnic, population-based study of incident cases.* *Neurology* 2008; 71:1489–1495. doi: 10.1212/01.wnl.0000334278.11022.42.
12. **Xie J, Brayne C, Matthews FE, and the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study C.** *Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up.* *BMJ* 336:258–62. doi: 10.1136/bmj.39433.
13. **Handels RLH, Wolfs CAG, Aalten P, et al.** *Determinants of care costs of patients with dementia or cognitive impairment.* *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27:30–36. doi: 10.1097/WAD.0b013e318242da1d.
14. **Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al.** *Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society.* *Lancet Neurol* 15:455–532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.
15. **Galvin JE, Roe CM, Coats MA, et al.** *Patient's rating of cognitive ability - Using the AD8, a brief informant interview, as a self-rating tool to detect dementia.* *Arch Neurol* 2007;5:725–730.
16. **Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al.** *Mild cognitive impairment: ten years later.* *Arch Neurol* 2009;66:1447–55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266.
17. **Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al.** *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimers Dement* 2011;7:270–279. doi: 10.1016.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

18. **Petersen RC.** *Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target.* *Arch Neurol* 2004;62:1160–1163; discussion 1167. doi: 10.1001/archneur.62.7.1160.
19. **Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al.** *Mild cognitive impairment: A concept in evolution.* *J Intern Med* 2014;275:214–228. doi: 10.1111/joim.12190.
20. **DeCarli C.** *Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment.* *Lancet Neurol* 2:15–21. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00262-X.
21. **Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.** *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.* *Arch Neurol* 56:303–8.
22. **Morris JC, Price JL.** *Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease.* *J Mol Neurosci* 2001;17:101–118. doi: 10.1385/JMN:17:2:101.
23. **Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al.** *Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging.* *Neurobiol Aging* 31:1275–1283. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007.
24. **Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, et al.** *Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease.* *Ann Neurol* 69:181–192. doi: 10.1002/ana.22248.
25. **Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al.** *Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging.* *Neurobiol Aging* 31:1275–1283. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007.
26. **Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al.** *Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study.* *Lancet Neurol* 2014;13:997–1005. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70194-2.
27. **Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al.** *Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.* *Alzheimer's Dement* 2016;12:292–323.
28. **Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al.** *Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span.* *JAMA Neurol* 2015;72:511. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4821.
29. **Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al.** *Gene Dose of Apolipoprotein-E Type-4 Allele and the Risk of Alzheimers-Disease in Late-Onset Families.* *Science* 1993;261:921–923. doi: 10.1126/science.8346443.
30. **Bertram L, Lill CM, Tanzi RE, et al.** *The genetics of Alzheimer disease: back to the future.* *Neuron* 68:270–81. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.013.
31. **Yu J-T, Tan L, Hardy J.** *Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: An Update.* *Annu Rev Neurosci* 2014;37:79–100. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014300.
32. **Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al.** *Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.* *Alzheimer's Dement* 2016;2:292–323.
33. **Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al.** *TREM2 variants in Alzheimer's disease.* *N Engl J Med* 2013;368:117–27. doi:10.1056/NEJMoa1211851.
34. **Qiu C, Xu W, Fratiglioni L.** *Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention.* *J Alzheimers Dis* 2010;20:689–97. doi: 10.3233/JAD-2010-091663.
35. **Barnes DE, Yaffe K.** *The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.* *Lancet Neurol* 2011;10:819–28. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
36. **Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al.** *Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies.* *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:234–246. doi:10.1002/gps.4245.
37. **Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al.** *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data.* *Lancet Neurol* 2014;13:788–94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

38. **Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, et al.** *Geographical variation in dementia: Systematic review with metaanalysis. Int J Epidemiol* 2012;41:1012–1032. doi: 10.1093/ije/dys103.
39. **Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, et al.** *A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. J Affect Disord* 2008;106:1–27. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.006.
40. **Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al.** *Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. Br J Psychiatry* 2013;202:329–35. doi:10.1192/bjp.bp.112.118307.
41. **Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, et al.** *Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging* 2014;35 Suppl 2:S74-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.
42. **Stern Y.** *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. Lancet Neurol* 2012;11:1006–12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
43. **Luck T, Luppia M, Briel S, Riedel-Heller SG.** *Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29:164–75. doi: 10.1159/000272424.
44. **Caracciolo B, Palmer K, Monastero R, et al.** *Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community:a 9-year-long prospective study. Neurology* 2008;70:1778–85. doi: 10.1212/01.wnl.0000288180.21984.cb.
45. **Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, et al.** *Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Arch Neurol* 2003;60:1394. doi: 10.1001/archneur.60.10.1394.
46. **Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al.** *Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a populationbased three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:196–203.
47. **Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al.** *Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. J Am Geriatr Soc* 2010;58:248–255. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x.
48. **Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC.** *Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clin Proc* 2011;86:876–84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252.
49. **Marioni RE, Valenzuela MJ, van den Hout A, et al.** *Active cognitive lifestyle is associated with positive cognitive health transitions and compression of morbidity from age sixty-five. PLoS One* 7:e50940. doi:10.1371/journal.pone.0050940.
50. **Miller DI, Taler V, Davidson PSR, Messier C.** *Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. Neurobiol Aging* 2012;33:622.e29-43. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020.
51. **Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al.** *A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis* 2009;18:11–30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
52. **van der Linde RM, Stephan BCM, Matthews FE, et al.** *The presence of behavioural and psychological symptoms and progression to dementia in the cognitively impaired older population. Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:700–9. doi: 10.1002/gps.3873.
53. **Walter J, Kaether C, Steiner H, Haass C.** *The cell biology of Alzheimer's disease: uncovering the secrets of secretases. Curr Opin Neurobiol* 2011;11:585–590. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00253-1.
54. **Karran E, Mercken M, De Strooper B.** *The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. Nat Rev Drug Discov* (2011) 10:698–712. doi: 10.1038/nrd3505.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

55. **Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, et al.** *Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies.* *Neuron* 2014;82:1271–1288. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.047.
56. **Watts JC, Condello C, Stöhr J, et al.** *Serial propagation of distinct strains of A β prions from Alzheimer's disease patients.* *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:10323–8. doi: 10.1073/pnas.1408900111.
57. **Aguzzi A.** *Alzheimer's disease under strain.* *Nature* 2014;512:32–34. doi: 10.1038/512032a.
58. **Um JW, Kaufman AC, Kostylev M, et al.** *Metabotropic Glutamate Receptor 5 Is a Coreceptor for Alzheimer A β Oligomer Bound to Cellular Prion Protein.* *Neuron* 2013;79:887–902. doi: 10.1016/j.neuron.2013.06.036.
59. **Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al.** *Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease.* *J Neural Transm* 2004; 111:69–89. doi: 10.1007/s00702-003-0071-.
60. **Small SA, Duff K.** *Linking A β and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis.* *Neuron* 2008;60:534–542.
61. **Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C.** *Vascular risk factors and dementia: How to move forward?* *Neurology* 2009;72:368–374.
62. **Stephan BCM, Matthews FE, Hunter S, et al.** *Neuropathological Profile of Mild Cognitive Impairment From a Population Perspective.* *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26:205–212. doi: 10.1097/WAD.0b013e31822fc24d.
63. **Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ.** *Changing perspectives regarding late-life dementia.* *Nat Rev Neurol* 2009;5:649–658. doi: 10.1038/nrneurol.2009.175.
64. **Jellinger KA, Attems J.** *Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: An autopsy study.* *Acta Neuropathol* 2010;119:421–433. doi: 10.1007/s00401-010-0654-5.
65. **Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, et al.** *The effects of additional pathology on the cognitive deficit in Alzheimer disease.* *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:165–170.
66. **Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al.** *Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease: The Nun Study.* *JAMA* 1997;277:813–817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031.
67. **Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, et al.** *Risk factors for β -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects.* *JAMA Neurol* 2013;70:600–6. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1342.
68. **Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al.** *Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment.* *Neurology* 2014;82:1132–1141. doi: 10.1212/WNL.0000000000000269.
69. **Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, et al.** *Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function.* *Ann Neurol* 75:138–146. doi: 10.1002/ana.24063.
70. **Iadecola C.** *Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease.* *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
71. **Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla K V., et al.** *Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition.* In: *Brain*. 2011; pp 3694–3704.
72. **Casserly I, Topol E.** *Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: Inflammation, cholesterol, and misfolded proteins.* *Lancet* 2004;363:1139–1146.
73. **2013, Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges.** *Lancet Neurol* e 10.1016/S1474-4422(10)70104-6, 9:689–701. doi:.
74. **Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al.** *Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre.* *Brain* 2013;136:2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.
75. **Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I.** *Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis.* *Neurologia* 2017; 32:523.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

76. **Carone M, Asgharian M, Jewell NP.** *Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data.* *J Am Stat Assoc* 2014; 109:24.
77. **Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al.** *Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study.* *Ann Neurol* 2010; 67:114.
78. **Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al.** *Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis.* *Lancet* 2013; 381:2016.
79. **Mercy L, Hodges JR, Dawson K, et al.** *Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom.* *Neurology* 2008; 71:1496.
80. **Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, et al.** *Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population.* *Neurology* 2010; 75:1249.
81. **Green RC, Cupples LA, Go R, et al.** *Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease.* *JAMA* 2002; 287:329.
82. **Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, et al.** *Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk.* *Neurology* 2017.
83. **Gottesman RF, Hillis AE.** *Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke.* *Lancet Neurol* 2010; 9:895.
84. **Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al.** *Trajectory of Cognitive Decline After Incident Stroke.* *JAMA* 2015; 314:41.
85. **Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al.** *Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study.* *Lancet Neurol* 2016; 15:820.
86. **Biffi A, Bailey D, Anderson CD, et al.** *Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral Hemorrhage.* *JAMA Neurol* 2016; 73:969.
87. **Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al.** *Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study.* *JAMA Neurol* 2014; 71:1218.
88. **Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al.** *Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort.* *JAMA Neurol* 2017; 74:1246.
89. **Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al.** *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease.* *Neurology* 2005; 65:545.
90. **Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al.** *Dementia prevention, intervention, and care.* *Lancet* 2017; 390:2673.
91. **Li W, Risacher SL, Huang E, et al.** *Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort.* *Neurology* 2016; 87:595.
92. **Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al.** *Glucose levels and risk of dementia.* *N Engl J Med* 2013; 369:540.
93. **Avadhani R, Fowler K, Barbato C, et al.** *Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease.* *Am J Med* 2015; 128:46.
94. **Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al.** *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.* *JAMA* 2009; 301:1565.
95. **Biessels GJ, De Leeuw FE, Lindeboom J, et al.** *Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:304.
96. **Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ.** *Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study.* *Neurology* 2012; 79:1019.
97. **Alonso A, Mosley TH Jr, Gottesman RF, et al.** *Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1194.
98. **Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ.** *Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies.* *Arch Neurol* 2011; 68:1239.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

99. **Dufouil C, Richard F, Fiévet N, et al.** *APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. Neurology 2005; 64:1531.*
100. **Mielke MM, Zandi PP, Shao H, et al.** *The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. Neurology 2010; 75:1888.*
101. **Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, et al.** *High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. Neurology 2005;64:1689–1695. doi: 10.1212/01.WNL.0000161870.78572.A5.*
102. **McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al.** *Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. Neurology 2017; 89:2447.*
103. **Elkins JS, Yaffe K, Cauley JA, et al.** *Pre-existing hypertension and the impact of stroke on cognitive function. Ann Neurol 2005; 58:68.*
104. **Wang LY, Larson EB, Sonnen JA, et al.** *Blood pressure and brain injury in older adults: findings from a community-based autopsy study. J Am Geriatr Soc 2009; 57:1975.*
105. **Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, et al.** *Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. Stroke 2007; 38:1766.*
106. **Kalmijn S, Foley D, White L, et al.** *Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese- American elderly men - The Honolulu-Asia Aging Study. Arter Thromb Vasc Biol 2000;20:2255–2260. doi:10.1161/01.ATV.20.10.2255.*
107. **Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, et al.** *Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:433–440. doi: 10.1136/jnnp.2009.181743.*
108. **Raffaitin C, Féart C, Le Goff M, et al.** *Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. Neurology 2011; 76:518.*
109. **Xu WL, Atti AR, Gatz M, et al.** *Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. Neurology 2011; 76:1568.*
110. **Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, et al.** *Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. Neurology 2006; 67:1208.*
111. **Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, et al.** *Decline in Weight and Incident Mild Cognitive Impairment: Mayo Clinic Study of Aging. JAMA Neurol 2016; 73:439.*
112. **Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, et al.** *Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. Neurology 2011; 77:1913.*
113. **Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L.** *Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. Addiction 2002; 97:15.*
114. **Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, et al.** *Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Intern Med 2011; 171:333.*
115. **Chen R, Wilson K, Chen Y, et al.** *Association between environmental tobacco smoke exposure and dementia syndromes. Occup Environ Med 2013; 70:63.*
116. **Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al.** *Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. BMJ 2009; 338:b462.*
117. **Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R.** *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 2007; 166:367.*
118. **Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Mayeux R.** *Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. Neurology 2005; 65:870.*
119. **Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, et al.** *Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. Neurology 2007; 69:998.*



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

120. **Prince M, Acosta D, Ferri CP, et al.** *Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study.* *Lancet* 2012; 380:50.
121. **Yaffe K, Weston A, Graff-Radford NR, et al.** *Association of plasma beta-amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline.* *JAMA* 2011; 305:261.
122. **Iacono D, Markesbery WR, Gross M, et al.** *The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life.* *Neurology* 2009; 73:665.
123. **Iacono D, O'Brien R, Resnick SM, et al.** *Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease.* *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67:578.
124. **Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al.** *Does cognitive reserve shape cognitive decline?* *Ann Neurol* 2011; 70:296.
125. **Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al.** *Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies.* *J Intern Med* 2011; 269:107.
126. **Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al.** *Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis.* *Heart Rhythm* 2012;9:1761–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026 .
127. **Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN .** *Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a metaanalysis.* *Ann Intern Med* 2013;158:338–46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
128. **Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, Yu JT.** *Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies.* *Eur J Epidemiol* ;32(1):31-42.
129. **Deckers K, Camerino I, van Boxtel MP, et al.** *Dementia risk in renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of prospective studies.* *Neurology* 2017; 88:198.
130. **Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB.** *Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment.* *Neurology* 2010; 75:27.
131. **Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al.** *Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study.* *JAMA Psychiatry* 2017; 74:712.
132. **Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.** *Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study.* *JAMA.* 2004;291(24):2947-58.
133. **Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, et al.** *Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football.* *JAMA* 2017; 318:360.
134. **Giza CC, Kutcher JS, Ashwal S, et al.** *Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology* 2013; 80:2250.
135. **Kaup AR, Yaffe K.** *Reassuring News About Football and Cognitive Decline?: Not So Fast.* *JAMA Neurol* 2017; 74:898.
136. **Deshpande SK, Hasegawa RB, Rabinowitz AR, et al.** *Association of Playing High School Football With Cognition and Mental Health Later in Life.* *JAMA Neurol* 2017; 74:909.
137. **Washington PM, Villapol S, Burns MP.** *Polypathology and dementia after brain trauma: Does brain injury trigger distinct neurodegenerative diseases, or should they be classified together as traumatic encephalopathy?* *Exp Neurol* 2016; 275 Pt 3:381.
138. **Institute of Medicine.** *Long-term consequences of traumatic brain injury, Volume 7. National Academies Press; Gulf War and Health, Washington, DC, 2009.*
139. **Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, et al.** *Association of Traumatic Brain Injury With Late-Life Neurodegenerative Conditions and Neuropathologic Findings.* *JAMA Neurol* 2016; 73:1062.
140. **Lin FR, Yaffe K, Xia J, et al.** *Hearing loss and cognitive decline in older adults.* *JAMA Intern Med* 2013; 173:293.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

141. **Golub JS, Luchsinger JA, Manly JJ, et al.** *Observed Hearing Loss and Incident Dementia in a Multiethnic Cohort. J Am Geriatr Soc* 2017; 65:1691.
142. **Garcia A, Zanibbi K.** *Homocysteine and cognitive function in elderly people. CMAJ* 2004; 171:897.
143. **Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al.** *Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study population. J Nutr* 1996; 126:1258S.
144. **Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al.** *Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. Brain* 2004; 127:212.
145. **Kim JM, Stewart R, Kim SW, et al.** *Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:864.
146. **Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM.** *Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA* 2010; 304:1787.
147. **Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, et al.** *Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. Neurology* 2012; 78:950.
148. **Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al.** *A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging* 2012; 29:639.
149. **Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al.** *Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ* 2014; 349:g5205.
150. **Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al.** *Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med* 2015; 175:401.
151. **Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al.** *Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ* 2012; 345:e6231.
152. **Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR.** *Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. Drug Saf* 2015; 38:909.
153. **Gray SL, Dublin S, Yu O, et al.** *Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. BMJ* 2016; 352:i90.
154. **Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC.** *Environmental risk factors for dementia: a systematic review. BMC Geriatr* 2016; 16:175.
155. **Campdelacreu J.** *Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. Neurologia* 2014; 29:541.
156. **Chen H, Kwong JC, Copes R, et al.** *Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. Lancet* 2017; 389:718.
157. **Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, et al.** *Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. Transl Psychiatry* 2017; 7:e1022.
158. **Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al.** *25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. Neurology* 2010; 74:18.
159. **Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al.** *Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. Neurology* 2010; 75:1810.
160. **Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al.** *Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. Neurology* 2010; 74:27.
161. **Mokry LE, Ross S, Morris JA, et al.** *Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease. Neurology* 2016; 87:2567.
162. **Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al.** *25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. Neurology* 2010; 74:33.
163. **Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al.** *Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology* 2014; 83:920.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

164. **Mahley RW, Rall Jr. SC** . *Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:507–537. doi: 1/1/507 [pii]\r10.1146/annurev.genom.1.1.507.
165. **Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA, et al**. *Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. Atherosclerosis* 2001;154:529–37.
166. **Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al** . *Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet* 2009;41:1088–93. doi: 10.1038/ng.440.
167. **Lambert J-C, Heath S, Even G, et al**. *Genome-wide association study identifies variants at CLU and CRI associated with Alzheimer's disease. Nat Genet* 2009;41:1094–1099. doi: 10.1038/ng.439.
168. **Chartier-Harlin M-C, Parfitt M, Legrain S, et al**. *Apolipoprotein-E, Epsilon-4 Allele As a Major Risk Factor for Sporadic Early and Late-Onset Forms of Alzheimers-Disease - Analysis of the 19Q13.2 Chromosomal Region. Hum Mol Genet* 1994;3:569–574. doi: 10.1093/hmg/3.4.569.
169. **Houlden H, Crook R, Backhovens H, et al** . *ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early-onset Alzheimer's disease families. Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet* 1998;81:117–121. doi: 10.1002/(SICI)1096- 8628(19980207)81:1<117::AID-AJMG19>3.0.CO;2-M.
170. **Bu G**. *Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurosci* 2009;10:333–44. doi: 10.1038/nrn2620.
171. **Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al** . *Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. JAMA* 1997;278:1349–1356.
172. **Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al** . *APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. Mol Psychiatry* 2011;16:903–7. doi: 10.1038/mp..52;
173. **Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, et al** . *Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. Neurology* 2012;78:1456–1463. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553be6.
174. **Schelkens P, Blennow K, Breteler MMB, et al** . *Alzheimer's disease. Lancet (London, England)* 2016;388:505–17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
175. **Pa J, Boxer A, Chao LL, et al** . *Clinical-neuroimaging characteristics of dysexecutive mild cognitive impairment. Ann Neurol* 2009;65:414–423. doi: 10.1002/ana.21591.
176. **Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al** . *Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. Ann Neurol* 2010;67:308–316. doi: 10.1002/ana.21953.
177. **Farlow MR, He Y, Tekin S, et al**. *Impact of APOE in mild cognitive impairment. Neurology* 2004;63:1898–1901. doi: 10.1212/01.WNL.0000144279.21502.B7.
178. **Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, et al** . *APOE ε4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease. Neurology* 2008;70:1842–1849. doi: 10.1212/01.wnl.0000304038.37421.cc.
179. **Whitehair DC, Sherzai A, Emond J, et al** . *Influence of apolipoprotein E e4 on rates of cognitive and functional decline in mild cognitive impairment. Alzheimer's Dement* 2010;6:412–419.
180. **Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, et al** . *Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. Neurology* 2007;68:1588–1595. doi: 10.1212/01.wnl.0000258542.58725.4c.
181. **Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et al** . *Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:260–268. doi: 10.1038/sj.ijo.802225.
182. **Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, et al** . *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol* 2013;9:106–18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

183. **Bales KR, Liu F, Wu S, et al .** *Human APOE isoform-dependent effects on brain beta-amyloid levels in PDAPP transgenic mice. J Neurosci* 2009; 29:6771–6779. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0887-09.2009.
184. **Reiman EM, Chen K, Liu X, et al .** *Fibrillar amyloid- β burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:6820–6825. doi: 0900345106 [pii]\r10.1073/pnas.0900345106.
185. **Castellano JM, Kim J, Stewart FR, et al .** *Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. Sci Transl Med* 2011;3:89ra57. doi: 10.1126/scitranslmed.3002156.
186. **Huang Y .** *AB-independent roles of apolipoprotein E4 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Trends Mol Med* 2010;16:287–294. doi: 10.1016/j.molmed.2010.04.004.
187. **Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S, et al .** *Apolipoprotein E epsilon 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. Neurology* 2001;57:1461–6.
188. **Korf ESC, Wahlund L-O, Visser PJ, Scheltens P .** *Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. Neurology* 2004;63:94–100.
189. **Cirrito JR, Yamada K a., Finn MB, et al .** *Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. Neuron* 2005;48:913–922. doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.028.
190. **Bero AW, Yan P, Roh JH, et al .** *Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. Nat Neurosci* 2011;14:750–6. doi: 10.1038/nn.2801.
191. **Rapp A, Gmeiner B, Huttinger M.** *Implication of apoE isoforms in cholesterol metabolism by primary rat hippocampal neurons and astrocytes. Biochimie* 2006;88:473–483. doi: 10.1016/j.biochi.2005.10.007.
192. **Buttini M, Yu G-Q, Shockley K, et al .** *Modulation of Alzheimer-like synaptic and cholinergic deficits in transgenic mice by human apolipoprotein E depends on isoform, aging, and overexpression of amyloid beta peptides but not on plaque formation. J Neurosci.*
193. **Chen Y, Durakoglugil MS, Xian X, Herz J.** *ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling. Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:12011–6. doi: 10.1073/pnas.0914984107.
194. **Yang C-P, Gilley J a., Zhang G, Kernie SG.** *ApoE is required for maintenance of the dentate gyrus neural progenitor pool. Development* 138:4351–4362. doi: 10.1242/dev.065540.
195. **Wang C, Wilson WA, Moore SD, et al .** *Human apoE4-targeted replacement mice display synaptic deficits in the absence of neuropathology. Neurobiol Dis* 2005;18:390–398. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.013.
196. **Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, et al .** *ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo. J Neurosci* 2009;29:15317–22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4026-09.2009.
197. **Lynch JR, Tang W, Wang H, et al .** *APOE genotype and an ApoE-mimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. J Biol Chem* 2003;278:48529–48533. doi: 10.1074/jbc.M306923200.
198. **Ringman JM, Elashoff D, Geschwind DH, et al .** *Plasma signaling proteins in persons at genetic risk for Alzheimer disease: influence of APOE genotype. Arch Neurol* 2012;69:757–64. doi: 10.1001/archneurol.2012.277.
199. **Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, et al .** *Apolipoprotein E epsilon4 Magnifies Lifestyle Risks for Dementia: A Population Based Study. JCell MolMed* 2008;12:2762–2771. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.0296.x.
200. **Li JQ, Tan L, Wang HF, et al . .** *Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 pii: jnnp-2014-310095.
201. **Morris JC .** *Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. Int psychogeriatrics* 1997;9 Suppl 1:173-6-8.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

202. **Cummings JL.** *The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients.* *Neurology.* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.
203. **McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.** *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* *Neurology.* 1984;34(7):939-44.
204. **Petersen RC .** *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.* 2004 In: *Journal of Internal Medicine.*, Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al *Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group o.*
205. **Crook TH, Feher EP, Larrabee GJ.** *Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q.* *Int Psychogeriatr.* 1992;4(2):165-76.
206. **Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. .** *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.* *Neurology.* 1993;43(2).
207. **Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, et al .** *Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINBALL Study.* *PLoS One* 2013;8:e77688. doi: 10.1371/journal.pone.0077688.
208. **Imaizumi Y.** *Mortality rate of Alzheimer's disease in Japan: secular trends, marital status, and geographical variations.* *Acta Neurol Scand* 1992;86:501-505.
209. **Prince M, Ferri CP, Acosta D, et al .** *The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme.* *BMC Public Health* 2007;7:165. doi: 10.1186/1471-2458-7-165.
210. **Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al .** *Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons.* *Arch Neurol* 1997;54:1399-405.
211. **Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al .** *Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:177-83.
212. **Ott A, van Rossum CT, van Harskamp F, et al .** *Education and the incidence of dementia in a large population- based study: the Rotterdam Study.* *Neurology* 1999;52:663.
213. **Geerlings MI, Schmand B, Jonker C, et al .** *Education and incident Alzheimer's disease: a biased association due to .*
214. **Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al .** *Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education.* *Neurology* 1991;41:1886-92.
215. **Katzman R .** *Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease.* *Neurology* 1993;43:13-20.
216. **Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al .** *Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology.* *Neurology* 1995;45:55-60.
217. **Ser T Del, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG .** *An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia.* *Brain* 1999;122:2309-2319.
218. **Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al .** *Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study.* *J Am Geriatr Soc* 2002;50:41-8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50006.
219. **Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al .** *Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1.* *Arch Neurol* 2003;60:1385-9. doi: 10.1001/archneur.60.10.1385.
220. **Purser JL, Fillenbaum GG, Pieper CF WR .** *Mild cognitive impairment and 10-year trajectories of disability in the Iowa Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly cohort. - PubMed - NCBI.* In: *J Am Geriatr Soc.* 2005 <https://www.ncbi.nlm.n>.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

221. **Busse A, Hensel A, Gühne U, et al.** *Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes.* *Neurology* 2006;67:2176–85. doi: 10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1.
222. **Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al.** *CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia.* *Neurology* 2007;68:1909–16. doi: 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d.
223. **Das SK, Bose P, Biswas A, et al.** *An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India.* *Neurology* 2007;68:2019–2026. doi: 10.1212/01.wnl.0000264424.76759.e6.
224. **Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al.** *Mild Cognitive Impairment: Epidemiology and Dementia Risk in an Elderly Italian Population.* *J Am Geriatr Soc* 2008;56:51–58. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x.
225. **Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al.** *Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States.* *Ann Intern Med* 2008;148:427–34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005.
226. **Manly JJ, Tang M-X, Schupf N, et al.** *Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community.* *Ann Neurol* 2008;63:494–506. doi: 10.1002/ana.21326.
227. **Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L.** *Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:603–11. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64; 10.1136.
228. **Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, et al.** *Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese community.* *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1119–26. doi: 10.1002/gps.2234.
229. **Dlugaj M, Weimar C, Wege N, et al.** *Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Its Subtypes in the Heinz Nixdorf Recall Study Cohort.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:362–373. doi: 10.1159/000320988.
230. **Ganguli M, Chang C-CH, Snitz BE, et al.** *Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:674–83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f.
231. **Kim KW, Park JH, Kim M-H, et al.** *A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea.* *J Alzheimers Dis* 2011;23:281–91. doi: 10.3233/JAD-2010-101221.
232. **Perquin M, Schuller A-M, Vaillant M, et al.** *The epidemiology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in community-living seniors: protocol of the MemoVie cohort study, Luxembourg.* *BMC Public Health* 2012;12:519. doi: 10.1186/1471-245.
233. **Monastero R.** *Prevalence and associated factors of Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment in a Sicilian rural population: data from the Zabut Aging Project (oral communication).* In: XII Convegno Nazionale SinDEM. 2017.
234. **Persson G, Skoog I.** *A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia.* *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:15–22. doi: 10.1002/(SICI)1099-1166(199601)11:1<15::AID-GPS262>3.0.CO;2-5.
235. **Whalley LJ, Dick FD, McNeill G.** *A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias.* *Lancet Neurol* 2006;5:87–96. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70286-6.
236. **Norton MC, Ostbye T, Smith KR, et al.** *Early parental death and late-life dementia risk: findings from the Cache County Study.* *Age Ageing* 2008;38:340–343. doi: 10.1093/ageing/afp023.
237. **Etminan M, Gill S, Samii A.** *Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies.* *BMJ*. 2003;327:128–31.
238. **Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, et al.** *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease.* *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD006378.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

239. **Serhan CN, Hong S, Gronert K, et al.** . *Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals.* *J Exp Med.* 2002;196:1025–37.
240. **Barranco QJ, Allam MF, Serrano DC, et al.** *Alzheimer disease and coffee: a quantitative review.* *Neurol Res* 2007;29:91–5.
241. **Santos C, Costa J, Santos J, et al.** . *Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis.* *J Alzheimers Dis* 2010;20:S187–204.
242. **Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et al.** . *Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis.* *BMC Public Health* 2014;14:643.
243. **Liu QP, Wu YF, Cheng HY, et al.** *Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.* *Nutrition.* 2016;32(6):628-36. doi: 10.1016/j.nut.2015.11.015.
244. **Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al.** *Hepatitis C virus infection affects the brain evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy.* *J Hepatol* 2004; 41: 845–851.
245. **Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al.** *Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease.* *Hepatology* 2002; 35: 433–439; **Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al.** *Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV i.*
246. **Cherner M, Letendre S, Heaton RK, et al.** *Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine.* *Neurology* 2005; 64: 1343– 1347.
247. **Vigil O, Posada C, Woods SP, et al.** *Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection.* *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 805– 815.
248. **Huckans M, Seelye A, Woodhouse J, et al.** *Discounting of delayed rewards and executive dysfunction in individuals infected with hepatitis C.* *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33: 176–186.
249. **Karaivazoglou K, Assimakopoulos K, Thomopoulos K, et al.** *Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C.* *Liver Int* 2007; 27: 798– 805.
250. **Forton DM, Allsop JM, Main J, et al.** *Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus.* *Lancet* 2001; 358: 38–39.
251. **Holmes C, Cotterell D.** *Role of infection in the pathogenesis of Alzheimer’s disease: implications for treatment.* *CNS Drugs* 2009; 23: 993–1002.
252. **Chiu WC, Tsan YT, Tsai SL, et al.** *Hepatitis C viral infection and the risk of dementia.* *Eur J Neurol.* 2014;21(8):1068-e59. doi: 10.1111/ene.12317.
253. **Laccetti R, Pota A, Stranges S, et al.** . *Evidence on the prevalence and geographic distribution of major cardiovascular risk factors in Italy.* *Public Health Nutr* 16:305–315. doi: 10.1017/S1368980012002716.
254. **WHO.** *Global Health Risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* *Bull World Health Organ* 2009;87:646–646. doi: 10.2471/BLT.09.070565.
255. **Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F.** *Poststroke dementia.* *Lancet Neurol* 2005;4:752–9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70221-0.
256. **Eggermont LHP, de Boer K, Muller M, et al.** *Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review.* *Heart* 2012;98:1334–1340. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301682.
257. **Udompanich S, Lip GYH, Apostolakis S, Lane DA.** . *Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review.* *QJM* 2013;106:795–802. doi: 10.1093/qjmed/hct129.
258. **Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al.** . *Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study.* *Neurology* 2013;81:119–25. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829a33d1.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

259. **Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al.** *Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies.* *CMAJ* 2012;184:E329-36. doi: 10.1503/cmaj.111173.
260. **Qiu C, Fratiglioni L.** *A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline.* *Nat Rev Cardiol* 2015;12:267–277. doi: 10.1038/nrcardio.2014.223.
261. **Matthews F, Brayne C, Arie T, et al.** *The incidence of dementia in England and Wales: Findings from the five identical sites of the MRC CFA study.* *PLoS Med* 2005;2:0753–0763. doi: 10.1371/journal.pmed.0020193.
262. **Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, et al.** *Cumulative burden of atherosclerotic risk genotypes and the age at onset of a first myocardial infarction: A case-only carriership approach.* *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:287–294. doi: 10.1111/j.1542-474X.2008.
263. **Shiue I .** *Age of onset for stroke delayed in the 21st century: What is next?* *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:725–726. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.07.015.
264. **Richard E, den Heuvel E Van, Moll van Charante EP, et al.** *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (PreDIVA).* *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:198–204. doi: 10.1097/WAD.0b013e31819783a4.
265. **Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al .** *The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress.* *Alzheimer's Dement* 2013;9:657–665. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012.
266. **Vellas B, Carrie I, Gillette-Guyonnet S, et al.** *MAPT study: a multidomain approach for preventing Alzheimer's disease: design and baseline data.* *J Prev Alzheimer's Dis* 2014;1:13–22.
267. **Imtiaz B, Tolppanen A-M, Kivipelto M, Soininen H .** *Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention.* *Biochem Pharmacol* 2014;88:661–670. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.003.
268. **Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al.** *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER):a cluster-randomised controlled trial.* *Lancet*;388:797–805. doi: 10.1016/S01.
269. **van Charante EPM, Richard E, Eurelings LS, et al .** *Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial.* *Lancet* 2016;388:797–805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3.
270. **Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al.** *Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial.* *Lancet Neurol* 2017;16:377–389.