



**Master Universitario di II livello in
Neuroscienze Cliniche e Neuropsicologia
Diagnosi e interventi riabilitativi in neuropsicologia e neuropsichiatria**

A.A. 2016/2017

**Decadimento cognitivo:
interventi di prevenzione primaria secondo il modello
biopsicosociale**

**Candidato
Fabio Rossi**

INDICE

Introduzione	pag.1
Capitolo 1	pag.3
1. Invecchiamento cerebrale fisiologico e cognitivo	pag.3
1.1 Cambiamenti strutturali a livello corticale e sottocorticale	pag.4
1.2 Meccanismo di compensazione cerebrale	pag.5
1.3 Compromissioni cognitive	pag.5
1.3.1 Intelligenza cristallizzata e fluida	pag.6
1.3.2 Velocità di elaborazione	pag.6
1.3.3 Attenzione	pag.6
1.3.4 Memoria	pag.6
1.3.5 Linguaggio	pag.7
1.3.6 Abilità visuospatiali/visuocostruttive	pag.8
1.3.7 Funzionamento esecutivo	pag.8
Capitolo 2	pag.9
2. Invecchiamento cerebrale patologico	pag.9
2.1 Mild Cognitive Impairment	pag.9
2.1.1 Manifestazioni cliniche	pag.9
2.2 Demenza	pag.10
2.2.1 Classificazione delle demenze	pag.10
2.2.2 Disturbi neurocognitivi maggiori	pag.11
Capitolo 3	pag.14
3. Fattori di rischio e Fattori di protezione	pag.14
3.1 Fattori di rischio non modificabili	pag.14
3.2 Fattori di rischio modificabili e Fattori di protezione	pag.15
3.2.1 Fattori di rischio cardiovascolari	pag.15
3.2.2 Fattori di rischio ambientali e legati allo stile di vita	pag.16
3.2.3 Fattori di protezione	pag.18
4. La prevenzione nell'ottica biopsicosociale	pag.19
4.1 Riserva cerebrale e Riserva cognitiva	pag.20
4.1.1 Riserva cerebrale	pag.21
4.1.2 Riserva cognitiva	pag.21
5. Un approccio multidominio per prevenire il rischio di decadimento cognitivo	pag.23
5.1 Monitoraggio e gestione dei fattori di rischio metabolici e vascolari	pag.24

5.2 Esercizio fisico	pag.24
5.3 Nutrizione	pag.25
5.4 Attività psicosociali	pag.26
5.5 Training Cognitivo	pag.27
6. Protocollo	pag.29
7. Conclusioni	pag.33
Bibliografia	pag.34

INTRODUZIONE

L'aspettativa di vita è in aumento a seguito dei progressi della scienza medica e della disponibilità di servizi sanitari migliori; di conseguenza la proporzione di persone anziane è in netto aumento. Secondo l'OMS, infatti, entro il 2020, per la prima volta, le persone di età superiore ai 60 anni saranno più numerose dei bambini di età inferiore ai 5, mentre entro il 2050 la popolazione mondiale con 60 anni o più di età raggiungerà i due miliardi, dagli 841 milioni di oggi (<http://www.who.int/en/>). Tuttavia, anche se le persone vivono più a lungo, come sottolinea l'Oms, non per questo sono più sane rispetto a prima: infatti i dati riferiscono come quasi un quarto (23%) del carico globale complessivo di morte e malattie si concentra su persone di età superiore ai 60 anni, che vanno incontro per lo più a patologie a lungo termine come alcuni tipi di cancro, malattie respiratorie croniche, malattie cardiache, malattie muscolo-scheletriche e disturbi mentali e neurologici.

Dati più allarmanti riferiscono un'accelerazione di queste patologie. Ad esempio, le stime più recenti indicano che il numero di persone affette da demenza potrebbe aumentare: dai 44 milioni attuali si stima possa raggiungere i 135 milioni entro il 2050 (World Alzheimer Report, 2016). Questo aumento della demenza rappresenta una sfida sostanziale per i sistemi di assistenza sanitaria finanziati con fondi pubblici. La cura dei pazienti con demenza è sia laboriosa che duratura, e quindi costosa. Sebbene vari trattamenti farmaceutici e tecnologici siano in fase di sviluppo, questi trattamenti devono affrontare notevoli costi di ricerca e sviluppo e impiegare molto tempo per completare gli studi clinici su animali e sull'uomo. Pertanto, anche se sono state identificate soluzioni valide, potrebbero essere necessari anni - o forse decenni - affinché queste soluzioni siano sviluppate, convalidate e introdotte sul mercato.

I recenti progressi nelle scienze dell'invecchiamento hanno dimostrato che i cambiamenti cerebrali, generalmente, hanno inizio molti anni prima che la gente mostri i sintomi, il che suggerisce che esiste una finestra temporale utile per mettere in atto interventi volti a prevenire o ritardare l'insorgenza di queste condizioni. Inoltre, gli attuali studi circa l'incidenza e la prevalenza della demenza riferiscono un calo nei paesi ad alto reddito e ciò offre la speranza che gli interventi di sanità pubblica possano essere efficaci nel prevenire il declino cognitivo e la demenza.

La perdita di salute cognitiva non è una parte inevitabile dell'invecchiamento. Pertanto il suo mantenimento rappresenta un fattore importante nel garantire la qualità della vita delle persone anziane e nel preservare la loro indipendenza. Sappiamo che diversi fattori in grado di influenzare la salute cognitiva, come l'età, il genere, il profilo genetico, la familiarità con la malattia, le prime esperienze di vita e l'impatto dei fattori socioeconomici ed educativi non possono essere modificati direttamente. Tuttavia, una valutazione sistematica delle ricerche relative ai fattori di rischio e

protettivi per il decadimento cognitivo ha prodotto una solida evidenza per diversi fattori legati allo stile di vita potenzialmente modificabili associati al livello di rischio: attività cognitiva, impegno sociale, attività fisica, dieta, consumo di alcool e il non fumare. L'influenza di questi fattori modificabili, legati allo stile di vita, sulla salute cognitiva sta a significare che ci può essere la possibilità di stabilizzare o migliorare le traiettorie in declino della funzionalità cognitiva attraverso la progettazione di interventi di prevenzione primaria rivolti alla popolazione anziana sana.

E' proprio in tale contesto che si inserisce questo lavoro. Nella prima parte del lavoro, verrà descritto e trattato l'invecchiamento cerebrale fisiologico e patologico. Nella normale fisiologia del processo di invecchiamento rientrano i cambiamenti strutturali delle funzioni cerebrali nell'invecchiamento e le compromissioni cognitive. Nell'evolversi patologico, di contro: i disturbi neurocognitivi maggiori e lievi. La seconda parte di questo lavoro riguarderà la descrizione dei fattori di rischio e di prevenzione del decadimento cognitivo e la progettazione di un protocollo di intervento multidominio/biopsicosiale volto a contrastare e/o gestire i fattori di rischio modificabili promuovendo, in tal modo, un invecchiamento di successo.

CAPITOLO 1

1. Invecchiamento cerebrale fisiologico e cognitivo

L'invecchiamento è comunemente definito come un processo di accumulo di diversi cambiamenti deleteri che si verifica in cellule e tessuti con l'avanzare dell'età, e che è responsabile dell'aumento del rischio di malattie fino al sopraggiungere della morte (Harman, 2003). E' importante sottolineare che l'invecchiamento non è una malattia. Molte teorie sono state proposte per spiegare il processo di invecchiamento, ma nessuno di queste sembra essere pienamente soddisfacente (Kunlin, 2010).

Le moderne teorie biologiche sull'invecchiamento nell'uomo si dividono in due categorie principali: teorie programmate e di danno o di errore.

Le **teorie programmate** implicano che l'invecchiamento segua un calendario biologico, forse una continuazione di quello che regola la crescita e lo sviluppo nell'infanzia. Durante il corso della vita i cambiamenti nell'espressione genica andrebbero ad influenzare i sistemi responsabili delle risposte di manutenzione, riparazione e difesa.

Le **teorie del danno o dell'errore** enfatizzano le aggressioni ambientali agli organismi viventi che inducono danni cumulativi a vari livelli come causa dell'invecchiamento.

Le *teorie programmate* includono:

1) Longevità programmata. L'invecchiamento è il risultato di un'attivazione e una disattivazione sequenziale di determinati geni, che comporta la manifestazione dei deficit durante la senescenza.

2) Teoria endocrina. Gli orologi biologici agiscono attraverso gli ormoni per controllare il ritmo dell'invecchiamento.

3) Teoria immunologica. Il sistema immunitario è programmato per diminuire nel tempo, il che porta ad una maggiore vulnerabilità alle malattie e quindi all'invecchiamento e alla morte.

Le teorie del danno o dell'errore includono:

1)Teoria dell'usura e dello strappo. Le cellule e i tessuti includono componenti vitali che si logorano con l'invecchiamento. Come le componenti di una macchina che invecchia, le parti del corpo finiscono per usurarsi ripetutamente, fino ad arrivare alla morte del corpo.

2)Teoria della velocità della vita. Maggiore è il tasso di metabolismo basale dell'organismo, più breve è la sua durata.

3)Teoria del cross-linking. Secondo questa teoria, un accumulo di proteine reticolari danneggia cellule e tessuti, rallentando i processi corporei con conseguente invecchiamento.

4)Teoria dei radicali liberi. Questa teoria propone che l'accumulo di radicali endogeni dell'ossigeno, prodotti dalle cellule, potrebbe essere responsabile dell'invecchiamento e della morte per tutti gli esseri viventi. L'aumento dello stress ossidativo legato all'età sembra essere una conseguenza dello squilibrio tra la produzione di radicali liberi e le difese antiossidanti, con una

maggior produzione dei primi.

Queste teorie si soffermano tutte su una specifica e particolare causa di invecchiamento, fornendo spunti utili e importanti per la comprensione dei cambiamenti fisiologici che si verificano nel processo di invecchiamento. Tuttavia, è necessaria una visione globale di queste teorie per discutere di un processo che è ancora oscuro in alcuni dei suoi aspetti (Holliday, 2006).

Dunque, alla luce di questa visione, la ricerca di una singola causa dell'invecchiamento è stata recentemente sostituita dalla visione dell'invecchiamento come un fenomeno estremamente complesso, cioè come un processo multifattoriale. È dunque probabile che diversi processi interagiscano simultaneamente e operino a diversi livelli dell'organizzazione funzionale. Pertanto, le diverse teorie sull'invecchiamento non devono essere considerate come reciprocamente esclusive, ma le une possono essere complementari alle altre per spiegare alcune o tutte le caratteristiche del normale processo di invecchiamento (Weinert e Timiras, 2003).

1.1 Cambiamenti strutturali a livello corticale e sottocorticale

Con l'avanzare dell'età, si osservano molte modificazioni a carico del tessuto cerebrale. Nel corso degli anni, numerosi studi hanno preso in considerazione i cambiamenti strutturali delle regioni corticali e sottocorticali, legati al processo dell'invecchiamento. Lo studio condotto da Fjell e colleghi (2009) ha scoperto che in condizioni di invecchiamento sano, dopo un anno di osservazione, si sono registrate riduzioni volumetriche a carico della corteccia cerebrale e delle strutture cerebrali sottocorticali, nonché l'espansione dei ventricoli. L'ippocampo e l'amigdala erano le due strutture che hanno mostrato il più grande declino volumetrico annuale in questo studio. È interessante notare che le correlazioni più forti tra l'età e il tasso di atrofia sono state riscontrate nella corteccia entorinale e nell'ippocampo; correlazioni significative sono state trovate anche a livello dell'istmo del giro del cingolo, delle circonvoluzioni temporali e paraippocampali: tutte regioni colpite durante le fasi iniziali di AD. Altri studi hanno permesso di rilevare una riduzione volumetrica, metabolica dell'afflusso sanguigno a livello della corteccia frontale e temporale; ciò potrebbe spiegare la comparsa dei deficit delle funzioni esecutive e dell'attenzione in tarda età. Altre ricerche sono state condotte circa i cambiamenti riguardanti l'integrità della materia grigia durante l'invecchiamento. Attraverso diversi studi trasversali e longitudinali, si è costantemente dimostrato che l'invecchiamento è associato ad una riduzione del volume di materia grigia, del suo spessore e della sua densità. In particolar modo, uno studio di Rajah e colleghi (2011) si è maggiormente concentrato sulle variazioni della materia grigia e bianca nel cervello. Questo studio ha permesso di scoprire come, sia il volume dell'ippocampo che l'integrità della sostanza bianca nel corpo calloso, siano ridotte negli anziani; questi cambiamenti potrebbero essere correlati con il calo delle

prestazioni in compiti di memoria. Nonostante questo tono generale di declino strutturale e neurobiologico associato all'invecchiamento, molti studi hanno dimostrato che le differenze individuali e le esperienze esterne giocano un ruolo significativo nel determinare la salute neurale. L'invecchiamento cognitivo è estremamente sensibile alle scelte che facciamo relativamente al nostro stile di vita.

1.2 Meccanismo di compensazione cerebrale

L'invecchiamento è associato sia alla diminuzione che all'aumento dell'attività cerebrale. Considerando che le diminuzioni legate all'età di solito riflettono il declino neurale, aumenti legati all'età sono stati collegati alla compensazione funzionale. Le attivazioni compensative negli anziani si registrano tipicamente nella corteccia prefrontale (PFC). L'iperattivazione prefrontale è un risultato paradossale nelle neuroscienze cognitive dell'invecchiamento. Il paradosso è che le regioni prefrontali sono le strutture maggiormente colpite dall'atrofia cerebrale durante l'invecchiamento, e sono anche implicate in una serie di deficit cognitivi che si manifestano con l'avanzare dell'età. All'interno della PFC, gli aumenti correlati all'invecchiamento assumono generalmente due forme. In una forma, gli anziani mostrano una maggiore attività nell'emisfero PFC che è meno attivo negli adulti più giovani, producendo un pattern di attivazione più bilaterale. Questo modello è noto come riduzione dell'asimmetria emisferica negli anziani o HAROLD (Cabeza, 2002). Nell'altra forma, l'aumento correlato all'età della PFC è accompagnato da una diminuzione correlata all'età nella corteccia occipitale. Questo secondo modello è noto come spostamento postero-anteriore con invecchiamento o PASA (Davis et al., 2008). Comunque oltre ad un maggiore reclutamento della corteccia frontale, gli adulti più anziani mostrano anche meno possibilità di modulare l'attività frontale in risposta alla difficoltà del compito. Infatti, mentre le regioni frontali in giovani adulti erano meno attive quando i giudizi di discriminazione erano facili e più attive quando i giudizi erano difficili, al contrario le regioni frontali in adulti più anziani erano attive in entrambi i casi.

1.3 Compromissioni cognitive

Il cambiamento cognitivo come un normale processo di invecchiamento è stato ben documentato nella letteratura scientifica. È dimostrato che l'invecchiamento è accompagnato dal declino cognitivo, anche in assenza di malattia. Nell'invecchiamento normale questi deficit cognitivi potrebbero derivare da alterazioni anatomiche in specifiche regioni cerebrali, oppure alterazioni delle associazioni strutturali e funzionali tra regioni cerebrali distinte (Harada et al., 2013). Verranno presi in considerazione diversi deficit cognitivi che si osservano più frequentemente durante l'invecchiamento.

1.3.1 Intelligenza cristallizzata e fluida

L'intelligenza cristallizzata fa riferimento alla capacità di adoperare competenze, conoscenze ed esperienze. Rientrano nelle abilità cristallizzate il vocabolario e le conoscenze generali. Tali abilità rimangono stabili o tendono a migliorare gradualmente con l'avanzare dell'età poiché l'intelligenza cristallizzata è dovuta all'accumulo di informazioni in base alle proprie esperienze di vita, infatti gli anziani tendono a svolgere meglio le attività che richiedono questo tipo di intelligenza rispetto ai giovani adulti. Al contrario, l'intelligenza fluida comprende tutte quelle abilità che comportano il ragionamento e la risoluzione di problemi poco familiari e indipendenti da ciò che si è appreso, la capacità innata di una persona di elaborare e apprendere nuove informazioni e adattarsi alle modificazioni ambientali. Le funzioni esecutive, la velocità di elaborazione, la memoria e le abilità psicomotorie sono considerate domini cognitivi fluidi (Harada et al., 2013).

1.3.2 Velocità di elaborazione

La velocità di elaborazione si riferisce alla velocità con cui vengono eseguite le attività cognitive e alla velocità delle risposte motorie. Questa abilità fluida inizia a declinare nella terza decade di vita e continua per tutta la vita. Molti dei cambiamenti cognitivi riportati negli adulti più anziani sani sono il risultato di una velocità di elaborazione rallentata. Infatti questo "rallentamento" può avere un impatto negativo sulle prestazioni di molti test neuropsicologici progettati per misurare altri domini cognitivi come ad esempio, la fluency verbale (Harada et al., 2013).

1.3.3 Attenzione

L'attenzione è quell'insieme di abilità che permette di adattarsi all'ambiente, di concentrarsi su specifiche informazioni ignorando gli stimoli irrilevanti/distraenti (attenzione selettiva), di concentrarsi su più attività contemporaneamente (attenzione divisa) e di mantenere la concentrazione su compiti monotoni per un tempo prolungato (attenzione sostenuta). Diversi studi hanno dimostrato che un incremento della distraibilità da stimoli irrilevanti e un'alterazione dell'attenzione sostenuta potessero essere dovute ad un'alterazione delle funzioni della corteccia prefrontale, a causa dell'invecchiamento (Harada et al., 2013).

1.3.4 Memoria

La memoria è quella funzione cognitiva che consente alle informazioni di essere codificate, memorizzate e recuperate. Numerosi studi hanno dimostrato che i vari sistemi di memoria vanno incontro ad un declino differenziale nel corso della vita (Backman, Small e Wahlin, 2001). La memoria a breve termine, capacità che consente di trattenere una piccola quantità di informazioni

per pochi secondi, tende a un lieve decadimento durante il corso della vita e diventa più accentuato in età molto avanzata (Vecchi et al., 2005) mentre la Working Memory che rappresenta un processo implicato nell'immagazzinamento temporaneo e nell'elaborazione delle informazioni necessarie per svolgere compiti, va incontro ad un decremento più o meno lineare durante tutta la vita (Borella, Carretti e De Beni, 2008). Diversi studiosi, tuttavia, ritengono che i cambiamenti di memoria legati all'età possono essere correlati anche ad una riduzione della velocità di elaborazione, una ridotta capacità di ignorare le informazioni irrilevanti o anche ad un mancato utilizzo delle strategie per migliorare l'apprendimento e la memoria. Le persone anziane non sembrano manifestare difficoltà per quanto riguarda la memoria procedurale (un tipo di memoria non dichiarativa che coinvolge la memoria per le abilità motorie e cognitive). Stesso discorso per la memoria semantica anche se possono esserci difficoltà nel recupero di concetti, nomi o esperienze. Invece, il processo di invecchiamento sembra indebolire la memoria episodica che permette di rievocare avvenimenti ed esperienze personali inquadrati in uno specifico contesto cronologico e spaziale nonché conoscenza della storia personale e, per questo, è anche detta memoria autobiografica. Questo tipo di memoria dipende dall'integrità della parte mediale dei lobi temporali (ippocampo, corteccia entorinale e peririnale) con il contributo dei lobi frontali. Durante l'invecchiamento questa rete neurale è soggetta a cambiamenti con il suo conseguente deterioramento, infatti si possono notare difficoltà nel ricordare la fonte e i dettagli di un ricordo (Harada et al., 2013).

In sintesi, nel corso dell'invecchiamento normale:

- la velocità nell'acquisire e nel richiamare nuove informazioni si riduce
- è rallentata l'esecuzione di compiti per i quali il soggetto ha a disposizione un tempo limitato
- la presenza di fattori distraenti disturba molto la "ricezione" di informazioni.

1.3.5 Linguaggio

Il linguaggio è un dominio cognitivo complesso composto da abilità sia cristallizzate che fluide. La capacità di comunicare per mezzo del linguaggio dipende essenzialmente dalla capacità di riconoscere e articolare i suoni del linguaggio stesso (cioè fonemi e sillabe). Complessivamente l'abilità linguistica rimane intatta con l'invecchiamento, in quanto correlata alla memoria semantica che tende ad essere preservata (Harada et al., 2013).

La capacità di comprensione del linguaggio scritto e parlato rimane generalmente stabile durante l'invecchiamento, così come la capacità di comprendere il significato di singole parole. Le capacità di vocabolario, infatti, tendono ad incrementare durante tutto l'arco di vita (Verhaeghen, 2003). Per quanto riguarda la produzione linguistica, invece, è stata evidenziata una maggior frequenza del

fenomeno "sulla punta della lingua", probabilmente a causa delle difficoltà di accesso alle informazioni semantiche. Il linguaggio della persona anziana è caratterizzato da pause lunghe, ripetizioni e rallentamenti (Piumetti, 2014). È da sottolineare che una perdita della sensibilità uditiva ai suoni ad alta frequenza (presbiacusia) che colpisce circa il 20-40% degli adulti sopra i 65 anni, possa contribuire al decadimento del linguaggio e anche al ritiro sociale.

1.3.6 Abilità visuospatiali / visuo-costruttive

Questo gruppo di funzioni cognitive implica la capacità di percepire e muoversi in uno spazio bi/tridimensionale. Le abilità di visuo-costruttive, che implicano la capacità di mettere insieme le singole parti per creare un insieme coerente tende a diminuire nel tempo a causa di una riduzione della velocità di coordinazione visuo-motoria. Al contrario, le capacità visuospatiali rimangono intatte. Queste abilità includono la percezione degli oggetti, la capacità di riconoscere oggetti familiari, la percezione spaziale, la capacità di apprezzare la posizione fisica degli oggetti da soli o in relazione ad altri oggetti (Piumetti, 2014).

1.3.7 Funzionamento esecutivo

Le funzioni esecutive sono un insieme di processi cognitivi - tra cui il controllo dell'attenzione, il controllo inibitorio, la memoria di lavoro, e la flessibilità cognitiva, così come il ragionamento, problem solving, e la pianificazione - che sono necessari per la selezione e il monitoraggio dei comportamenti in modo da raggiungere con successo gli obiettivi prefissati (Diamond, 2013). Numerose ricerche hanno rilevato cambiamenti delle prestazioni in compiti che coinvolgono le funzioni esecutive durante l'invecchiamento. Ciò può essere spiegato dal fatto che la corteccia prefrontale, sede delle funzioni esecutive, sia maggiormente soggetta all'azione del processo di senescenza. Nei soggetti anziani si può osservare una riduzione della capacità di controllare l'interferenza e quindi una marcata resistenza ai distrattori così come la capacità di astrazione e di flessibilità cognitiva (Harada et al., 2013).

CAPITOLO 2

2. Invecchiamento cerebrale patologico

Al concetto di invecchiamento normale, inteso come una serie di cambiamenti che interessano diversi domini (cognitivo, comportamentale) ma che non comportano particolari problemi legati all'autonomia personale, può affiancarsi un'altra tipologia di vecchiaia riguardante alterazioni che hanno un significativo impatto sulla vita dell'anziano. Tali patologie possono evolversi secondo un esito cronico da un lato e acuto dall'altro. Vediamo qui di seguito le principali degenerazioni cerebrali, come definite dai criteri diagnostici del DSM-5.

2.1 Mild Cognitive Impairment

Il deterioramento cognitivo lieve (MCI) può essere considerato uno stato di transizione tra il normale invecchiamento cognitivo e la demenza. L'invecchiamento cognitivo è caratterizzato dai tipici cambiamenti nelle abilità mentali che si verificano quando le persone invecchiano. La demenza, al contrario, rappresenta un danno cognitivo più drastico in quanto causato da un cambiamento patologico cerebrale. L'invecchiamento cognitivo ha effetti positivi e negativi sulle capacità mentali. Con il tempo e l'esperienza acquisiamo nuove conoscenze e abilità diventando più saggi. Tuttavia, per la maggior parte degli adulti l'invecchiamento cognitivo comporta anche un rallentamento dell'elaborazione mentale, una ridotta flessibilità mentale, una maggiore suscettibilità alla distrazione e maggiori difficoltà nell'apprendimento di nuove cose (Henderson, 2017).

L'invecchiamento cognitivo da solo non porta alla demenza.

2.1.1 Manifestazioni cliniche

Il soggetto con MCI mostra segni certi, anche se lievi, di decadimento nei test di memoria, in assenza di modificazioni patologiche nella vita sociale e lavorativa. Questa compromissione della memoria è superiore a quella attesa in base all'età e alla scolarità del paziente, tuttavia non manifesta demenza (Henderson, 2017).

I criteri per l'MCI furono sviluppati, inizialmente, presso la Mayo Clinic per descrivere persone con perdita di memoria ma senza demenza (Petersen et al., 1999). I criteri originali includevano la presenza di un disturbo della memoria, memoria anormale rispetto all'età, una cognizione normale oltre alla memoria, normale svolgimento delle attività di vita quotidiana, nessuna demenza.

L'MCI può però manifestarsi anche con altri tipi di difficoltà diverse dalla memoria, anche se in qualche modo possono influenzarla: deficit di ragionamento, pianificazione o risoluzione di problemi, deficit di linguaggio (necessità di molto più tempo del solito per trovare la parola giusta), deficit della percezione della profondità visiva e deficit dell'attenzione. Queste problematiche sono

meno semplici da cogliere in quanto frequentemente vengono imputate alle circostanze o alla stanchezza, ma che può essere utile tenere sotto controllo (Henderson, 2017).

Proprio per l'ampia varietà di sintomi associati, il deterioramento cognitivo lieve è stato suddiviso in diverse categorie, una classificazione ampiamente adottata e utilizzata ancora oggi.

- **MCI amnesico a singolo dominio**, in cui è presente la compromissione della sola memoria;
- **MCI amnesico a multiplo dominio**, in cui è presente la compromissione sia della memoria che di altre funzioni cognitive;
- **MCI non amnesico a singolo dominio**, in cui è presente la compromissione di un singolo ambito cognitivo senza che sia intaccata la memoria;
- **MCI non amnesico a dominio multiplo**, in cui è presente la compromissione di due o più ambiti cognitivi senza che sia intaccata la memoria.

Le quattro forme di MCI sono concepite per rappresentare i primi sintomi di una varietà di disturbi demenziali, non solo il morbo di Alzheimer. Questi altri disturbi comprendono la demenza vascolare (causata da ictus e altri processi che interessano i vasi sanguigni e la circolazione cerebrale), la demenza con corpi di Lewy, la demenza di Parkinson e la demenza frontotemporale (Henderson, 2017).

2.2 Demenza

Il deterioramento cognitivo cronico-progressivo o demenza è una sindrome disabilitante con andamento ingravescente, in cui il declino delle funzioni cognitive interferisce con le attività della vita quotidiana. Essa è caratterizzata da una diminuzione dell'efficienza sia delle funzioni superiori, che degli aspetti affettivi e motori (Vallar e Papagno, 2011).

La malattia di Alzheimer (AD) è la causa più comune della demenza, ma l'aumento delle evidenze da parte di studi neuropatologici e neuroimaging dimostra che le patologie cerebrali miste (neurodegenerative e vascolari) rappresentano la maggior parte dei casi di demenza, soprattutto in persone molto anziane.

2.2.1 Classificazione delle demenze

Le demenze si possono distinguere, secondo un criterio topodiagnostico, in demenze corticali e sottocorticali (Colombo, 2001):

Demenze corticali: caratterizzate da gravi disturbi di memoria, di linguaggio e di calcolo, per la presenza di aprassia e agnosia, nonché perdita del pensiero astratto.

La Malattia di Alzheimer (AD), le demenze fronto-temporali (FTD), la Malattia di Pick, le demenze con corpi di Lewy (DLB) e la Degenerazione Cortico-Basale sono demenze corticali.

Demenze sottocorticali: caratterizzate da un precoce rallentamento dei processi cognitivi con conseguente rallentamento delle risposte motorie, alterazioni della personalità tipiche dei disturbi affettivi come apatia e depressione, minore perdita della memoria e assenza di disturbi considerati "corticali" come agnosia, afasia, aprassia.

Malattia di Parkinson, Corea di Huntington, Paralisi Sopranucleare Progressiva e alcune patologie cerebrali non degenerative sono demenze sottocorticali.

Adottando invece un criterio eziopatogenetico, le demenze possono essere classificate come: reversibili, vascolari e degenerative.

Demenze reversibili: i sintomi regrediscono se la causa di fondo viene trattata. Le cause possono essere di natura metabolica (carenza vitamina B12, patologie renali, tiroidee); secondarie a patologie cerebrali; da idrocefalo normoteso.

Demenze vascolari: causate da problemi nell'afflusso di sangue al cervello, solitamente a causa di una serie di ictus minori o emorragie.

Demenze degenerative: caratterizzate da alterazioni strutturali che colpiscono il cervello (con andamento inaggravante e non reversibile) che comportano l'insorgere di deficit cognitivo-comportamentali.

Demenza di tipo Alzheimer e Demenze degenerative non Alzheimer (demenze fronto-temporali e malattia di Pick, demenza a corpi di Lewy; Parkinson-demenza; Corea di Huntington; Paralisi Sopranucleare Progressiva e Degenerazione Cortico-Basale).

Il DSM-5 (2014) ha incluso una nuova categoria denominata Disturbo Neurocognitivo (NCD) che era formalmente conosciuto nel DSM-IV come "demenza, delirio, amnesia e altri disturbi cognitivi". Il DSM-5 distingue tra disturbi neurocognitivi "maggiori" e "lievi". Tuttavia questa distinzione è di per sé arbitraria, infatti è difficile determinare delle soglie ben precise. Soltanto un'attenta anamnesi e l'integrazione di vari risultati permettono di interpretare al meglio le manifestazioni cliniche di un individuo.

2.2.2 Disturbi neurocognitivi maggiori

I disturbi neurocognitivi maggiori sostituiscono il termine nel DSM-IV di "demenza o altre condizioni debilitanti".

Criteri diagnostici

A. La prova di un significativo declino cognitivo rispetto alle prestazioni precedenti in uno o più

domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento, memoria o il linguaggio) in base a:

1. La preoccupazione di un familiare o di un medico per il calo significativo delle funzioni cognitive

2. Un decremento sostanziale delle prestazioni cognitive, preferibilmente attestata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata

B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza del soggetto nell'affrontare le attività quotidiane

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nell'ambito di un delirio

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per esempio, il disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se causati da (varie patologie):

La malattia di Alzheimer - Degenerazione lobare frontotemporale - Malattia dei corpi di Lewy - Malattia vascolare - Lesioni cerebrali traumatiche - Uso di sostanze / farmaci - Infezione da HIV - Malattia da prioni - La malattia di Parkinson - La malattia di Huntington - Un'altra condizione medica - Eziologie multiple - Non specificato

Specificare:

Senza disturbi comportamentali: il disturbo cognitivo non è accompagnato da qualsiasi altro disturbo del comportamento clinicamente significativo

Con disturbi comportamentali (specificare il disturbo): se il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo del comportamento clinicamente significativo

Specificare la gravità attuale:

Lieve: Difficoltà nelle attività strumentali della vita quotidiana (ad esempio, il lavoro domestico, gestione del denaro).

Moderato: Difficoltà nelle attività di base della vita quotidiana (ad esempio, l'alimentazione, vestirsi).

Grave: completamente dipendente.

Epidemiologia e incidenza delle demenze

La prevalenza della demenza nei paesi industrializzati è circa dell'8% negli ultrasessantacinquenni e sale ad oltre il 20% dopo gli ottanta anni. Secondo alcune proiezioni, i casi di demenza potrebbero triplicarsi nei prossimi 30 anni nei paesi occidentali.

Stando ai più recenti dati ISTAT (www.istat.it/it/), l'Italia è uno dei paesi europei più anziani (età uguale o superiore a 65 anni) e quasi il 17% della popolazione, per un totale di 9,5 milioni, ha superato i 65 anni di età.

Il progressivo incremento della popolazione anziana comporterà un ulteriore consistente aumento della prevalenza dei pazienti affetti da demenza. In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre un milione (di cui circa 600.000 con demenza di Alzheimer) e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza dei loro cari.

La malattia di Alzheimer è il tipo di demenza più diffuso, rappresentando il 50-70% dei casi. La prevalenza interessa la popolazione al di sopra dei 65 anni di età con maggior incidenza nelle donne; l'età di esordio può raggiungere i 45 anni (DSM-5, 2014).

La prevalenza esatta della degenerazione lobare frontotemporale è sconosciuta, ma si stima che sia implicata nell'8% dei pazienti con demenza. Fra i pazienti di età inferiore ai 65 anni potrebbe essere simile o maggiore di quella dell'AD. Nella maggior parte dei pazienti infatti questa malattia esordisce fra i 50 e i 60 anni.

L'incidenza dei cambiamenti comportamentali e del linguaggio semantico è più elevata tra i maschi, mentre l'incidenza del deficit di linguaggio non fluente è più elevata tra le donne (DSM-5, 2014).

La demenza vascolare è la seconda causa più comune di malattie croniche dopo la malattia di Alzheimer. Negli Stati Uniti, l'incidenza della malattia varia da 0.2% nel gruppo di età 65-70 anni al 16% nei soggetti di 80 anni di età.

Entro 3 mesi a seguire di un ictus, al 20% - 30% degli individui viene diagnosticata la demenza.

Inoltre l'incidenza aumenta dal 13% verso i 70 anni al 44,6% intorno ai 90 anni o più, in confronto alla malattia di Alzheimer (23,6% - 51%) e la demenza vascolare combinata alla malattia di Alzheimer (2% - 46,4%). Una maggiore incidenza è stata segnalata negli afro-americani rispetto ai caucasici, e ai paesi dell'Asia orientale. Colpisce maggiormente i maschi che le femmine (DSM-5, 2014).

Approfondire le conoscenze sulle differenze dei tassi di incidenza nei vari paesi potrebbe permettere di individuare fattori di rischio che al momento sono ancora sconosciuti.

CAPITOLO 3

3. Fattori di rischio e Fattori di protezione

Un fattore di rischio viene considerato come una condizione specifica associata ad una malattia e si ritiene possa concorrere alla sua patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso. È da sottolineare che un fattore rischio non è un agente causale. La sua assenza non esclude la comparsa della malattia, ma la sua presenza, o la compresenza di più fattori di rischio, aumenta notevolmente il rischio di malattia. Per contro i fattori di protezione sono tutte quelle specifiche condizioni che possono favorire il non manifestarsi di una specifica patologia, un rallentamento o una comparsa più tardiva (Baumgart et al., 2015).

3.1 Fattori di rischio non modificabili

I maggiori fattori di rischio per il decadimento cognitivo e altre forme di demenza sono l'età, la storia familiare e geni di suscettibilità genetica, come l'allele $\epsilon 4$ di Apolipoproteina E. Tuttavia, nessuno di questi fattori di rischio può essere modificato da interventi medici o da comportamenti individuali (Baumgart et al., 2015).

Età

L'aumento dell'età è un fattore di rischio ben definito per la demenza, che è un disturbo comune dopo i 75 anni, ma raro prima dei 60 anni. I tassi di incidenza della demenza aumentano esponenzialmente con l'avanzare dell'età. Non è ancora chiaro se l'incidenza della demenza continua ad aumentare anche nei vecchi più anziani o raggiunge un plateau ad una certa età (Baumgart et al., 2015).

Familiarità per la malattia

La familiarità per la malattia è un altro importante fattore di rischio per la demenza. I parenti di primo grado dei pazienti con AD hanno un rischio più elevato di sviluppare la patologia rispetto alla popolazione generale. È probabile che i fattori genetici e ambientali condivisi contribuiscano ad una maggiore familiarità. La percentuale di rischio di AD attribuibile alla genetica è stimata intorno al 70% (Baumgart et al., 2015).

Geni

L'allele $\epsilon 4$ dell'Apolipoproteina E (APOE) è l'unico fattore di rischio genetico stabilito sia per l'AD ad insorgenza precoce che tardiva; è un gene di suscettibilità, non essendo né necessario né sufficiente per lo sviluppo di AD. Il rischio di AD aumenta con l'aumentare del numero degli alleli

$\epsilon 4$ in modo dose-dipendente, ma l'effetto di rischio diminuisce con l'aumentare dell'età. Gli individui con due alleli APOE $\epsilon 4$ hanno un rischio aumentato più di sette volte di sviluppare l'AD rispetto a quelli con alleli APOE $\epsilon 3$ e circa il 15-20% dei casi di AD sono attribuibili all'allele APOE $\epsilon 4$ (Baumgart et al., 2015).

3.2 Fattori di rischio modificabili e Fattori protettivi

Diversi fattori modificabili sono stati associati al deterioramento cognitivo e alle demenze, come i fattori nutrizionali, fattori socio-economici, condizioni mediche e fattori legati allo stile di vita. Studi longitudinali hanno dimostrato che il rischio di declino cognitivo lieve e/o grave è determinato dall'esposizione a molteplici fattori sperimentati nel corso della vita e che l'effetto di specifici fattori di rischio/protettivi dipende in larga misura dall'età. Quindi, una prospettiva del corso della vita è rilevante per i disturbi cronici con un lungo periodo di latenza come la demenza (Sindi et al., 2015).

3.2.1 Fattori di rischio cardiovascolari

Iperensione di mezza età

Numerosi studi hanno dimostrato che l'ipertensione di mezza età è associata ad un aumentato rischio di demenza in età avanzata; gli effetti dello sviluppo dell'ipertensione in tarda età, tuttavia, sono ancora incerti e la sua associazione con la demenza può variare con gli anni. Uno stato di ipertensione in età molto avanzata potrebbe proteggere dal rischio demenza (Rouch et al., 2015).

Iperlipidemia (colesterolo elevato)

Le revisioni sistematiche degli studi prospettici hanno trovato risultati misti per il rapporto tra i livelli di colesterolo e la demenza nella mezza e tarda età. Nessuna associazione è stata rilevata, invece, tra i livelli di colesterolo e la demenza vascolare (Richardson et al., 2013).

Diabete

Sulla base di diverse meta-analisi e revisioni sistematiche, studi recenti hanno mostrato una minore performance cognitiva e un aumento del rischio di demenza tra gli individui con diabete; a conti fatti, l'associazione tra diabete e demenza appare forte, ma non conclusiva. Inoltre, una recente meta-analisi ha dimostrato che le persone con decadimento cognitivo lieve (MCI) e diabete avevano più probabilità di progredire verso la demenza rispetto alle persone con MCI ma senza diabete. Alcuni dati suggeriscono che il diabete aumenti il rischio di demenza non solo attraverso le vie vascolari ma anche attraverso le interazioni di altri meccanismi biologici correlati al diabete stesso

(Baumgart et al., 2015, Roberts et al., 2013; Mushtag et al., 2014).

Obesità di mezza età

I risultati di diversi studi prospettici hanno rilevato che l'obesità di mezza età è associata ad un aumentato rischio di demenza. Molti postulano che questo sia un legame forte, specialmente per quanto riguarda il declino cognitivo. L'associazione può cambiare con l'età, in quanto l'essere in sovrappeso in età avanzata è stato associato a un ridotto rischio di demenza. Inoltre, un recente, ampio studio di coorte retrospettivo ha rilevato un minor rischio di demenza tra coloro che erano in sovrappeso anche nella mezza età, mentre quelli che erano sottopeso avevano un rischio elevato (Qizilbash et al., 2015; Gustafson, D.R. and Luchsinger, J.A., 2013).

Lesioni cerebrovascolari

Numerosi studi rivelano un rischio aumentato di circa due o quattro volte di sviluppare la demenza associato ad ictus clinico (demenza post-ictus). È probabile che un'associazione di ictus clinico con deterioramento cognitivo sia raramente riportata a causa del fatto che una storia di ictus fa parte dei criteri attuali per escludere la diagnosi di AD. Tuttavia, lesioni cerebrovascolari asintomatiche come infarti cerebrali silenti e lesioni della sostanza bianca sono state associate ad un aumentato rischio di demenza (Sindi et al., 2015).

Malattie cardiovascolari

Gli studi sulla salute cardiovascolare hanno rilevato che le malattie cardiovascolari erano associate ad un'aumentata incidenza di demenza, con il più alto rischio osservato tra le persone con arteriopatia periferica, suggerendo che l'estesa aterosclerosi periferica è un fattore di rischio per la demenza (Mangialasche et al., 2013).

3.2.2 Fattori di rischio ambientali e legati allo stile di vita

Fumo

Secondo diverse revisioni sistematiche e meta-analisi, studi prospettici e longitudinali è stato dimostrato che il fumo aumenta il rischio di declino cognitivo e possibilmente di demenza. Smettere di fumare può ridurre tale rischio a livelli paragonabili delle persone che non hanno mai fumato (Beydoun et al., 2014; Zhong et al., 2015).

Disturbi del sonno

Alcuni studi osservazionali collegano i disturbi del sonno (ad esempio, l'insonnia e l'apnea notturna)

ad un aumentato rischio di declino cognitivo. Un recente studio ha inoltre suggerito che il trattamento per i disturbi respiratori che si verificano durante il sonno potrebbe ridurre tale rischio di declino. Tuttavia, come la natura esatta o la durata dei problemi del sonno di un individuo siano correlati a un aumento del rischio non è ben compreso, né è chiaro se i disturbi del sonno sono una causa o un precursore correlato alla demenza (Osorio et al., 2015).

Trauma cranico

È ampiamente dimostrato che moderate e gravi lesioni traumatiche cerebrali (TBI) aumentino il rischio di sviluppare determinate forme di demenza. E in coloro che sono soggetti a ripetuti traumi cerebrali (come pugili, giocatori di calcio e rugby) il rischio è ancora più alto. Mentre non è ancora noto quale aspetto specifico del TBI (forza, ripetitività, ecc.) causi una disfunzione cerebrale (Barnes et al., 2014).

Depressione

La meta-analisi di studi di coorte e longitudinali hanno messo in evidenza che una storia di depressione aumenta il rischio di demenza. Mentre un recente studio ha rilevato che i sintomi depressivi potrebbero essere considerati un marker precoce dei cambiamenti cerebrali associati alla demenza. Nonostante ciò, l'effetto del trattamento per la depressione sul funzionamento cognitivo non è ben compreso (Diniz et al., 2013; Wilson et al., 2014).

Altri fattori di rischio

Altre condizioni sono state proposte come fattori di rischio per la demenza, ma le prove sono ancora scarse. Questi includono l'esposizione a metalli pesanti come l'alluminio e il mercurio ed elevato consumo di alluminio da acqua potabile. Inoltre, l'esposizione prolungata a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa è stata correlata ad un aumentato rischio di demenza. Il ruolo degli organismi virali e batterici nello sviluppo della neurodegenerazione cronica è da lungo tempo stabilito. Pertanto, *Treponema pallidum* e HIV, in particolare, sono stati associati allo sviluppo della demenza. Altre infezioni nel sistema nervoso centrale (SNC), in particolare Herpes simplex virus di tipo 1, *Chlamydia pneumoniae* e diversi tipi di spirochete, sono state suggerite come possibili agenti eziologici nello sviluppo dell'AD, ma con poche evidenze consistenti (Mangialasche et al., 2013).

3.2.3 Fattori di protezione

Attività fisica

Numerosi risultati hanno dimostrato che lo svolgimento di attività fisica è associata ad una diminuzione del rischio di compromissione cognitiva e/o ad una migliorata funzione cognitiva. Gli studi mostrano in modo consistente che l'esercizio deve essere svolto in modo regolare e intensivo. Tuttavia, ad oggi, è ancora difficile individuare la durata ottimale dell'attività, il tipo e l'intensità dell'esercizio, e in quale periodo della vita di una persona dovrebbe aumentare il potenziale effetto protettivo (Blondell et al., 2014; Ahlskog et al., 2011).

Dieta

Le informazioni sugli effetti di vari aspetti della dieta (inclusi vari nutrienti, vitamine e gruppi di alimenti) per ridurre il rischio di demenza sono limitate e contrastanti. Questo perché il modello dietetico spesso varia con altri fattori dello stile di vita e con variabili demografiche che possono anche avere un impatto sul rischio di sviluppare demenza. Alcuni studi di coorte sulla dieta mediterranea (poca carne rossa, maggiori porzioni di cereali integrali, frutta e verdura, pesce, frutta a guscio e olio d'oliva) suggeriscono un'associazione tra questa dieta e una riduzione del rischio di sviluppare la demenza (Lourida et al., 2013; Morris et al., 2015).

Alcool

Diversi studi suggeriscono che il consumo basso o moderato di alcool in soggetti anziani possa ridurre il rischio di declino cognitivo e di demenza. Tuttavia, i risultati non sono abbastanza forti da poter suggerire a chi non beve di iniziare a consumare alcool, specialmente quando si tengono in considerazione i potenziali effetti negativi del consumo eccessivo di alcool, come ad esempio un aumento del rischio di cadute negli anziani (Stahre et al., 2014).

Training cognitivo

Una revisione di numerosi studi su interventi di training cognitivo hanno mostrato miglioramenti nell'esecuzione di compiti che coinvolgono la memoria (riconoscimento) ed altre attività cognitive (memoria di lavoro, velocità di elaborazione e il funzionamento cognitivo nel complesso). Ma, come per l'attività fisica, restano ancora poco chiari tutti quei parametri (intensità, durata) che rendono il training un successo (Martin et al., 2011).

Impegno sociale

Esistono pochissime revisioni sistematiche di studi sull'impegno sociale (fare attività di

volontariato, unirsi ad un club) come potenziale fattore protettivo contro il declino cognitivo o la demenza. Alcuni studi individuali hanno dimostrato che le attività sociali, reti sociali più grandi e rapporti sociali duraturi sono associati ad una migliore funzione cognitiva e riducono i rischi di declino cognitivo. Vivere con un partner durante la mezza età è stato associato a un ridotto rischio di menomazione cognitiva, suggerendo che l'essere in una relazione comporta sfide cognitive e sociali che possono aumentare la riserva cognitiva (Mangialasche et al., 2013).

Anni di scolarità

Numerosissimi studi hanno dimostrato che le persone con più anni di istruzione scolastica o una maggiore alfabetizzazione presentano un rischio minore di sviluppare la demenza rispetto a quelli con meno anni di istruzione (Meng, X. e D'Arcy, C., 2012).

4. La prevenzione nell'ottica biopsicosociale

Il modello biopsicosociale è una strategia di approccio alla persona, sviluppato da Engel negli anni Ottanta sulla base della concezione multidimensionale della salute descritta nel 1947 dal WHO (World Health Organization) *“uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza dello stato di malattia o infermità”*. Questo modello considera sistematicamente i fattori biologici, psicologici e sociali e le loro complesse interazioni nella comprensione della salute, delle malattie e dell'erogazione dell'assistenza sanitaria, andando contro il modello biomedico che collega l'insorgenza di una malattia solo a fattori biologici quali virus, geni o anomalie somatiche.

La componente “bio” di questa teoria esamina aspetti della biologia che influenzano la salute (cambiamenti cerebrali, la genetica o il funzionamento dei principali organi del corpo).

La componente “psico” della teoria esamina fattori psicologici come pensieri, emozioni o comportamenti.

La componente “sociale” del modello BPS esamina fattori sociali che potrebbero influenzare la salute di un individuo come le interazioni con gli altri, la propria cultura o lo status socioeconomico.

Per applicare l'approccio biopsicosociale alla pratica clinica, lo specialista deve:

- Adottare una visione olistica del paziente
- Riconoscere che le relazioni sono fondamentali per fornire assistenza sanitaria
- Decidere quali aspetti dei domini biologici, psicologici e sociali sono più importanti per comprendere e promuovere la salute del paziente
- Fornire un trattamento multidimensionale

“In un’ottica biopsicosociale, la prevenzione non dovrebbe prendere in considerazione solo lo stato di salute di una persona, ma dovrebbe valutare anche l’ambiente sociale in quanto il funzionamento di un individuo in un particolare ambiente è condizionato dall’interazione fra le condizioni di salute e gli elementi del contesto ambientale. Il concetto di interazione tra questi fattori è importante anche perché gli interventi su un fattore sono in grado di modificare gli altri fattori” (Accardo e Whitman, 2007).

La prevenzione può essere definita come un insieme di attività, azioni ed interventi messi in atto per promuovere e conservare lo stato di salute delle persone ed evitare l’insorgenza di malattie.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce tre livelli di prevenzione:

La **prevenzione primaria** si rivolge ai soggetti sani e comprende tutti quegli interventi destinati al mantenimento delle condizioni di benessere e alla riduzione dell’incidenza della malattia, limitando così il verificarsi di nuovi casi in quanto vengono messi in atto a monte di qualsiasi manifestazione clinica. Nello specifico, attraverso interventi educativi e informativi alla popolazione si promuove la valorizzazione dei fattori protettivi e l’eliminazione/gestione dei fattori di rischio in modo tale da incrementare lo stato di benessere psicologico, fisico e sociale dell’individuo o per lo meno ritardare l’insorgenza della malattia.

La **prevenzione secondaria** si concentra sulle strategie per arrestare o rallentare la progressione della malattia. Gli strumenti cardine sono rappresentati dallo screening e la diagnosi precoce che consentono di organizzare interventi terapeutici efficaci. Le attività di prevenzione secondaria si rivolgono a coloro che sono più suscettibili a problemi di salute a causa della storia familiare, dell’età, dello stile di vita, delle condizioni di salute o di fattori ambientali.

La **prevenzione terziaria** tenta di ridurre i danni causati dalla malattia sintomatica attraverso interventi riabilitativi e assistenziali favorendo anche il reinserimento familiare, sociale e lavorativo del paziente. L’obiettivo principale è quello di arrestare la progressione e le complicanze della malattia massimizzando le capacità e le funzioni rimanenti del paziente e di conseguenza migliorando la sua qualità della vita.

4.1 Riserva cerebrale e cognitiva

Nell’ottica della prevenzione del decadimento cognitivo, è importante sottolineare che si riscontrano differenze nella capacità di compensare le perdite associate ai danni cerebrali dovuti al normale processo di invecchiamento o all’insorgenza di una patologia degenerativa (Chicherio et al. 2012).

La non diretta relazione tra il grado di severità del danno cerebrale – sia esso acquisito o dovuto

all'invecchiamento o all'insorgenza di una patologia degenerativa – e le sue manifestazioni cliniche, ha portato a proporre e adottare la nozione di riserva. Questo concetto di riserva viene classificato in due modelli: la riserva cerebrale e quella cognitiva.

4.1.1 Riserva cerebrale

Il concetto di riserva cerebrale è stato inizialmente introdotto per spiegare come le lesioni o i danni cerebrali, dovuti sia al processo di invecchiamento sia a processi patologici acquisiti e degenerativi, possano essere diagnosticati prima della comparsa dei sintomi stessi (Katzman et al., 1998). Diversi studi (Davis et al., 1999) hanno infatti dimostrato che la maggior parte dei cervelli di persone anziane (seguite longitudinalmente per diversi anni), pur presentando una quantità piuttosto abbondante di placche senili e/o grovigli neurofibrillari, non manifestavano alcuna alterazione a livello del dominio cognitivo. Questi risultati suggeriscono come la diminuzione della quantità di tessuto cerebrale dovuta all'invecchiamento o all'insorgenza della patologia degenerativa, quando è superata, porta alla manifestazione di un disturbo clinico o funzionale, definito "soglia critica fissa". Ciò significa che per due individui con una diversa quantità di riserva cerebrale, una lesione di specifica ampiezza porta manifestazioni cliniche solo per la persona con meno riserva cerebrale, poiché la quantità del tessuto alterato supera la soglia critica di danno cerebrale che provoca il deficit. Allo stesso tempo, quindi, il soggetto con più riserva può rimanere preservato da eventuali danni cerebrali.

Si è anche scoperto che la riserva cerebrale è strettamente legata a diversi aspetti strutturali del cervello. Ad esempio, è stato dimostrato che individui con una circonferenza cranica più larga, un volume cerebrale più ampio o una più forte densità sinaptica, manifestano più tardi i deficit associati ai processi degenerativi rispetto ad individui con valori inferiori rispetto a questi indicatori, grazie ad un substrato neurale sufficiente a supportare un funzionamento non patologico. Nonostante non si possa negare il fatto che gli individui si differenzino per la quantità di riserva cerebrale disponibile, un limite è quello di trascurare le differenze qualitative tra gli individui nell'utilizzo di questa riserva. Il modello della riserva cerebrale propone, infatti, una spiegazione prettamente qualitativa in cui si ipotizza l'esistenza di una soglia strutturale critica fissa (ovvero uguale per tutti) che determina i confini tra l'invecchiamento normale e quello patologico (Chicherio et al., 2012). Per valutare le differenze di tipo qualitativo nella gestione dell'individuo delle risorse a disposizione, è stato proposto il modello di riserva cognitiva.

4.1.2 Riserva cognitiva

Il modello di riserva cognitiva, a differenza di quello di riserva cerebrale, non presuppone la

presenza di una soglia fissa a partire dalla quale i disturbi neurocognitivi appaiono. Questo modello si focalizza sui processi che permettono agli individui di sostenere il danno cerebrale e di mantenere un adeguato funzionamento. In altre parole: due individui, a parità di riserva cerebrale, possono distinguersi nel modo di reagire ai danni cerebrali. L'individuo con più riserva cognitiva può tollerare delle lesioni più estese prima che si manifesti un disturbo clinico rispetto all'altro individuo (Stern, 2007).

Il concetto di riserva cognitiva ha subito un'evoluzione nell'arco degli anni, in quanto inizialmente veniva distinta in due componenti: la riserva neurale e la compensazione neurale. Recentemente, invece, Stern (2009) ha proposto di integrare queste due componenti nella riserva cognitiva. La riserva neurale si riferisce alle differenze individuali riguardanti l'efficienza, la capacità o la flessibilità differenziale, nell'uso delle reti di connessioni funzionali e dei processi cognitivi in soggetti sani. Pertanto un soggetto, che presenta reti di connessione più efficienti o più flessibili, ha una maggiore capacità di utilizzare queste reti, e di conseguenza è più in grado di reagire nel momento in cui si presenta un danno cerebrale. La compensazione neurale, invece, si riferisce alle differenze individuali nell'uso di reti di connessione funzionale e dei processi cognitivi alternativi, in quanto non vengono utilizzati dai soggetti sani. La compensazione neuronale viene intesa come l'abilità di compensare le reti di connessione e/o processi danneggiati, e permetterebbe quindi al soggetto di mantenere o migliorare le prestazioni comportamentali.

Stando a queste componenti, la riserva cognitiva indica (come nel caso della riserva cerebrale) la resilienza del cervello al danno cerebrale patologico. In particolar modo, la riserva cognitiva si focalizza sul modo in cui il cervello utilizza le risorse danneggiate. Questo tipo di riserva rappresenta, così, un modello di efficienza (al contrario del modello di soglia presente nella riserva cerebrale) grazie al cui compito viene elaborato, usando meno risorse e in modo tale da produrre meno errori.

Nonostante la riserva cerebrale e quella cognitiva siano state concepite ed esaminate come due modelli indipendenti, varie evidenze indicano che i due modelli sono invece interdipendenti e connessi tra di loro. Entrambi i tipi di riserva condividono il postulato, spesso implicito, secondo il quale le riserve accumulate durante la vita permettono all'individuo di mantenere un comportamento adeguato dal punto di vista funzionale. Tali risorse sono il risultato della capacità del cervello di cambiare, svilupparsi, adattarsi, sia strutturalmente che funzionalmente, grazie ad una interazione dinamica e continua tra influenze di tipo biologico e ambientale (Chicherio et al., 2012).

I risultati di un interessante studio condotto da Clare et al., (2017), hanno dimostrato come il miglioramento di diversi fattori legati allo stile di vita potenzialmente modificabili (attività

cognitiva, vita sociale attiva, attività fisica, dieta mediterranea, consumo moderato di alcool) sostenga il mantenimento della salute cognitiva e l'efficienza delle reti neurali; migliorando in tal modo la riserva cognitiva, con conseguente aumento della resilienza contro gli effetti dello sviluppo della neuropatologia.

Questi risultati supportano l'idea che migliorare la riserva cognitiva per tutta la durata della vita e incoraggiare la partecipazione ad attività cognitive, sociali e fisiche e una dieta sana, possa contribuire a mantenere la salute cognitiva in età avanzata.

5. Un approccio multidominio per prevenire il rischio di decadimento cognitivo

Negli ultimi anni, l'eziologia del decadimento cognitivo è stata ampiamente studiata al fine di individuare strategie di prevenzione e trattamento efficaci. Questi sforzi hanno portato all'ampio consenso che tale patologia consiste in un disturbo multifattoriale causato da diversi meccanismi interrelati in cui l'interazione tra fattori genetici e ambientali (fattori vascolari e legati allo stile di vita) svolge un ruolo importante. Infatti, gli studi osservazionali longitudinali mostrano chiaramente che il grado di rischio è determinato da esposizioni a più fattori sperimentati nel corso della vita e che l'effetto di fattori specifici di rischio/protezione dipende in gran parte dall'età. Anche se la patogenesi non è pienamente chiarita, la prevenzione primaria sembra possibile poiché molti fattori coinvolti nell'insorgenza e nella progressione del decadimento cognitivo sono modificabili o suscettibili di gestione.

Tuttavia concentrarsi solo su un unico fattore di rischio (vascolare o legato allo stile di vita) potrebbe essere insufficiente per ridurre il rischio di sviluppare un declino cognitivo e/o demenza. La ricerca epidemiologica suggerisce che la strategia più efficace possa essere quella di affrontare contemporaneamente più fattori di rischio e di incoraggiare l'attuazione di molteplici misure preventive durante tutto il corso della vita attraverso l'incremento del livello di istruzione, il controllo attivo dei fattori vascolari (diabete, obesità, fumo e ipertensione), le malattie che interessano l'età adulta; così come intensificare l'attività cognitiva e adottare stili di vita più sani. Uno studio recente ha dimostrato che fino a un terzo dei casi di AD in tutto il mondo sono attribuibili a sette fattori di rischio (diabete mellito, ipertensione di mezza età, obesità di mezza età, inattività fisica, depressione, fumo, bassa istruzione) e una riduzione del 10-20% di tutti questi fattori di rischio potrebbe diminuire la prevalenza di AD dell'8-15% nel 2050 (Lehert et al., 2015). Questi risultati evidenziano ulteriormente il potenziale degli interventi preventivi multimodali come misure preventive per il decadimento cognitivo e le demenze. In linea con queste stime, recenti studi hanno riportato che una migliore stile di vita, le cure mediche, e fattori socioeconomici potrebbero aver contribuito alla ridotta incidenza età-specifica di demenza osservato durante gli

ultimi due decenni. Tuttavia, mentre l'incidenza di demenza specifica per età è diminuita in alcuni paesi sviluppati, l'insorgenza globale di demenza continua a crescere, specialmente considerando la popolazione mondiale che invecchia.

Alla luce di tutto questo si presuppone che un intervento multidominio debba includere, come minimo, tutte e quattro le seguenti componenti:

5.1 Monitoraggio e gestione dei fattori di rischio metabolici e vascolari

Da tempo, studi epidemiologici e trial clinici hanno ipotizzato il ruolo delle malattie cerebrovascolari e il loro contributo all'impoverimento cognitivo e alla demenza. Diversi fattori di rischio per patologie vascolari (ipertensione, diabete mellito, aterosclerosi, ipercolesterolemia, obesità, sindromi metaboliche) sono stati associati specificatamente anche alla demenza di Alzheimer (Gorelik et al., 2011) poiché predispongono all'ischemia, ovvero alla graduale chiusura delle arterie che portano sangue ed ossigeno ai tessuti. In questo modo le cellule, incluse quelle del cervello ovviamente, vengono irrimediabilmente danneggiate con conseguente comparsa di deficit riguardanti diversi domini (cognitivi, comportamentali, ecc.). D'altra parte, anche una corretta gestione della morbilità può aiutare a migliorare le prestazioni cognitive e ritardare l'inizio della demenza. Ad esempio, sebbene l'ictus sia un fattore di rischio noto per la demenza, è stato recentemente segnalato che circa il 25% dei pazienti affetti da ictus ha interrotto uno o più dei loro farmaci di prevenzione secondari prescritti entro 3 mesi dal ricovero per ictus acuto (Bushnell et al., 2010). Migliorare l'adesione a lungo termine del trattamento post ictus può prevenire le malattie cerebrovascolari ricorrenti e contribuire a prevenire o ritardare l'espressione clinica della sindrome da demenza. Inoltre, vi è la prova di una gestione inadeguata di ipertensione e ipercolesterolemia negli adulti più anziani (Richard et al., 2009). Esistono situazioni simili per l'insufficienza cardiaca, che aumenta il rischio di demenza tra gli adulti più anziani (Bushnell et al., 2010) e il diabete mellito, che accelera la progressione da lieve compromissione cognitiva alla demenza (Qiu et al., 2006).

5.2 Esercizio Fisico

È risaputo che il regolare esercizio fisico è una parte importante di uno stile di vita sano in tutte le fasce d'età. Negli adulti sani, l'esercizio fisico regolare esercita diversi benefici noti sia sulla forma fisica che sullo stato mentale, andando a migliorare anche la qualità della vita (Chou et al., 2012). Negli adulti più anziani, l'esercizio fisico è stato collegato a diversi miglioramenti della salute fisica, tra cui una riduzione della mortalità, effetti positivi sui profili lipidici, un'efficace gestione del peso, la prevenzione e la gestione del diabete di tipo II e riduzioni dell'incidenza della malattia

coronarica, ipertensione, ictus e alcuni tipi di cancro (Vogel et al., 2009). È stato anche dimostrato che l'idoneità fisica riduce la probabilità di cadute e fratture ossee negli anziani e aumenta la loro capacità di svolgere le attività quotidiane con indipendenza. Diverse teorie sono state avanzate circa il motivo per cui l'esercizio fisico è in grado di promuovere la salute del cervello; diverse ricerche hanno evidenziato come l'esercizio aerobico sia in grado di promuovere la perfusione cerebrale inducendo effetti positivi sulla salute cardiovascolare; il grado di miglioramento cardiovascolare era accompagnato da aumenti del volume dell'ippocampo, connettività funzionale dell'ippocampo e connettività potenziata tra prefrontale corteccia (Flodin et al., 2017). Ulteriori studi hanno dimostrato che l'attività fisica sembra agire prevalentemente sui precursori neuronali proliferanti che inducono la neurogenesi ma anche ad un incremento del potenziamento a lungo termine (LTP) nel giro dentato (DG) e ad un miglioramento delle prestazioni nei compiti di apprendimento e memoria ippocampo-dipendente (Lista e Sorrentino, 2009). In definitiva, i meccanismi biologici responsabili degli effettivi benefici dell'attività fisica sulla cognizione sono ancora in discussione; tuttavia è stato dimostrato che l'esercizio fisico influenza l'angiogenesi, la neurogenesi e la sinaptogenesi attraverso i meccanismi molecolari oltre ai sistemi neurotrasmettitoriali.

5.3 Nutrizione

I cambiamenti dietetici sono efficaci nel trattamento dell'obesità, dell'ipertensione, dell'iperglicemia e della dislipidemia (fattori cardiovascolari) e possono migliorare le funzioni cognitive. Numerosi studi hanno affermato che una migliore funzione cognitiva dopo il consumo di una dieta mediterranea può essere il risultato di un miglioramento della salute cardiovascolare. Il modello alimentare mediterraneo è caratterizzato da un consumo elevato di olio extravergine di oliva (olio di oliva extra vergine d'oliva), ortaggi, frutta, noci, semi, legumi e cereali; consumo moderato di pesce, pollame, latticini e vino rosso; e un minor consumo di uova, carne rossa e alimenti trasformati. Gli alimenti primari della dieta mediterranea contengono nutrienti e sostanze fitochimiche bioattive, tra cui acidi grassi mono e poli insaturi come omega-3, polifenoli inclusi flavonoidi, vitamine, minerali e fibre, arginina e antiossidanti. Il consumo di polifenoli, flavonoidi e antiossidanti è stato collegato ad un miglioramento della pressione sanguigna, della funzione endoteliale e delle riduzioni di marcatori pro-infiammatori associati a aterosclerosi, come la proteina C reattiva (CRP), ciò favorisce la vasodilatazione e il flusso sanguigno cerebrale, riducendo lo stress ossidativo e la morte delle cellule neuronali. Gli acidi grassi omega-3 a catena lunga sono parte integrante del funzionamento della membrana neuronale. Il consumo regolare di flavonoidi e altri polifenoli ottenuti da frutta e verdura, tè e vino rosso, ha anche portato a miglioramenti nei vari settori cognitivi della velocità di elaborazione, della memoria e della cognizione globale negli adulti sani

così come ad un incremento delle prestazioni cognitive negli adulti più anziani con deterioramento cognitivo lieve (MCI). A livello strutturale, diversi studi hanno dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea è associata ad una minore atrofia cerebrale, un aumento di volume della corteccia cingolata, del lobo parietale, del lobo temporale e dell'ippocampo e di uno spessore corticale maggiore della regione frontale superiore. Inoltre, è stata esplorata anche la relazione tra la dieta mediterranea e le strutture della sostanza bianca, osservando una maggiore conservazione di essa in più regioni cerebrali. (Casares et al., 2017)

5.4 Attività psicosociali

Nella progettazione di interventi per prevenire il declino cognitivo o mantenere la funzione cognitiva negli anziani, i fattori e i comportamenti sociali sono di particolare interesse in quanto possono influenzare positivamente il funzionamento cognitivo nelle persone anziane (Kelly et al., 2017). Tali fattori comprendono:

Rete sociale: l'insieme di relazioni esistenti tra persone, anche se queste non necessariamente si incontrano nello stesso momento e nello stesso luogo;

Attività sociali: esperienze culturali, educative e ricreative

Supporto sociale: indica il contenuto funzionale delle relazioni sociali, la sua finalità è sempre quella di aiutare il ricevente. Fra le funzioni del sostegno si distinguono:

- sostegno emotivo: implica l'espressione di empatia, amore, fiducia e cura
- sostegno strumentale: aiuto tangibile.
- sostegno informativo: consigli, suggerimenti.

I social network, definiti come "la rete di relazioni sociali che circonda un individuo" (Berkman et al., 2010), a loro volta, facilitano l'impegno nelle attività sociali e l'accesso al supporto sociale. Le caratteristiche della rete sociale possono includere le dimensioni, la relazione e la frequenza dei contatti tra i membri della rete. Esempi di attività sociali possono includere incontrare amici, partecipare a eventi o funzioni, fare volontariato o partecipare a mansioni professionali o attività ricreative di gruppo. Il supporto sociale, spesso diviso in supporto emotivo, strumentale e informativo, si riferisce alla percezione di una persona della disponibilità di aiuto o supporto da parte di altri nel loro social network (Berkman et al., 2010). Attraverso i quattro distinti aspetti delle relazioni sociali, l'evidenza suggerisce una relazione tra attività sociale e cognizione globale, funzionamento esecutivo generale, memoria di lavoro, capacità visuospatiali e velocità di elaborazione ma non memoria episodica, fluency verbale, ragionamento o attenzione; reti sociali e cognizione globale ma non memoria episodica, attenzione o velocità di elaborazione; supporto sociale e cognizione globale e memoria episodica ma non attenzione o velocità di elaborazione

(Berkman et al., 2010); Da un punto di vista teorico, vi è una chiara ragione per prevedere un'associazione tra fattori di relazione sociale e risultati cognitivi. Le attività sociali possono includere un tipo di stimolazione cognitiva, contribuendo così agli esiti cognitivi attraverso la costruzione della riserva cognitiva; la riserva cognitiva ottimizza le prestazioni cognitive attraverso il reclutamento di reti cerebrali alternative e strategie cognitive per compensare le difficoltà indotte dalla patologia.

5.5 Training Cognitivo

L'attività mentale complessa può promuovere diversi meccanismi neuro-plastici (capacità del nostro cervello di cambiare e adattarsi alle varie esperienze che si affrontano), un fenomeno che si osserva anche in età avanzata e quindi può essere sfruttato per la gestione dei cambiamenti legati all'età nella cognizione (Kelly et al., 2013). Diverse meta analisi hanno dimostrato che individui con più alti livelli di attività mentale mostrano un rischio ridotto di sviluppare il declino cognitivo e che l'esercizio mentale in tarda età è in grado di abbassare tale rischio indipendentemente dalle prime esperienze di vita. Le attività mentali possono essere incrementate attraverso il training cognitivo; esso viene definito come un particolare intervento individuale o di gruppo che va a stimolare, in modo costante, diversi domini cognitivi utilizzando compiti standardizzati (pc e/o carta e matita). È molto importante sottolineare che il training mentale che coinvolge più domini cognitivi sembra apportare un beneficio maggiore rispetto all'allenamento unimodale (Gates e Valenzuela, 2010). Sebbene l'efficacia di un percorso di stimolazione cognitiva sia ancora controverso, recenti e numerosi studi hanno dimostrato che l'allenamento cognitivo comporta un incremento del volume neurale dovuto allo sviluppo e all'acquisizione di strategie di diversa natura (Park e Bischof, 2013) e produce effetti protettivi forti e persistenti sulle prestazioni neuropsicologiche longitudinali. L'apprendimento di nuove strategie per l'utilizzo della memoria e delle funzioni cognitive rappresenta un beneficio per gli anziani, in particolare per aumentare l'autostima personale e ridurre le malattie psicologiche. Ciò potrebbe consentire loro di migliorare il benessere e la qualità della vita per vivere in modo indipendente per un periodo più lungo. Possiamo concludere che gli interventi basati sull'aumento dell'attività mentale complessa rappresentano quindi un nuovo approccio promettente per combattere il declino cognitivo legato all'età e alla prevenzione della demenza.

Uno studio condotto da Colombo e Guaita (2015) ha evidenziato come l'effetto protettivo sia maggiore, in età adulta e anziana, non tanto dalla gestione dei fattori di rischio vascolari bensì dall'esecuzione di varie attività, sia fisiche che mentali. Anche lo svolgimento di attività più leggere come impegnarsi in giochi da tavolo, suonare strumenti musicali, danzare, leggere, risultano

protettive nei confronti della demenza (Verghese et al., 2003; Rovio et al., 2005).

In definitiva, si può affermare che il miglioramento delle funzioni cognitive è dovuto principalmente:

all'aumento del flusso sanguigno al cervello, quindi all'aumento della vascolarizzazione e dei capillari e del numero delle connessioni sinapsi-neuronali

all'aumento della neurogenesi, in quanto influenza le proteine che stimolano la crescita neuronale, in particolar modo il fattore neurotrofico dell'ippocampo

all'aumento delle capacità dei neurotrasmettitori

alla migliore efficacia neuronale

all'incremento della riserva cognitiva

Questi studi sono longitudinali e prospettici, e quindi molto affidabili nello stabilire le associazioni con i fattori di rischio e di protezione. Sono invece molto più rari gli studi randomizzati controllati che permetterebbero conclusioni di tipo causale.

Attualmente in Europa ci sono tre grandi RCT in corso. Uno studio di intervento geriatrico finlandese che mira a prevenire il decadimento cognitivo, la demenza e la disabilità in soggetti dai 60 ai 77 anni (FINGER) (Kivipelto et al., 2013), il Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) (Vellas et al., 2014) e la prevenzione della demenza mediante uno studio intensivo della terapia vascolare (PreDIVA) (Richard et al., 2016).

Il denominatore comune di questi studi è l'approccio multivariato, che mira contemporaneamente ad individuare diversi fattori di rischio per la demenza negli adulti più anziani, principalmente promuovendo i cambiamenti nello stile di vita e l'adesione a trattamenti medici per i fattori di rischio vascolari e le malattie vascolari. Inoltre, sia FINGER che MAPT comprendono studi ausiliari su neuroimaging (morfologico e funzionale), liquido cerebrospinale e marcatori di sangue legati alla fisiopatologia AD per indagare l'effetto degli interventi sulla morfologia e il metabolismo del cervello, così come per chiarire i meccanismi che sottendono le misure preventive e identificare biomarcatori che possono essere utilizzati per monitorare gli effetti degli interventi.

I primissimi risultati di questi trial hanno riscontrato un significativo miglioramento delle prestazioni cognitive e delle funzioni esecutive con un intervento multidominio sullo stile di vita che coinvolge attività fisica, guida nutrizionale, formazione cognitiva, attività sociali e gestione dei fattori di rischio cardiovascolari.

6. Protocollo

Tutti i partecipanti (over 50) riceveranno informazioni e consigli sia orali che scritti circa gli aspetti nutrizionali, l'attività fisica e quelle sociali, il programma "Ginnastica Mentale" e la gestione dei fattori di rischio vascolare. Verranno istituiti diversi sportelli informativi in modo tale che i partecipanti abbiano sempre un punto di riferimento durante il periodo di attuazione del protocollo (1 anno).

Le diverse componenti del protocollo verranno avviate in modo graduale per facilitare l'aderenza a ciascun partecipante.

Fattori vascolari

Il monitoraggio e la gestione dei fattori metabolici e vascolari (ipertensione, diabete mellito, aterosclerosi, ipercolesterolemia, obesità, sindromi metaboliche) verranno diretti dal medico di base per mezzo di esami di laboratorio, misure antropometriche, pressione sanguigna e valutazione delle condizioni cardiovascolari generali della persona. Si ipotizzano incontri a cadenza trimestrale.

Attività fisica

Prima di iniziare qualsiasi tipo di attività fisica, occorre informare ciascun soggetto sui rischi che la Sedentarietà può comportare in modo tale da rendere l'esercizio fisico parte integrante della routine quotidiana. Bisogna consigliare la tipologia di attività più idonea da praticare e aiutare nella definizione di obiettivi realistici così da ottenere e mantenere i benefici che ne derivano. L'OMS raccomanda agli adulti sani di qualsiasi età di praticare almeno 150 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa. Per conseguire ulteriori benefici e incentivare l'impegno si raccomanda un incremento della quantità e della qualità di attività fisica nel corso del tempo attraverso una valutazione periodica e incontri informativi sull'attività fisica stessa.

I soggetti che non hanno mai svolto attività fisica e che intendono praticarla dovranno eseguire una valutazione clinica comprensiva di test da sforzo. Inoltre, in queste circostanze, è opportuno allenarsi in maniera graduale, iniziando con un'attività fisica lieve-moderata (≥ 10 min al giorno) distribuita nell'arco della settimana.

I soggetti anziani a rischio di cadute potranno trovare giovamento praticando esercizi neuromotori che contribuiscono a mantenere e a migliorare l'equilibrio e le capacità motorie come l'agilità, la coordinazione, la flessibilità e la postura.

Ciascuna seduta di allenamento comprenderà le seguenti fasi:

Riscaldamento= consiste nello svolgere un'attività fisica di bassa intensità in modo da preparare

l'organismo ad affrontare un'attività fisica intensa

Condizionamento= la capacità di allenare i propri muscoli ad un grado di contrazione diversa da quella normale, ottenendo una migliore risposta neuromuscolare (tono), una migliore resistenza (endurance) ed un miglior stato nutrizionale (trofismo)

Stretching= una forma di attività fisica finalizzata all'estensibilità muscolare che può essere praticata come una ginnastica o come una tecnica di riscaldamento o allenamento

Migliorando la tolleranza all'esercizio sarà possibile incrementare i livelli di attività fisica che ciascun soggetto è in grado di sostenere, attraverso una graduale modificazione della frequenza, durata e intensità affinché il rischio di dolori muscolari, lesioni e affaticamento sia ridotto al minimo.

Dopo ogni modifica, ciascun soggetto dovrà registrare l'eventuale comparsa di effetti avversi (es. eccessivo affanno) e di conseguenza rivedere il programma di allenamento.

Alimentazione

Seguendo le "Linee guida per una sana alimentazione italiana" elaborate dall'INRAN, si propone l'adozione del modello di dieta mediterranea in quanto efficace nel migliorare la salute cardiovascolare e cognitiva. Per questo motivo si consiglia:

- Almeno 3 porzioni/giorno di verdura e 2-3 frutti di stagione;
- 4-5 porzioni giornaliere di cereali integrali;
- È consigliato consumare i legumi almeno 2 volte a settimana;
- Massimo 2 porzioni/giorno di latticini a basso contenuto di grassi;
- Assunzione di saccarosio <50 g / giorno;
- I condimenti come olio e altri grassi devono essere presenti in 2-3 porzioni al giorno;
- Consumare pesce in almeno 3porzioni alla settimana scegliendo preferibilmente quello azzurro ricco di Omega 3;
- Consumo moderato di alcool (prevalentemente vino da assumere preferibilmente durante i pasti);
- Le uova vanno limitate a 1-2 a settimana;
- Gli insaccati (molto grassi e ricchi di sale)vanno consumati solo occasionalmente mentre gli affettati, come prosciutto cotto o crudo e bresaola (più magri) sono consentiti 2 volte a settimana;
- Preferibile scegliere carni magre (pollo, tacchino, vitello) con un consumo settimanale di 3-4 volte ed eventualmente sostituire una volta con affettati o insaccati, riducendo il consumo di carni rosse;
- Bere 1,5-2 litri di acqua al giorno, frequentemente e in piccole quantità ma lentamente.
- Poiché non ci sono prove sufficienti per i benefici derivanti dall'uso di integratori alimentari (ad esempio, vitamine come E o il gruppo B correlato al funzionamento cognitivo in alcuni studi),

l'obiettivo è quello di raggiungere un'adeguata assunzione con una dieta equilibrata. Tuttavia, è consigliata la supplementazione di vitamina D (10-20 µg / die) e gli integratori di olio di pesce sono raccomandati per i partecipanti che non consumano pesce grasso.

L'intervento nutrizionale sarà caratterizzato da 4 incontri con il nutrizionista e 6 sessioni di gruppo nel corso dell'anno. Gli incontri con il nutrizionista serviranno a definire la dieta personalizzata, monitorare l'andamento del nuovo regime alimentare e nel caso proporre eventuali modifiche. Le sessioni di gruppo avranno come fine quello di informare e supportare i partecipanti in modo tale da facilitare i cambiamenti dello stile di vita attraverso discussioni ed esercizi pratici. Ulteriori misure dietetiche potranno essere prese in base alle esigenze individuali legate alla storia clinica e ai farmaci. La necessità di perdere peso verrà considerata individualmente. Ulteriori informazioni su alimenti specifici verranno valutate insieme al nutrizionista.

Attività cognitive

Per la stimolazione cognitiva si propone l'utilizzo del programma "Ginnastica mentale", un intervento che offre una serie di attività volte a mantenere ed incrementare le funzioni cognitive tramite compiti di potenziamento di molteplici funzioni cognitive, non soffermandosi solo sui domini più sensibili all'invecchiamento (Assomensana).

Il training cognitivo prevede una fase di pre e post test (all'inizio e alla fine del programma "Ginnastica Mentale") per mezzo della somministrazione della CAIG (Cognitive Assessment in Group), uno strumento testistico nato per indagare le principali funzioni cognitive in soggetti sottoposti contemporaneamente a valutazione neuropsicologica; in tal modo è possibile anche valutare gli effetti sui soggetti in seguito al periodo di stimolazione cognitiva.

La CAIG consiste in 10 prove, così divise:

Memoria prospettica - Span di cifre - Working memory - Fluenza Verbale Fonemica - Memoria di numeri di telefono - Fluenza Verbale Semantica - Memoria di nomi propri - Memoria di prosa immediata - Matrici attentive - Memoria di prosa differita

Il programma prevede 15 incontri, a cadenza settimanale (Settembre - Maggio) e della durata di 90 minuti. In ogni seduta verranno proposti esercizi carta e matita che andranno a stimolare abilità mentali differenti: Memoria prospettica, Abilità visuospatiali, Memoria Verbale LT, Memoria Verbale BT, Linguaggio, Attenzione, Working memory, Pensiero laterale, Pensiero Logico.

Gli esercizi sono progettati per essere il più neutri possibile senza alcun richiamo a informazioni apprese attraverso un percorso scolastico, provenienti dal mondo culturale o emotivo; vanno a stimolare il più precisamente possibile le funzioni che si intende potenziare e sono costantemente graduati per livello di difficoltà e tempo di esecuzione. È infatti di fondamentale importanza, al fine

di realizzare un training efficace, sperimentarsi con diverse funzioni cognitive e con esercizi via via più impegnativi e nuovi, proprio per rendere sempre stimolante l'attività e mantenere vivo l'interesse del soggetto coinvolto. Tra un incontro e l'altro, verranno assegnati degli esercizi da svolgere a casa nell'arco della settimana che consentiranno ai partecipanti un allenamento continuo.

Sono pensati anche dei momenti formativi inerenti ai cambiamenti della cognizione legati all'età, e che hanno come obiettivo quello di rendere gli individui consapevoli delle strategie utilizzate e possibili, in modo da acquisirne una piena padronanza per fronteggiare compiti o le situazioni di vita quotidiana che le richiedono.

Attività sociali

Nel corso dell'anno, le attività sociali saranno stimulate attraverso:

Riunioni di gruppo

Favorire o consolidare rapporti che possono mantenersi anche al di fuori delle iniziative stesse

Facilitare le occasioni di incontro tra anziani a rischio di solitudine con coetanei maggiormente attivi

Promozione di attività socio-culturali e per il tempo libero (Viaggi di istruzione, concerti, cinema, eventi sportivi/religiosi, teatro, ristorante, volontariato, giochi)

Modifiche comportamentali

I metodi cognitivo-comportamentali sono efficaci nel promuovere l'adozione di uno stile di vita sano, in quanto si basa generalmente su modelli di comportamento consolidati nel tempo, che vengono mantenuti dal contesto sociale. Un rapporto amichevole e positivo contribuisce ad accrescere la capacità di un individuo di aumentare la sua aderenza alle modifiche dello stile di vita ("empowerment"). In ciascun partecipante è importante approfondire quali sono le sue esperienze, i pensieri e le preoccupazioni, le conoscenze e le sue abitudini di vita quotidiana. Allo scopo di incentivare la motivazione e il senso di auto-efficacia ed indurre la persona ad impegnarsi è fondamentale un'attività di counseling personalizzata. Molto importante è anche quello di definire obiettivi realistici unitamente all'automonitoraggio del comportamento da modificare.

Riuscire a fare piccoli e costanti passi in avanti rappresenta un aspetto fondamentale nella modifica del comportamento a lungo termine.

L'integrazione delle conoscenze e delle competenze specifiche degli specialisti (medici, psicologi, nutrizionisti, educatori, esperti dello sport) con interventi comportamentali e multimodali contribuirà ad ottimizzare le azioni di prevenzione.

7. Conclusioni

In seguito alla revisione di questi studi, è chiaro che esistono ancora molte domande senza risposta e significative incertezze rispetto alla relazione tra i singoli fattori di rischio e la demenza. C'è una chiara necessità di ulteriori ricerche sulla riduzione del rischio, la prevenzione e la salute del cervello sia attraverso studi longitudinali su più gruppi, sia studi randomizzati sull'efficacia di specifici interventi riguardanti fattori di rischio modificabili. Tuttavia esistono prove sufficientemente forti per concludere che l'attività fisica regolare, la gestione dei fattori di rischio cardiovascolari (diabete, obesità, fumo e ipertensione), possono ridurre il rischio di deterioramento cognitivo; così come adottare un regime alimentare sano e impegnarsi in attività cognitive e sociali. Un elemento molto importante da sottolineare è che tutte le attività sopra citate è bene che siano intraprese dalle persone durante tutto l'arco della vita in modo tale da favorire la formazione e successivamente il potenziamento della riserva cognitiva con conseguente aumento della resilienza contro gli effetti dello sviluppo della neuropatologia. Dato che una cura per la demenza non è ancora disponibile, trovare strategie efficaci di prevenzione primaria è essenziale per una società che invecchia sempre di più.

Come la demenza, le malattie cardiovascolari, l'ictus e il diabete mellito - tutti principali problemi di salute pubblica - condividono diversi fattori di rischio, pertanto gli sforzi nel promuovere uno stile di vita più sano hanno il potenziale per migliorare lo stato di salute generale in età avanzata e garantire un invecchiamento di successo.

BIBLIOGRAFIA

- Ahlskog, J.E., Geda, Y.E., Graff-Radford, N.R., and Petersen, R.C. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 876–884
- Cabeza, R.. Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*(2002), 17, 85-100
- Davis, S.W., Dennis, N.A., Fleck, M.S., Daselaar, S.M., Cabeza, R. Que PASA?: The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*,(2008),18, 1201-1209.
- Engel George L."The need for a new medical model: A challenge for biomedicine". *Science.* (1977). 196: 129–136. doi:10.1126/science.847460
- Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:1–9.
- Accardo P. e Whitman B. Dizionario terminologico delle disabilità dello sviluppo. (2007) Armando Editore
- Kunlin Jin. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis.* 2010 Oct; 1(2): 72–74.
- Weinert BT, Timiras PS. Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003;95:1706–16.
- Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, Brewer JB, Dale AM. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci.* 2009a;29:15223–15231.
- Rajah MN, Languay R, Grady CL. *J Neurosci.* 2011 Dec 7;31(49):17941–54.
- Caroline N. Harada, Marissa C. Natelson Love, Kristen Triebel. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013 Nov; 29(4): 737–752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Bäckman, L., Small, B. J., e Wahlin, A.(2001). Aging and memory: Cognitive and biological perspectives. In J. E. Birren e K. W. Schaie (eds.) *Handbook of the psychology of aging.* San Diego: Academic Press, pp. 349–377.
- Vecchi, T., Richardson, J. T. E., e Cavallini, E. (2005). Passive storage versus active processing in working memory: Evidence from age-related variations in performance. *European Journal of Cognitive Psychology*, 17, 521-539.
- Borella, E., Carretti, B., e De Beni, R. (2008). Working memory and inhibition across the adult life-span. *Acta Psychologica*, 128, 33–44
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary scores: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 19, 332-339.
- Piumetti P. “Vivere è un arte. Manuale di psicologia dell'invecchiamento”(2014) Effatà
- Diamond A (2013). “Executive functions”. *Annu Rev Psychol* 64: 135–168.
- Vallar G. e Papagno C. *Manuale di neuropsicologia* (2011) Il Mulino
- American Psychiatric Association. *DSM -5 Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali.* (2014) Raffaello Cortina Editore
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 56, 303-308.
- Colombo G. (2001). *Manuale di psicopatologia generale.* CLEUP
- Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
- Shireen Sindi, Francesca Mangialasche and Miia Kivipelto. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. Published online 2015 May 12. doi: 10.12703/P7-50
- Rouch, L., Cestac, P., Hanon, O., Cool, C., Helmer, C., Bouhanick, B. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015; 29: 113–130
- Richardson, K., Schoen, M., French, B., Umscheid, C.A., Mitchell, M.D., Arnold, S.E. et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 688–697
- Mushtag, G., Khan, J.A., and Kamal, M.A. Biological mechanisms linking Alzheimer's disease

- and Type-2 Diabetes mellitus. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13: 1192–1201
- Roberts, R.O., Knopman, D.S., Cha, R.H., Mielke, M.M., Pankratz, V.S., Boeve, B.F. et al. Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *J Nucl Med*. 2014; 55: 759–764
 - Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M.E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K. et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. (Epub ahead of print)*Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015
 - Gustafson, D.R. and Luchsinger, J.A. High adiposity: Risk factor for dementia and Alzheimer's disease?. *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5: 57
 - Francesca Mangialasche, Weili Xu and Miia Kivipelto. *Prevention of Alzheimer's Disease: Intervention Studies*(2013)
 - Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J.J.,and Zhao, Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 2015; 10: e0118333
 - Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Gamaldo, A.A., Teel, A., Zonderman, A.B., and Wang, Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014; 14: 643
 - Osorio, R.S., Gumb, T., Pirraglia, E., Varga, A.W., Lu, S.E., Lim, J. et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015; 84: 1964–1971
 - Barnes, D.E., Kaup, A., Kirby, K.A., Byers, A.L., Diaz-Arrastia, R., and Yaffe, K. Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. *Neurology*. 2014; 83: 312–319
 - Diniz, B.S., Butters, M.A., Albert, S.M., Dew, M.A., and Reynolds, C.F. 3rd. 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: 329–335
 - Wilson, R.S., Capuano, A.W., Boyle, P.A., Hoganson, G.M., Hibel, L.P., Shah, R.C. et al. Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2014; 83: 702–709
 - Blondell, S.J., Hammersley-Mather, R., and Veerman, J.L. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014; 14: 510
 - Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N.,Lang, I.A., Ukoumunne, O.C. et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review. *Epidemiology*. 2013; 24: 479–489
 - Morris, M.C., Tangney, C.C., Wang, Y., Sacks, F.M., Bennett, D.A., and Aggarwal, N.T. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. (Epub ahead of print)*Alzheimers Dement*. 2015
 - Stahre, M., Roeber, J., Kanny, D., Brewer, R.D., and Zhang, X. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2014
 - Martin, M., Clare, L., Altgassen, A.M., Cameron, M.H., and Zehnder, F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011
 - Meng, X. and D'Arcy, C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*. 2012
 - Chicherio, C., Ludwig, C., & Borella, E. (2012). La capacità di riserva -cognitiva e cerebrale nell'invecchiamento cognitivo. *Giornale Italiano di Psicologia*, 39(2), 315-339.
 - Davis D.G., Schmitt F.A., Wekstein D.R., Markesbery W.R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58 (4), 376-388.
 - Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P., Renbing X., Peck A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23 (2), 138-144.
 - Stern Y. (ed.) (2007). *Cognitive reserve: Theory and application*. Philadelphia, PA: Taylor &

Francis.

- Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028
- Linda Clare, Yu-Tzu Wu, Julia C. Teale, Catherine MacLeod, Fiona Matthews, Carol Brayne, Bob Woods, and Bruce L. Miller. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med*. 2017 Mar; 14(3): e1002259
- Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W, Olson DM, Zhao X, Meteleva T, Schwamm L, Ovbiagele B, Williams L, Labresh KA, Peterson ED. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization. *Arch Neurol*. 2010;67:1456–1463. doi: 10.1001/archneurol.2010.190.
- Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1003–1008. doi: 10.1001/archinte.166.9.1003.
- Gorelik PB., Scuteri A., Black SE., Decarli C., Greenberg SM., Iadecola C., Launer LJ., Launer S., Lopez OL., Nyenhuis D., Petersen RC., Schneider JA., Tzourio C., Arnett DK., Bennett DA., Chui HC., Higashida RT., Lindquist R., Nilsson PM., Roman GC., Sellke FW., Seshadri S., American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*2011; 42(9):2672-713.
- Philippe Lehert, Paulina Villaseca, Eef Hogervorst, Pauline M. Maki, and Victor W. Henderson. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2015 Oct; 18(5): 678–689.
- Chou CH, Hwang CL, Wu YT. Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012Feb;93(2):237-44.
- Vogel T1, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract*. 2009 Feb;63(2):303-20.
- Flodin P, Jonasson LS, Riklund K, Nyberg L, Boraxbekk CJ. Does Aerobic Exercise Influence Intrinsic Brain Activity? An Aerobic Exercise Intervention among Healthy Old Adults. *Front Aging Neurosci*. 2017 Aug 11;9:267.
- Lista I. and Sorrentino G. Biological Mechanisms of Physical Activity in Preventing Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol* (2010) 30:493–503.
- Wade Alexandra T., Courtney R. Davis, Kathryn A. Dyer, Jonathan M. Hodgson, Richard J. Woodman, Hannah A. D. Keage, and Karen J. Murphy. A Mediterranean Diet to Improve Cardiovascular and Cognitive Health: Protocol for a Randomised Controlled Intervention Study. *Nutrients*. 2017 Feb; 9(2): 145. Published online 2017 Feb 16. doi: 10.3390/nu9020145
- Natalia García-Casares, María R. Bernal-López, Nuria Roé-Vellvé, Mario Gutiérrez-Bedmar, Jose C. Fernández-García, Juan A. García-Arnés, José R. Ramos-Rodríguez, Francisco Alfaro, Sonia Santamaria-Fernández, Trevor Steward, Susana Jiménez-Murcia, Isabel Garcia-Garcia, Pedro Valdivielso, Fernando Fernández-Aranda, Francisco J. Tinahones and Ricardo Gómez-Huelgas. Brain Functional Connectivity Is Modified by a Hypocaloric Mediterranean Diet and Physical Activity in Obese Women. *Nutrients*. 2017 Jul; 9(7): 685.
- Gregory J. Christie, Tara Hamilton, Bradley D. Manor, Norman A. S. Farb, Faranak Farzan, Andrew Sixsmith, Jean-Jacques Temprado, and Sylvain Moreno. Do Lifestyle Activities Protect Against Cognitive Decline in Aging? A Review. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 381.
- Michelle E. Kelly, Hollie Duff, Sara Kelly, Joanna E. McHugh Power, Sabina Brennan, Brian A. Lawlor and David G. Loughrey. The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Syst Rev*. 2017; 6: 259.
- Berkman LF, Glass T, Brissette I, Seeman TE. From social integration to health: Durkheim in the new millennium. *Soc Sci Med*. 2000 Sep; 51(6):843-57.
- Michelle E. Kelly, David Loughreya, Brian A. Lawlor, Ian H. Robertsona, Cathal Walshb, Sabina

- Brennana. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 15 (2014) 28–43
- Nicola Gates and Michael Valenzuela. Cognitive Exercise and Its Role in Cognitive Function in Older Adults. February 2010, Volume 12, Issue 1, pp 20–27
 - Park DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Mar;15(1):109-19.
 - Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. (2005) Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer.
 - Verghese J; Lipton RB; Katz MJ; Hall CB; Derby CA; Kuslansky G; Ambrose AF; Sliwinski M; Buschke H (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*;348:2508-16
 - B. Vellas, I. Carrie, S. Gillette-Guyonnet, J. Touchon, T. Dantoine, J.F. Dartigues, M.N. Cuffi, S. Bordes, Y. Gasnier, P. Robert, L. Bories, O. Rouaud, F. Desclaux, K. Sudres, M. Bonnefoy, A. Pesce, C. Dufouil, S. Lehericy, M. Chupin, J.F. Mangin, P. Payoux, D. Adel, P. Legrand, D. Catheline, C. Kanony, M. Zaim, L. Molinier, N. Costa, J. Delrieu, T. Voisin, C. Faisant, F. Lala, F. Nourhashémi, Y. Rolland, G. Abellan Van Kan, C. Dupuy, C. Cantet, P. Cestac, S. Belleville, S. Willis, M. Cesari, M.W. Weiner, M.E. Soto, P.J. Ousset, and S. Andrieu. MAPT STUDY: A Multidomain approach for preventing Alzheimer's disease: design and baseline data. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014 Jun; 1(1): 13–22.
 - Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Nissinen A, Pajananen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement.* 2013 Nov;9(6):657-65.
 - Edo Richard, Eric P. Moll van Charante, Lisa S. Eurelings, Jan-Willem van Dalen, Suzanne A. Ligthart, Emma F. van Bussel, Marieke P. Hoevenaar, Marinus Vermeulen, Willem A. van Gool.
 - Prevention of dementia by intensive vascular care (PREDIVA): a cluster –randomized trial. July 2016 Volume 12, Issue 7, Supplement, Page P342
 - Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016. The Global Economic Impact of Dementia. London: Alzheimer's Disease International; 2016.
 - Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal.* 2003;5:557–61

Sitografia

<http://www.who.int/en/>

<https://med.stanford.edu/content/dam/sm/adrc/documents/adrc-information-sheet-mild-cognitive-impairment.pdf>

www.istat.it/it/

<http://www.assomensana.it/>