

Un recente studio di popolazione<sup>195</sup> ha valutato l'influenza sulla progressione a demenza del BMI e della variazione di peso nell'arco di un anno in pazienti con MCI amnesico in età avanzata, concludendo che un alto BMI è associato ad una progressione più lenta, e la perdita di peso è associata ad una più veloce evoluzione.

Uno studio longitudinale ha indicato che un BMI basso alla baseline era associato ad un più rapido declino cognitivo in soggetti MCI, ma non ha rilevato un'associazione con l'AD<sup>52</sup>.

Gli studi sugli effetti della variazione di BMI nella terza età sono al momento pochi, attualmente è una questione aperta l'ipotesi che una diminuzione del BMI possa rappresentare un reale rischio di demenza, o essere un marker di demenza incipiente o ancora un marker di un altro processo che aumenta il rischio di demenza.

## **LA RICERCA**

### **3.1 SCOPO**

Analizzare l'influenza dell'indice di massa corporea (BMI) sul rischio di progressione da MCI a demenza.

### **3.2 MATERIALI E METODI**

#### **3.2.1 Partecipanti**

Il campione clinico utilizzato nello studio è stato selezionato tra tutti i soggetti con MCI afferiti tra gennaio 2001 e settembre 2008 al Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'A.O. Luigi Sacco di Milano, per indagare un disturbo della sfera cognitiva.

Per la definizione di MCI sono stati utilizzati i criteri diagnostici stabiliti dall'International Working Group on MCI<sup>18</sup>, resi operativi come segue:

1. percezione soggettiva di un disturbo delle funzioni intellettive superiori;
2. riscontro obiettivo ai test psicometrici di un deficit in uno o più domini cognitivi. Ai test psicometrici è stato utilizzato il sistema dei punteggi equivalenti, considerando patologico il punteggio equivalente = 0;
3. Clinical Dementia Rating scale (CDR)<sup>75</sup> = 0.5;
4. completa autonomia cognitiva nelle attività di base della vita quotidiana (ADL 6/6);

5. completa o solo minima compromissione nelle attività strumentali della vita quotidiana (perdita di non più di due attività strumentali);
6. assenza di demenza (in base ai criteri del DSM IV).

È stata inoltre utilizzata la classificazione nei seguenti sottotipi: MCI amnestico (aMCI), MCI singolo dominio (sdMCI) e MCI multi dominio (mdMCI).

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con disturbi psichiatrici, malattie organiche del sistema nervoso centrale, pregresso trauma cranico significativo, malattie sistemiche significative o con pregressi di abuso di alcol o sostanze.

### **3.2.2 Protocollo di indagine**

Alla baseline sono stati raccolti la storia medica, i fattori di rischio vascolare e le patologie vascolari attraverso un protocollo standardizzato e delle misure antropometriche standard (altezza e peso).

Il BMI è stato calcolato dividendo il peso in chilogrammi per l'altezza espressa in metri al quadrato ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Sulla base dei cut-off standard<sup>10</sup> i partecipanti sono stati classificati come obesi ( $\text{BMI} \geq 30$ ), sovrappeso ( $\text{BMI} 25-29.9$ ) e normopeso ( $\text{BMI} < 25$ ). Dato che solo 4 soggetti avevano un BMI  $\leq 18.5$ , la soglia per la classificazione dell'essere sottopeso è stata fissata a  $< 20$ , in accordo con pubblicazioni precedenti<sup>81 195</sup>.

Alla baseline, tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad esami strumentali e a tomografia computerizzata (CT) o a risonanza magnetica (MRI).

Lesioni della sostanza bianca (WML) rilevate con CT o MRI sono state classificate con l'Age Related White Matter Changes Scale<sup>176</sup>.

Su un sottogruppo di 154 soggetti è stata effettuata la determinazione del genotipo APOEε4 (l'analisi è stata eseguita presso l'IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico di Milano),

Tutti i soggetti hanno sottoscritto il consenso informato per la partecipazione allo studio. Il presente studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera Luigi Sacco.

Il protocollo diagnostico del Centro include i seguenti accertamenti:

#### 1) ANAMNESI

Anamnesi familiare, in cui in particolare si indaga la familiarità per decadimento cognitivo.

Anamnesi cognitiva, i cui campi di indagine sono l'eventuale presenza di:

- disorientamento temporale;
- disorientamento topografico (intra-abitativo e/o extra-abitativo);
- disorientamento sul sé (trasposizione diacronica del vissuto autobiografico);
- disturbi di memoria (retrograda autobiografica, anterograda per fatti correnti, prospettica, procedurale);
- disturbi del linguaggio (presenza di anomalie, parole passe-partout o parafasie fonemiche e/o semantiche, confabulazioni);
- disturbi della percezione visiva (agnosia per gli oggetti, prosopagnosia);
- disprassie (abbigliamento, errore nell'utilizzo di oggetti comuni);

- alterazione della capacità di giudizio (ad es. problemi nell'uso del denaro e stima del potere d'acquisto);

In particolare si segnala quale sia stato il primo sintomo ad insorgere e da quanto tempo sia presente.

Anamnesi comportamentale, volta ad indagare l'eventuale presenza di:

- alterazioni del tono dell'umore (depressione, euforia, anaffettività);
- sintomi frontali (presenza di disinteresse / ritiro sociale / apatia, disinibizione comportamentale, comportamenti stereotipati);
- ansia (tratto caratteriale);
- agitazione (comportamento motorio anomalo);
- aggressività verbale;
- sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, misidentificazioni);
- alterazioni del ritmo sonno/veglia (insonnia, ipersonnia, episodi di sonnolenza diurna, confusione notturna, sogni vividi, incubi notturni);
- iperoralità (iperfagia, cambiamenti nella dieta, eccessivo consumo di alcol o sigarette, esplorazione orale di oggetti);
- alterazioni del comportamento sessuale;
- difficoltà nel controllo degli sfinteri;
- cadute.

In aggiunta si indaga, oltre al primo sintomo insorto, se l'esordio è acuto (< 7 giorni), subacuto (< 4 settimane) o graduale (> 4 settimane) e se il decorso è stabile, a gradini o con fluttuazioni.

Anamnesi funzionale mirata alla valutazione dell'autonomia del soggetto nello svolgimento delle attività della vita quotidiana utilizzando i questionari

Activities of Daily Living *ADL*<sup>80</sup> ed Instrumental Activities of Daily Living *IADL*<sup>95</sup>.

Anamnesi patologica remota per evidenziare le eventuali comorbilità che vengono codificate secondo la Cumulative Illness Rating Scale<sup>196</sup>.

Anamnesi farmacologica con particolare riguardo ai farmaci psicoattivi, tra cui gli antidepressivi, e alla durata di assunzione.

## 2) ESAME OBIETTIVO GENERALE INTERNISTICO

include la misurazione pressoria in clino ed ortostatismo.

## 3) ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO

- esame psichico;
- segni di liberazione frontale;
- esame dei nervi cranici;
- segni cerebellari;
- segni piramidali;
- segni extrapiramidali utilizzando la Unified Parkinson Disease Rating Scale parte III<sup>197</sup>.

## 4) VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Atta ad indagare i seguenti domini cognitivi:

- efficienza cognitiva globale valutata mediante il Minimal State Examination *MMSE*<sup>198</sup> e il Test delle Progressive Matrici 47 colorate o Coloured Progressive Matrices<sup>106</sup>.
- memoria di apprendimento ed episodica. Sono stati utilizzati i seguenti test:
  - i. Rievocazione di un breve racconto<sup>118</sup>, che prevede la rievocazione immediata e differita e misura la memoria a

lungo termine verbale.

- ii. Apprendimento delle 15 parole di Rey<sup>31</sup>, prova di apprendimento e rievocazione di una lista di parole utilizzata per studiare la memoria verbale. Mentre la rievocazione differita è espressione unicamente di processi di memoria a lungo termine episodica, la rievocazione immediata coniuga verosimilmente processi di memoria a breve e lungo termine. Fornisce così due punteggi: uno per la rievocazione immediata ed uno per quella differita. Esistono tre liste di parole parallele che possono essere alternativamente utilizzate nei controlli successivi per evitare effetti di apprendimento nei follow-up successivi.
- iii. Rievocazione della figura di Rey<sup>199</sup> è un test che valuta l'abilità mnestica visuospatiale a breve termine e a lungo termine. Il soggetto ha il compito di copiare una figura geometrica complessa priva di significato e, dopo una pausa di 3 minuti, di riprodurla a memoria.

- funzioni esecutive, valutate mediante

- i. Frontal Assessement Battery (FAB)<sup>7</sup>. Essa è una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening di disfunzioni esecutive globali: consiste di 6 subtest che esplorano diverse funzioni ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la

sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go no-go), l' autonomia ambientale (stimolo di prensione).

ii. Stroop test<sup>33</sup>: è un compito di denominazione, valuta l'attenzione selettiva, l'efficacia di concentrazione, la flessibilità cognitiva e la capacità di sopprimere una risposta di tipo automatico. Al soggetto sono mostrate parole scritte in colori diversi. Il compito del soggetto è quello di denominare il colore con cui è scritta la parola ed ignorare la parola stessa.

- Attenzione, valutata mediante il Trail Making test A e B<sup>64</sup> valuta il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, indaga le capacità attentive del soggetto e la sua abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno alfabetico.
- Linguaggio: prove di fluenza con stimoli fonologici<sup>31</sup> o semantici<sup>119</sup> in cui al soggetto viene chiesto di produrre in un minuto il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera, ma non sono considerate valide le parole derivate o i nomi propri. Le categorie semantiche sono: marche d'auto, frutti e animali. In questo tipo di compiti sono coinvolte una componente linguistica e una componente di "fluente" basata su competenze non linguistiche.
- funzioni visuo-spaziali: Copia della figura di Rey, che indaga sia l'organizzazione percettiva che la strategia con cui si effettua la copia.



## 5) ALTRI ESAMI STRUMENTALI

- Prelievo ematico (emocromo, glicemia, elettroliti, funzionalità renale, epatica e tiroidea, acido urico, LDH, CPK, proteine totali, fibrinogeno, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, acido folico, vitamina B12, VES, VDRL);
- TAC o NMR dell'encefalo basale.

## 6) DETERMINAZIONE DEL GENOTIPO APOE

## 7) RILEVAZIONE DEL PESO

### **3.2.3 Follow-up**

A tutti i soggetti è stato richiesto di tornare per una valutazione clinica e neuropsicologica ogni 12 mesi.

In un sottogruppo di 93 soggetti non evoluti a demenza alla prima visita di controllo è stata effettuata un'ulteriore rilevazione del peso corporeo in occasione di tale visita. Tali casi sono stati classificati nelle seguenti categorie: peso stabile, peso diminuito, peso aumentato.

Il follow-up è terminato alla diagnosi di demenza (basata sui criteri del DSM-IV) con evidente deficit cognitivo ai test della batteria neuropsicologica, e con CDR >0,5), o al decesso.

È stato fissato il mese di Settembre 2009 per il controllo delle eventuali evoluzioni.

La Malattia di Alzheimer (AD)<sup>105</sup>, la demenza ai Copi di Levy (LBD)<sup>200</sup>, la demenza frontotemporale (FTD)<sup>115</sup> e la demenza vascolare (VaD)<sup>139</sup> sono state diagnosticate secondo i criteri standard.

I soggetti che non si sono presentati alla visita di controllo programmata, sono stati contattati telefonicamente per programmare un ulteriore appuntamento. In caso di impossibilità o non volontà di sottoporsi al controllo la sorveglianza dell'evoluzione a demenza è stata effettuata mediante la somministrazione della CDR telefonica, come riportato in letteratura<sup>201</sup>.

I soggetti il cui punteggio di CDR è aumentato da 0,5 a 1 sono stati considerati evoluti a demenza.

### **3.3 ANALISI DEI DATI**

I soggetti sono stati considerati a rischio di demenza fino al verificarsi di una delle seguenti condizioni:

1. evoluzione a demenza
2. decesso
3. termine dello studio.

Sono state confrontate alla baseline le caratteristiche anagrafiche e cliniche dei soggetti, in base alla progressione o non progressione a demenza. Sono stati utilizzati il test di ANOVA per le variabili continue e il test  $X^2$  di Pearson's per le variabili categoriche.

Il genotipo APOE di 87 soggetti non è disponibile. I valori mancanti sono stati imputati con imputazione multipla basata sulle informazioni disponibili relative alle altre covariate.

Il rischio relativo di progressione a demenza in relazione al BMI alla baseline è stato calcolato con il modello di regressione di Cox.

Vista la bassa incidenza di demenza (n=10) in soggetti obesi e data la somiglianza dei risultati nelle categorie obesi e sovrappeso, i due gruppi sono stati unificati.

Il modello è stato aggiustato per età, genere, scolarità, tipo di MCI, genotipo APOE, rischi e patologie vascolari, lesioni cerebrali della sostanza bianca, punteggio del Mini Mental State Examination (MMSE) e punteggio della Geriatric Depression Scale (GDS), che sono state considerate come possibili variabili confondenti.

Nel sottogruppo di 93 soggetti con duplice rilevazione del peso è stato calcolato il rischio relativo di progressione a demenza in relazione alla variazione di peso in un anno con il modello di regressione di Cox. Considerati i pochi (N=3) casi incidenti di demenza nel gruppo di soggetti con aumento di peso e la similitudine dei risultati delle due categorie di coloro che hanno guadagnato peso e di coloro il cui peso è rimasto stabile, queste due categorie sono state unificate. Nelle analisi di Cox il modello è stato aggiustato per le stesse variabili confondenti precedentemente elencate.

Tutte le analisi sono state effettuate con SPSS 21 e Stata 12.0 con un livello  $\alpha$  di  $p < 0.05$ .

### **3.3.1 Risultati**

Dei 228 soggetti, 117 (51.3%) sono progrediti a demenza (tra cui 89 AD, 12 LBD, 12 VaD, e 1 FTD) dopo un periodo medio di  $2.40 \pm 1.58$  anni.

La tabella 1 riporta le caratteristiche alla baseline dell'intera popolazione in studio, dei soggetti rimasti MCI al follow-up e di quelli progrediti a demenza.

L'età media era di  $74.04 \pm 6.94$  anni; l'evoluzione a demenza è stata più frequente nei soggetti con età maggiore di 74 anni rispetto ai più giovani (test Pearson's  $X^2$   $p=0.025$ ). Il punteggio medio al MMSE era  $25.71 \pm 2.19$ ; la progressione a demenza si è verificata più frequentemente in soggetti con un punteggio al MMSE inferiore a 26 (test Pearson's  $X^2$   $p=0.010$ ).

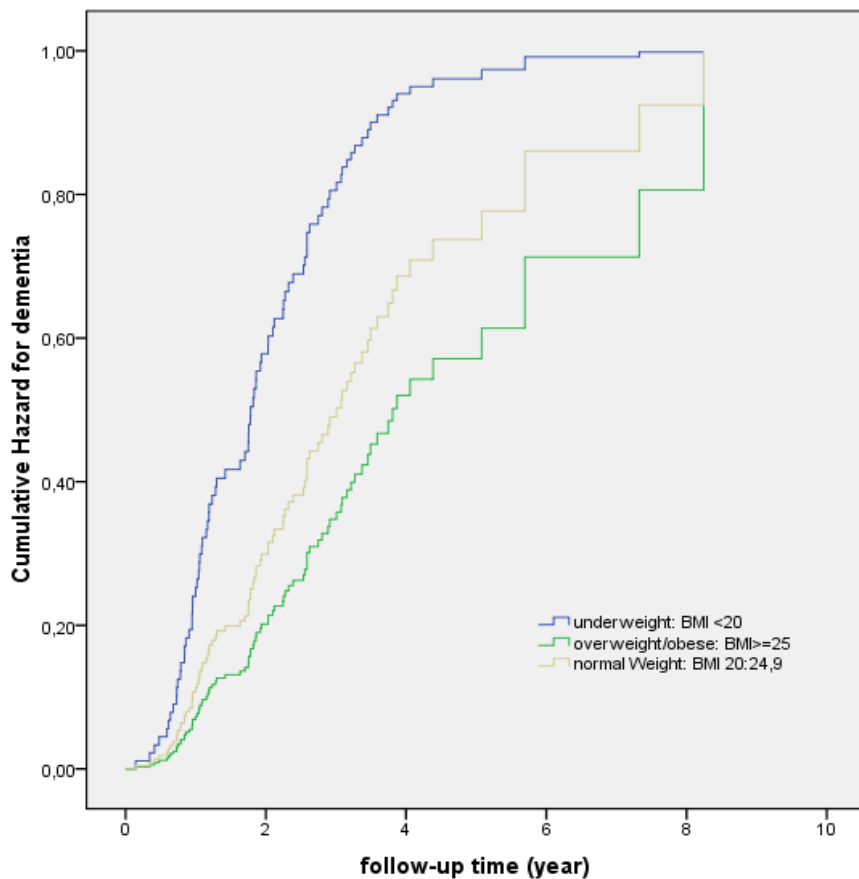
I soggetti con mdMCI avevano una maggiore probabilità di essere nel gruppo progredito a demenza, come dimostrato dal loro tasso di progressione significativamente maggiore (mdMCI 59.0%; aMCI 46.8%; sdMCI 39.0%; test Pearson's  $X^2$   $p=0.032$ ).

Tra i soggetti progrediti a demenza e quelli non progrediti, non sono state rilevate differenze rispetto al sesso, alla scolarità, al tono dell'umore ed al genotipo APOE. Allo stesso modo, non differivano in termini di fattori di rischio vascolare, patologie o lesioni vascolari, con l'eccezione della fibrillazione atriale, che presentava una prevalenza minore tra i soggetti evoluti (30.4% vs. 69.6%; test Pearson's  $X^2$   $p=0.028$ ).

Il valore medio di BMI nella coorte con MCI era di  $24.62 \pm 3.80$  kg/m<sup>2</sup>. I soggetti progrediti a demenza avevano un BMI più basso rispetto ai soggetti con MCI persistente ( $23.81 \pm 3.65$  vs.  $25.47 \pm 3.68$ ; ANOVA  $p=0.001$ ). Il tasso di progressione a demenza era maggiore nei soggetti MCI sottopeso (81.0%) rispetto agli MCI normopeso (53.2%) e agli MCI sovrappeso/obesi (43.9%) (test Pearson's  $X^2$   $p=0.006$ ) (tabella 3.1).

L'analisi di Cox dimostra che il BMI si associa in modo inversamente proporzionale alla demenza (HR 0.9, 95% CI 0.8-1.0) e all'AD (HR 0.9, 95% CI 0.8-0.9). Inoltre, l'essere sottopeso si associa ad un aumento significativo

del rischio di demenza (HR 2.4; 95% CI 1.2-5.1) (Figura 3.1) ma non di AD (HR 2.3; 95% CI 0.9-5.6). Per contro, l'essere sovrappeso/obesi non è predittivo della progressione da MCI a demenza (HR 0.7, 95% CI 0.5-1.2) o AD (HR 0.6; 95% CI 0.4-1.1).



**Figura 3.1** Curva di sopravvivenza degli effetti del BMI sulla progressione da mild cognitive impairment (MCI) a demenza. La figura deriva da un modello aggiustato per sesso, età, istruzione, Mini-Mental State Examination, sottotipo di MCI, genotipo APOE, Geriatric Depression Scale, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo, fibrillazione atriale, patologie cerebrovascolari, patologie cardiovascolari, punteggio ARWMC.

	Popolazione dello studio N=228	MCI al follow-up N=111	Demenza al follow-up N=117
<b>Età</b>			
<75 anni, n (%)	105	59 (56.2)	46 (43.8)
>75 anni, n (%)	123	52 (42.3)	71 (57.7)
<b>Sesso</b>			
Maschi, n (%)	99	50 (50.5)	49 (40.5)
Femmine, n (%)	129	61 (47.3)	68 (52.7)
<b>Scolarità</b>			
< 9 anni, n (%)	166	81 (48.8)	85 (51.2)
>9 anni, n (%)	62	30 (48.4)	32 (51.6)
<b>Livello cognitive</b>			
basso (MMSE < 26), n (%)	97	38 (39.2)	59 (60.8)
alto (MMSE >26), n (%)	131	73 (55.7)	58 (44.3)
<b>Depressione</b>			
assente (GDS < 11), n (%)	95	48 (50.5)	47 (49.5)
presente (GDS ≥ 11), n (%)	88	48 (54.5)	40 (45.5)
<b>Sottotipi di MCI</b>			
Singolo dominio amnestico, n (%)	47	25 (53.2)	22 (46.8)
Singolo dominio non amnestico, n (%)	59	36 (61.0)	23 (39.0)
Multi dominio, n (%)	122	50 (41.0)	72 (59.0)
<b>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup></b>			
Sottopeso (<20), n (%)	21	4 (19.0)	17 (81.0)
Nella norma (20-24.9), n (%)	109	51 (46.8)	58 (53.2)
Sovrappeso/Obesi (>25), n (%)	98	56 (57.1)	42 (42.9)
<b>Genotipo APOE4</b>			
allele ε 4 assente, n (%)	103	59 (57.3)	44 (42.7)
allele ε 4 presente, n (%)	51	22 (43.1)	29 (56.9)
<b>Rischi e patologie vascolari</b>			
Fumatori, n (%)	36	16 (44.4)	20 (55.6)
Iperensione, n (%)	175	83 (47.4)	92 (52.6)
Diabete mellito tipo II, n (%)	48	23 (47.9)	25 (52.1)
Ipercolesterolemia, n (%)	172	78 (45.3)	94 (54.7)
Fibrillazione atriale, n (%)	23	16 (69.6)	7 (30.4)
Patologie cerebrovascolari, n (%)	25	13 (52.0)	12 (48.0)
Patologie cerebrovascolari, n (%)	25	14 (56.0)	11 (44.0)
<b>Lesioni vascolari</b>			
ARWMC score > 0, n (%)	165	81 (49.1)	84 (50.9)

**Tabella 3.1.** Caratteristiche alla baseline della popolazione facente parte del campione dello studio, dei soggetti rimasti MCI al follow-up e di quelli progrediti a demenza.

## **Analisi sul sottogruppo di 93 soggetti di cui è nota la variazione di peso corporeo tra baseline e follow-up**

Dei 93 soggetti, 23 (51.3%) sono progrediti a demenza (tra cui 16 AD, 2 LBD, 2 VaD) dopo un periodo medio di  $46.7 \pm 20.1$  mesi.

La tabella 2 riporta le caratteristiche alla baseline dell'intero campione di soggetti in studio, dei soggetti rimasti MCI al follow-up e di quelli progrediti a demenza. I due gruppi (stabili MCI e progrediti a demenza) non differivano rispetto alle principali caratteristiche anagrafiche e cliniche con l'eccezione dell'età e del punteggio di MMSE. L'età media alla prima diagnosi di MCI era di  $74,09 \pm 7,88$  anni; l'evoluzione a demenza è stata più frequente nei soggetti con età superiore a 75 anni (test Pearson's  $X^2$   $p= 0.002$ ). Il punteggio medio al MMSE era  $25,69 \pm 2,62$ ; la progressione a demenza si è verificata più frequentemente in soggetti con un punteggio al MMSE inferiore a 26 (test Pearson's  $X^2$   $p=0,029$ ).

Il tasso di progressione a demenza è risultato maggiore nei soggetti MCI sottopeso (60.0%) rispetto agli MCI normopeso (20.5%) e agli MCI sovrappeso/obesi (20.5%) (test Pearson's  $X^2$   $p=0.024$ )

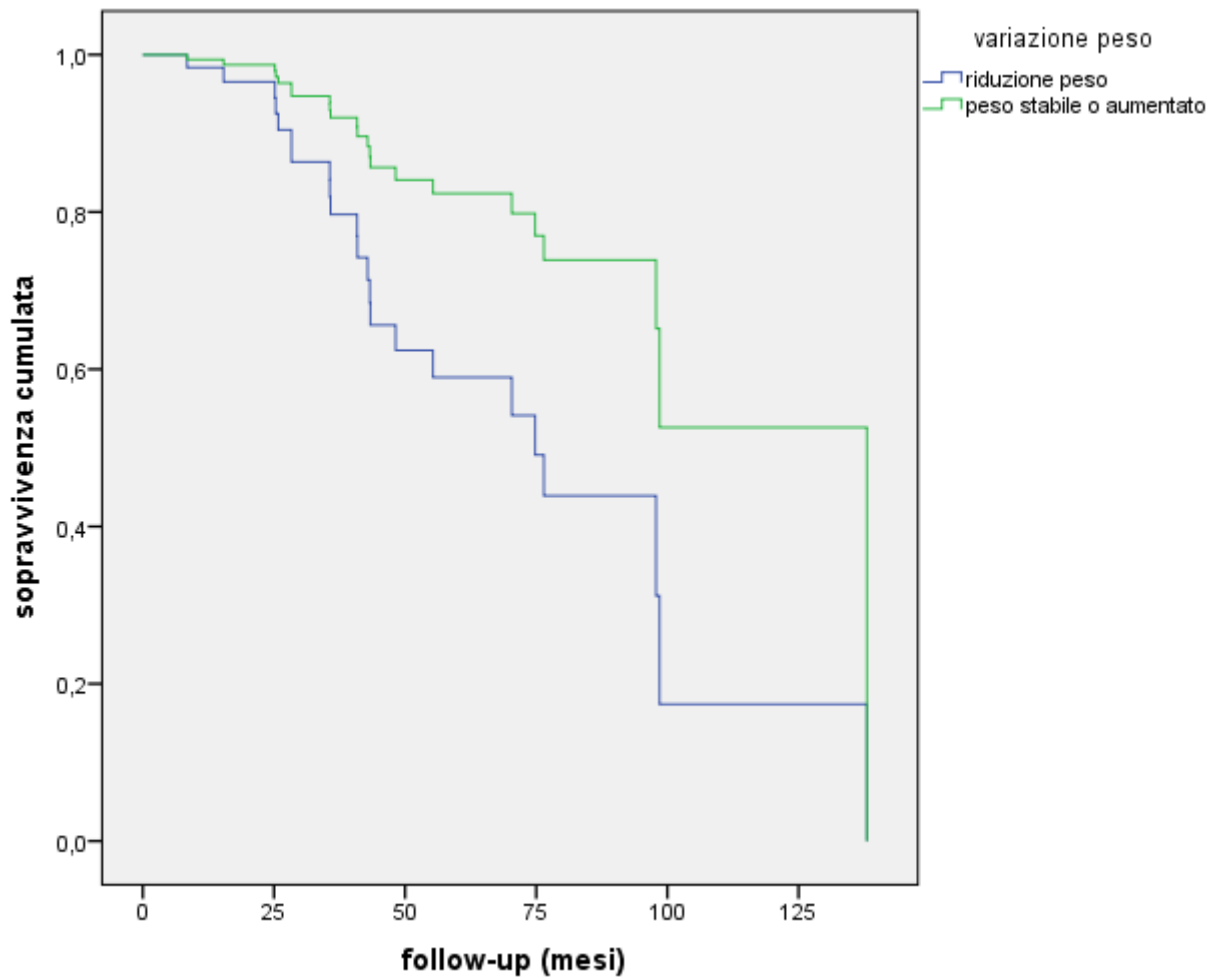
Dei 93 soggetti, 35 hanno perso peso (mediana 3 Kg; range 1-6), 27 hanno guadagnato peso (mediana 2 Kg; range 1-4) e 31 hanno presentato un peso stabile. Il tasso di progressione a demenza è risultato maggiore nei soggetti che hanno perso peso (37,8%) rispetto a coloro il cui peso è rimasto stabile (20%) o aumentato (11.5) (test Pearson's  $X^2$   $p= 0.045$ )

L'analisi di Cox (Fig. 2) dimostra che il perdere peso si associa ad un aumento significativo del rischio di demenza ( OR 5.6; 95% CI 1.41-22.68).

	Popolazione dello studio N=93	MCI al follow-up N=70	Demenza al follow-up N=23
<b>Età</b>			
<75 anni, n (%)	46	41 (89.1)	5 (10.9)
>75 anni, n (%)	47	29 (61.7)	18 (38.3)
<b>Sesso</b>			
Maschi, n (%)	41	34 (82.9)	7 (17.1)
Femmine, n (%)	52	36 (69.2)	16 (30.8)
<b>Scolarità</b>			
< 9 anni, n (%)	72	54 (75.0)	18 (25.0)
>9 anni, n (%)	21	16 (76.2)	5 (23.8)
<b>Livello cognitive</b>			
basso (MMSE < 26), n (%)	35	22 (62.9)	13 (37.1)
alto (MMSE >26), n (%)	58	48 (82.8)	10 (17.2)
<b>Depressione</b>			
assente (GDS < 11), n (%)	45	34 (75.6)	11 (24.4)
presente (GDS ≥ 11), n (%)	48	36 (75.0)	12 (25.0)
<b>Sottotipi di MCI</b>			
Singolo dominio amnestico, n (%)	21	17 (81.0)	4 (19.0)
Singolo dominio non amnestico, n (%)	22	14 (63.6)	8 (36.4)
Multi dominio, n (%)	50	39 (78.0)	11 (22.0)
<b>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup></b>			
Sottopeso (<20), n (%)	10	4 (40%)	6 (60%)
Nella norma (20-24.9), n (%)	44	35 (79.5)	9 (20.5)
Sovrappeso/Obesi (>25), n (%)	39	31 (79.5)	8 (20.5)
<b>Variazione di peso a 1 anno</b>			
Perdita di peso	37	23 (62.2)	14 (37.8)
Aumento di peso	26	23 (88.5)	3 (11.5)
Peso stabile	30	24 (80.0)	6 (20.0)
<b>Genotipo APOE4</b>			
Allele ε 4 assente, n (%)	71	54 (76.1)	17 (23.9)
Allele ε 4 presente, n (%)	22	16 (72.7)	6 (27.3)
<b>Rischi e patologie vascolari</b>			
Fumatori, n (%)	7	6 (85.7)	1 (14.3)
Iperensione, n (%)	61	44 (72.1)	17 (27.9)
Diabete mellito tipo II, n (%)	18	15 (83.3)	3 (16.7)
Ipercolesterolemia, n (%)	68	54 (79.4)	14 (20.6)
Fibrillazione atriale, n (%)	11	9 (81.8)	2 (18.2)
Patologie cerebrovascolari, n (%)	15	12 (80.0)	3 (20.0)
Patologie cerebrovascolari, n (%)	8	6 (75.0)	2 (25.0)
<b>Lesioni vascolari</b>			
ARWMC score > 0, n (%)	66	50 (75.8)	16 (24.2)

**Tabella 3.2** Caratteristiche alla baseline della popolazione MCI di cui era disponibile la variazione di peso ad un anno, dei soggetti rimasti MCI al follow-up e di quelli progrediti a demenza.





**Figura 3.2** Curva di sopravvivenza degli effetti della variazione di peso corporeo sulla progressione da mild cognitive impairment (MCI) a demenza. La figura deriva da un modello aggiustato per sesso, età, istruzione, Mini-Mental State Examination, sottotipo di MCI, genotipo APOE, Geriatric Depression Scale, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo, fibrillazione atriale, patologie cerebrovascolari, patologie cardiovascolari, punteggio ARWMC.

### 3.3.2 Discussione

Il risultato principale di questo studio è l'aver dimostrato che nei soggetti con MCI l'essere sottopeso raddoppia la probabilità di progressione a demenza rispetto all'essere normopeso.

Il risultato secondario, scaturito dall'analisi di un sottogruppo di soggetti, è l'aver dimostrato che il calo ponderale nell'arco di un anno quintuplica il rischio di progressione da MCI a demenza.

Complessivamente tali risultati inducono a concludere che nei soggetti a rischio di demenza (MCI), contrariamente a quanto avviene nei soggetti sani<sup>10 56 76 132 194 195</sup> il sovrappeso e l'aumento di BMI non rappresentano un fattore di rischio per la progressione a demenza. Al contrario, essi sembrerebbero svolgere un effetto protettivo.

Per quanto ci risulta, questo è il primo studio clinico prospettico che dimostra che l'essere sottopeso aumenta il rischio di progressione a demenza in soggetti con MCI.

Un precedente studio prospettico (Cronk et al. 2010)<sup>42</sup> ha dimostrato un associazione tra BMI e declino cognitivo in soggetti con MCI di tipo amnestico (aMCI), ma non è riuscito a dimostrare un'associazione con la progressione ad AD. Tale studio è solo parzialmente confrontabile con il nostro sia per la diversa tipologia di soggetti con MCI inclusi (aMCI nello studio di Cronk vs. tutte le tipologie di MCI nel nostro studio) sia per diversità di outcome (AD nello studio di Cronk, demenza nel nostro studio). I risultati dello studio di Cronk indicano che un maggior BMI è associato ad un minor rischio di declino

cognitivo sia al MMSE (OR=0,93, CI=0,86-1,00; P=0,03) che alla batteria ADAS-cog (OR=0,91, CI=0,83-0,99; P=0,02). Non è stata riscontrata invece alcuna associazione tra BMI e progressione ad AD (OR=0,98, CI=0,92-1,05; P=0,31). Gli autori attribuiscono le ragioni del fallimento nel riscontro di quest'ultima associazione al breve follow-up (12 mesi). In accordo con tale interpretazione, nel nostro studio, contraddistinto da un follow-up più lungo pari a  $2.40 \pm 1.58$  anni, è emersa un associazione tra l'essere sottopeso e rischio di demenza.

Un altro studio, di tipo caso-controllo (Leung-Wing Chu, 2009)<sup>202</sup> ha indagato l'associazione tra BMI e circonferenza addominale e AD in un un campione di adulti cinesi con aMCI. Anche questo studio è difficilmente confrontabile con il nostro per il diverso disegno (caso-controllo vs. prospettico), per la diversa tipologia di soggetti con MCI inclusi (aMCI vs. tutte le tipologie di MCI), per diversità di outcome (AD vs. demenza)

I risultati dello studio di Leung-Wing Chu indicano che sia il BMI che la circonferenza addominale diminuiscono significativamente nel continuum normalità, aMCI e AD e sono potenziali predittori di aMCI e AD.

I meccanismi biologici che potenzialmente consentono di interpretare l'associazione tra la condizione di sottopeso e il rischio di demenza nei soggetti con MCI sono molteplici.

- I pazienti con MCI possono dimenticarsi di mangiare<sup>178</sup>. Inoltre, pazienti con MCI possono avere deficit, oltre che di memoria in altri domini cognitivi, che possono influire sulla capacità di fare la spesa, di preparare e cucinare i pasti.

- Può inoltre influire un cambiamento degli stili di vita che portano ad abbandonare uno stile alimentare salutare durante la progressione del declino cognitivo, con il risultato di una perdita di peso. La perdita di peso può essere conseguente ai cambiamenti di comportamento relativi all'esercizio fisico

- Un'altra possibilità è l'effetto della diminuzione dell'olfatto negli MCI<sup>205</sup>, che può condurre ad una diminuzione dell'appetito.

- suscettibilità genetica (ad esempio, rispetto al genotipo APOE E4)<sup>203</sup>.

- Diminuzione del BMI e declino cognitivo possono essere il risultato di una diminuzione dell'energia metabolica dovuta alla diminuzione del tessuto adiposo e di altri tessuti. La perdita di peso osservata nei pazienti con AD può essere conseguente alla variazione del livello ormonale dei tessuti adiposi, la maggior parte dei quali non è ancora stata ben definita negli anziani o nell'AD. La leptina, un ormone prodotto dal tessuto adiposo e strettamente correlato con il BMI<sup>204</sup>, può non essere mal regolata durante l'invecchiamento e nell'AD. Un aumento di leptina, crea un feed-back negativo e sopprime l'appetito. Dati sperimentali dimostrano che gli ormoni derivati dal tessuto adiposo, come la leptina e l'adiponectina, interagiscono direttamente con i nuclei ipotalamici nella regolazione del dispendio di energia e dell'appetito<sup>206 207</sup>.

L'effetto della regolazione ormonale sul metabolismo necessita di essere studiata più approfonditamente, ma sembra essere correlata alle variazioni di peso ed al declino cognitivo ad MCI e AD.

Le ipotesi più accreditate comprendono l'atrofia della corteccia temporale mesiale, una regione associata con il comportamento alimentare, e un deficit dei meccanismi che regolano l'energia<sup>208 209</sup>.

I punti di forza di questo studio sono:

- 1) L'uso di un endpoint forte, quale la progressione a demenza, e non altri parametri quali variazioni dei punteggi alle scale cognitive o funzionali come nello studio di Cronk. La demenza è stata scelta come principale outcome di questo studio per la sua rilevanza in termini sia di salute pubblica che di salute individuale. È interessante, tuttavia, notare che, nelle analisi stratificate per sottotipi di demenza, il BMI è risultato inversamente associato non solo alla demenza, ma anche all'AD. Quest'ultimo risultato, se replicato, potrebbe contribuire a comprendere i meccanismi patogenetici dell'AD;
- 2) la natura prospettica dello studio (simile allo studio di Cronk, ma diversamente da quello Leung-Wing Chu, che è uno studio cross-sectional);
- 3) il campione relativamente ampio di soggetti reclutati in un setting clinico che consente di poter generalizzare i risultati ottenuti a popolazioni di MCI che frequentano le memory clinic;
- 4) la dettagliata raccolta alla baseline di molti fattori potenzialmente confondenti (con particolare riguardo ai fattori di rischio vascolare) che ha permesso nelle analisi dei dati di correggere per molte più variabili rispetto allo studio di Cronk e agli studi di popolazione;

I limiti che questo studio presenta sono legati all'eterogeneità sia del costrutto del MCI sia del BMI.

Per quanto concerne il primo aspetto è noto che l'MCI è una condizione di rischio caratterizzata da elevata variabilità (soprattutto in termini di tasso di progressione a demenza) a seconda dei criteri diagnostici impiegati e del setting in cui viene studiato<sup>108 188</sup>. L'aver dimostrato che quasi il 52% dei soggetti con MCI è progredito verso la demenza nell'arco di poco più di 2 anni, si traduce in un assai elevato tasso di progressione, pari quasi al 22% annuo. Questo tasso è superiore a quello riportati dagli studi di popolazione<sup>108</sup>, ma è coerente con quanto riscontrato in alcuni precedenti studi clinici<sup>165 191</sup>, confermando l'idea che nelle memory clinic vengono selezionate sottopopolazioni di soggetti a maggior rischio di progressione a demenza rispetto a quelli inclusi negli studi di popolazione.

Per quanto concerne il secondo aspetto, ovvero l'eterogeneità dell'indice di massa corporea, è opportuno sottolineare che il BMI non distingue tra le varie componenti della massa corporea (la massa muscolare e il tessuto adiposo). Quindi, a basso indice di massa corporea può corrispondere una riduzione della massa muscolare, della massa grassa, o di entrambe. Differenziare ulteriormente il ruolo della composizione corporea utilizzando misure più sensibili, che differenziano le componenti della massa corporea, può essere importante, dato che il muscolo e il tessuto adiposo sono metabolicamente diversi e hanno diverse implicazioni rispetto al rischio di demenza. Studi futuri dovrebbero utilizzare misure più sofisticate per la composizione corporea per meglio delineare il rapporto tra massa magra e massa grassa e declino cognitivo nel tempo.

### **3.4 CONCLUSIONI**

Il monitoraggio del BMI e delle variazioni di peso corporeo può aiutare a migliorare nella pratica clinica l'accuratezza prognostica del MCI. Studi futuri volti ad indagare le variazioni di indice di massa corporea nelle persone anziane con MCI potrebbero aiutare a capire quali sottotipi di demenza si associno a tali variazioni, e in particolare se le variazioni di BMI e il calo ponderale siano predittori di malattia di Alzheimer.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Akbaraly TN, Portet F, Fustini S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, et al. *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study*. *Neurology* 2009;73(11):854-61.
- 2 Alexopoulos P, Grimmer T, Pernecky R, Domes G, Kurz A. *Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment*. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 May 4; 22(1): 27-34.
- 3 Amieva H., Letenneur L., Dartigues J., Rouch-Leroyer I., Sourgen C., D'Alchee- Biree F., Dib M., Barberger-Gateau P., Orgogozo J. e Fabrigoule C., *Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 18 (1), pp. 87-93, 2004.
- 4 Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. *Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(5):343-54.
- 5 Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. *Am J Epidemiol* 2007;166(4):367-78.
- 6 Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. *Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(7):542-55.
- 7 Appollonio I, Leone M, Isella V, Piamarta F, Consoli T, Villa ML, Forapani E, Russo A, Nichelli P. *The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample*. *Neurol Sci* 2005, 26: 108-116.
- 8 Artero S, Petersen R, Touchon J e Ritchie K, *Revised criteria for Mild Cognitive Impairment: validation within longitudinal population study*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 22, pp. 465-470, 2006.
- 9 Association AP: *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders*. Ed 4<sup>th</sup>, Washington, DC, 1994.
- 10 Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Ronchi D, Fratiglioni L. *Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project*. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):111-6.
- 11 Babcock R.L., Salthouse T.A. *Effect of increased processing demands on age differences in working memory*. *Psychology and Aging* 1990, 5: 421-428;



- 12 Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. *Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial.* Arch Neurol 2010;67(1):71-9.
- 13 Baldwin RC. *Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence.* Int J Geriatr Psychiatry 2005;20(1):1-11.
- 14 Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. *Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index.* Neurology 2009;73(3):173-9.
- 15 Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. *Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults.* J Am Geriatr Soc 1996;44:1147-1152.
- 16 Basso A. *Denominazione di figure*, 1987.
- 17 Basso A. *Matrici progressive colorate di Raven*, 1987.
- 18 Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, et al. *Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons.* Neurology 2003;60(12):1909-15.
- 19 Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. *Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis.* Obes Rev 2008;9(3):204-18.
- 20 Bianchetti A., Metitieri T. *Demenza vascolare: epidemiologia, criteri diagnostici e caratteristiche cliniche.* Dementia Update – Numero 4, Aprile 1999.
- 21 Bianchetti A. et al. *Le demenze: WHO mental Health bulletin* Editoriale Fernando Folini 1999.
- 22 Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review.* Lancet Neurol 2006;5(1):64-74.
- 23 Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, Bley RL, Gispen WH. *Ageing and diabetes: implications for brain function.* Eur J Pharmacol 2002;441(1-2):1-14.

- 24 Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampfl W, Jungwirth S, Wichart I, et al. *Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine*. *Neurobiol Aging* 2008;29(1):1-11.
- 25 Boeve B., McCormick J., Smith G., Ferman T., Rummans T., Carpenter T., Ivnik R., Kokmen E., Tangalos E., Edland S., Knopman D. E Petersen R., *Mild Cognitive impairment in the Oldest Old* *Neurology*,, vol. 60, pp. 477-80, 2003.
- 26 Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. *Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset*. *Am J Public Health* 1998;88(9):1337-42
- 27 Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. *Forecasting the global burden of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement* 2007;3(3):186-91.
- 28 Burns A. E Zaudig M., *Mild cognitive impairment in older people* *Lancet*, vol. 360, pp. 1963-5, 2002.
- 29 Howard KL, Filley CM. *Advances in genetic testing for Alzheimer's disease* *Rev Neurol Dis*. 2009 Winter;6 (1):26-32
- 30 Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. *Education and dementia: a meta-analytic study*. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):226-32.
- 31 Carlesimo G.A., Caltagirone C., Gainotti G. *The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery*. *Eur Neurol* 1996, 36(6):378-84.
- 32 Caffarra et al Caffarra, P, G Vezzadini, F Dieci, F Zonato, and A Venneri, *Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample*. *Neurol Sci*, 2002. 22(6): 443-447
- 33 Caffarra P., Vezzadini G., Dieci F., Zonato F., Venneri A. *Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana*. *Nuova Rivista di Neurologia* 2002, 12(4):111-115.
- 34 Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. *Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study*. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):152-8.

- 35 Chu LW, Tam S, Lee PW, Yik PY, Song Y, Cheung BM, Lam KS: *Late-life body mass index and waist circumference in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis 2009;17:223-232.
- 36 Clerici F, Caracciolo B, Cova I, Fusari Imperatori S, Maggiore L, Galimberti D, et al. *Does vascular burden contribute to the progression of mild cognitive impairment to dementia?* Dement Geriatr Cogn Disord;34(3-4):235-43.
- 37 Clerici F, Caracciolo B, Cova I, Fusari Imperatori S, Maggiore L, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Fratiglioni L. *The impact of vascular burden on the progression of MCI to dementia*. J Neurol 2010; 257 (S1): P 506. XX Meeting of the European Neurological Society (ENS). June 19-23, 2010, Berlin, Germany.
- 38 Clerici F, Caracciolo B, Cova I, Fusari Imperatori S, Pomati S, Cucumo V, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Fratiglioni L. *Low BMI predicts progression of MCI to dementia and Alzheimer's disease*. J Neurol 2010; 257 (S1): P 504 XX Meeting of the European Neurological Society (ENS). June 19-23, 2010, Berlin, Germany.
- 39 Corder EH, et al. *Gene dose of ApolipoproteinE type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science 261: 921-923, 1993.
- 40 Correia SC, Santos RX, Cardoso S, Carvalho C, Santos MS, Oliveira CR, Moreira PI. *Effects of Estrogen in the Brain: Is it a Neuroprotective Agent in Alzheimer's Disease?* Curr Aging Sci. 2010 Feb 18.
- 41 Craft S, Watson GS. *Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms*. Lancet Neurol 2004;3(3):169-78.
- 42 Cronk B.B., Johnson D.K., Burns J.M. *Body mass index and cognitive decline in mild cognitive impairment*. Alzheimer Dis Assoc Disord 2010;24:126-130.
- 43 Dietschy JM. *Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration*. Biol Chem 2009;390(4):287-93.
- 44 Doruk H, Naharci MI, Bozoglu E, Isik AT, Kilic S: *The relationship between body mass index and incidental mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia in elderly*. J Nutr Health Aging 2010;14:834-838.
- 45 Einstein G.O. McDaniel M.A., Guynn M.J., *Age-related deficit in prospective memory, the influence of task complexity* Psychology and Aging, 1992, 7:471-478

- 46 Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, et al. *Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease*. *Jama* 2002;287(24):3223-9.
- 47 Espiritu DA, Rashid H, Mast BT, Fitzgerald J, Steinberg J, Lichtenberg PA. *Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(11):1098-103.
- 48 Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. *Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. *Jama* 2004;292(12):1440-6.
- 49 *Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-1867.
- 50 Farias ST et al., *MCI is associated with deficits in everyday functioning*. *Alzheimer Dis Ass Disorder* 2006 oct-dec; 20 (4): 217-23.
- 51 Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T: *Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders*. *Age Ageing* 2005;34:136-141.
- 52 Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. *Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia*. *Jama* 2009;302(6):638-48.
- 53 Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Schmader KE, et al. *Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E*. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2009-14.
- 54 Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, Krampfl W, Tragl KH. *Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia*. *Neurology* 2007; 68: 288-291.
- 55 Fito M, Cladellas M, de la Torre R, Marti J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, et al. *Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial*. *Atherosclerosis* 2005;181(1):149-58.
- 56 Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, Jr., et al. *Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study*. *Arch Neurol* 2009;66(3):336-42.

- 57 Fleming S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. *Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(7):857-62.
- 58 Folstein, MF, SE Folstein, and PR McHugh, "Mini-mental state". *A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res, 1975. 12(3): 189-98
- 59 Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. *The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study.* Arch Intern Med 2002;162(18):2046-52.
- 60 Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. *Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association.* Nat Clin Pract Neurol 2009;5(3):140-52.
- 61 Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. *Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study.* Lancet 2000;355(9212):1315-9.
- 62 Ganguli M., Dodge H., Shen C. e DeKosky S. *Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study.* 2004, vol. 63, pp. 115-121, Neurology.
- 63 Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, et al. *Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population.* Transl Psychiatry 2012;2:e164.
- 64 Giovagnoli, AR, M Del Pesce, S Mascheroni, M Simoncelli, M Laiacona, and E Capitani, *Trail making test: normative values from 287 normal adult controls.* Ital J Neurol Sci, 1996. 17(4): 305-9.
- 65 Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, et al. *Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults.* J Am Geriatr Soc 2008;56(2):291-5.
- 66 Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) *Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease.* J Nutr Health Aging. 2007;11:38-48.
- 67 Golde T.E. *Alzheimer disease therapy : can the amyloid cascade be halted?* JCI 2003; 111:11-18.
- 68 Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I: *An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease.* Arch Intern Med 2003;163:1524-1528.

- 69 Haass C. e De Strooper B. *The presenilins in Alzheimer's Disease-Proteolysis Holds the Key*. Science 1999; 286: 916-919.
- 70 Hakansson K, Rovio S, Helkala EL, Vilska AR, Winblad B, Soininen H, et al. *Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study*. Bmj 2009;339:b2462.
- 71 Hofman A. et al. *Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study*. Lancet 1997; 349: 151-154.
- 72 Hogan DB, Eibly EM, Rockwood K: *Weight, blood pressure, osmolarity, and glucose levels across various stages of Alzheimer's disease and vascular dementia*. Dement Geriatr Cogn Disord 1997;8:147-151.
- 73 Houde M et al. *A predictive depression pattern in mild cognitive impairment* Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 1028-1033.
- 74 Howard A, Chopra M, Thurnham D, Strain J, Fuhrman B, Aviram M. *Red wine consumption and inhibition of LDL oxidation: what are the important components?* Med Hypotheses 2002;59(1):101-4.
- 75 Hughes, CP, L Berg, WL Danziger, LA Coben, and RL Martin, *A new clinical scale for the staging of dementia*. Br J Psychiatry, 1982. 140: 566-72
- 76 Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. *Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project*. Neurology 2009;72(20):1741-6.
- 77 Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC: *Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease*. Arch Neurol 2006;63:1312-1317.
- 78 Kalmijn S, Foley D, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, et al. *Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20(10):2255-60.
- 79 Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. *Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease*. Am J Epidemiol 2004;159(2):175-83.
- 80 Katz *Activity Daily Life*, 1983.
- 81 Katz S, Ford AB, Moskowitz Rw, Jackson BA, Jaffe Mw. *Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function*. Jama. 1963 sep 21;185:914-9.

- 82 Katzman R. *Views and review: education and the prevalence of AD.* Neurology 1993;43:13-20.
- 83 Kertesz, A., W. Davidson, et al. (1997). *Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia.* Can J Neurol Sci 24 (1): 29-36.
- 84 Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A: *Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease.* Arch Neurol 2005;62:1556-1560.
- 85 Kivipelto M et al. *Middle life vascular risk factors and late-life middle cognitive impairment. A population based study.* Neurology 2001; 56: 1683-1689.
- 86 Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, et al. *Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease.* Arch Neurol 2005;62(10):1556-60.
- 87 Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. *Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study.* Lancet Neurol 2006;5(9):735-41.
- 88 Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. *Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia.* Mayo Clinic Proc. 2003 Oct;78(10):1290-308.
- 89 Knopman DS, Edland SD, Cha RH, et al. 2007. *Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade.* Neurology 69: 739-746.
- 90 Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. *Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-base prospective cohort.* Neurology. 2002 Nov 26;59(10):1594- 1599.
- 91 Launer LJ. *Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence.* Ageing Res Rev 2002;1(1):61-77.
- 92 Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study.* Neurobiol Aging 2000;21(1):49-55.
- 93 Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. *Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study.* Am J Epidemiol 2004;159(10):959-67.

- 94 Lavretsky H, Ercoli L, Siddarth P, Bookheimer S, Miller K, Small G. *Apolipoprotein epsilon4 allele status, depressive symptoms, and cognitive decline in middle-aged and elderly persons without dementia*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11(6):667-73.
- 95 Lawton *Instrumental Activity Daily Life*, 1986.
- 96 Li CY, Wu SC, Sung FC. *Lifetime principal occupation and risk of cognitive impairment among the elderly*. *Ind Health* 2002;40(1):7-13.
- 97 Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. *Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease*. *Neurology*;76(17):1485-91.
- 98 Lu FP, Lin KP, Kuo HK. *Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2009;4(1):e4144.
- 99 Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease*. *Neurology* 2005;65(4):545-51.
- 100 Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. *Caloric intake and the risk of Alzheimer disease*. *Arch Neurol* 2002;59(8):1258-63.
- 101 Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. *Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease*. *Neurology* 2004;62(11):1972-6.
- 102 Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R: *Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons*. *Arch Neurol* 2007;64:392-398.
- 103 Martins RN, Harper CG, Stokes GB, Masters CL. *Increased cerebral glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Alzheimer's disease may reflect oxidative stress*. *J Neurochem* 1986;46(4):1042-5.
- 104 Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: *Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of AD. AD centers consortium on apolipoprotein E and AD*. *N Engl J Med* 338:506-511, 1998.
- 105 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Zatzman R. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NICDS-ADRDDA Work Group under the auspices of Department of Health and human Services task on Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1984; 34: 939-944.



- 106 Measso G, Zappalà G, Cavarzeran F, Crook TH, Romani L, Pirozzolo FJ, Grigoletto F, Amaducci LA, Massari D, Lebowitz BD. 1993. *Raven's colored progressive matrices: a normative study of a random sample of healthy adults*. Acta Neurologica Scandinavica 88 (1): 70-74
- 107 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology 1984;34:939-944.
- 108 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand 2009;119: 252–265.
- 109 Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Starr JR, Schellenberg GD, et al. *Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease*. Epidemiology 2001;12(4):383-9.
- 110 Moreira RO, Campos SC, Soldera AL. *Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from physiopathology to treatment implications*. Diabetes Metab Res Rev 2013.
- 111 Morris MC, Beckett LA, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Field TS, et al. *Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998;12(3):121-6.
- 112 *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2002;360(9326):7-22.
- 113 Muller M, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. *Metabolic syndrome and dementia risk in a 73-ethnic elderly cohort*. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24(3):185-92.
- 114 Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. *Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment*. Arch Intern Med 2012;172(8):666-8.
- 115 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*. Neurology 1998;51:1546-1554.
- 116 Notkola I. et al. Serum cholesterol, apolipoprotein E4, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 1998; 17: 14-20.

- 117 Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P: *Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study*. Neurology 2003;60:117-119.
- 118 Novelli et al, *Breve Racconto*, 1986.
- 119 Novelli et al, *Fluenze verbali per categorie fonemiche e semantiche*, 1986.
- 120 Novelli G , Papagno C , Capitani E , Laiacona M ,Cappa S F , Vallar G. *Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali*. Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria 1986; 47:278-296.
- 121 O'Brien J, Reisberg B, Erkinjuntti T. *Vascular burden of the brain*. Int Psychogeriatr 2003;15 Suppl 1:7-10.
- 122 Orsini et al, "Digit Span Forward", 1987.
- 123 Orsini A , Grossi D , Capitani E , Laiacona M , Papagno C , Vallar G. *Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children*. Ital J Neurol Sci 1987; 8: 539-548
- 124 Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. *Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis*. Arch Gen Psychiatry 2006;63(5):530-8.
- 125 R. Perri, G. Carlesimo e C. Caltagirone, *Mild Cognitive Impairment: studio Multicentrico Italiano*, Rivista di Neurologia, vol. 11 (3), pp. 65-72, 2001.
- 126 Petersen R., *Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity*. Journal of Internal Medicine, vol. 256, pp. 183-194, 2004.
- 127 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild Cognitive Impairment: clinical 74haracterization and outcome*. Arch Neurol. 1999 Mar; 56(3): 303-308.
- 128 R. Petersen, G. Smith, S. Waring, R. Ivnik, E. Kokmen e E. Tangelos, *Aging, memory, and mild cognitive impairment.*, Int Psychogeriatr, vol. 9, pp. 65-9, 1997.
- 129 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, CummingsJL, DeKosky ST. *Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001 May 8;56(9):1133-1142.
- 130 P. Pioggiosi, D. Berardi, B. Ferrari, R. Quartesan e D. De Ronchi, *Occurrence of cognitive impairment after age 90: MCI and other broadly used concepts*, Brain Research Bulletin, vol. 68, pp. 227-32, 2006.

- 131 Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. *The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function*. *Neurology* 2002;58(8):1175-81.
- 132 Power Brian D., Helman Alfonso, Flicker Leon, Graeme J. Hankey, Bu B. Yeap and Almeida Osvaldo P. (2013). Changes in body mass in later life and incident dementia. *International Psychogeriatrics*, 25, pp 467-478
- 133 Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):1012-8.
- 134 Rasgon N, Jarvik L. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(2):178-83; discussion 184-92.
- 135 Raven J C. *Progressive Matrices Sets A, Ab, B: board and book forms*. Lewis, London, 1947.
- 136 Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G: Obesity, abdominal obesity and Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:173-176.
- 137 Rey A. Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. In Rey A ed, *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires des France, Paris, 1958.
- 138 Roher AE, Kokjohn TA, Beach TG. An association with great implications: vascular pathology and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(1):73-5.
- 139 Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- 140 Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4(11):705-11.
- 141 Rozzini L. et al., Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 735.
- 142 Ratti M.T., Amoretti G., (1991), 'Le funzioni cognitive nella terza età' *La nuova Italia scientifica*, Roma;

- 143 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):636-43.
- 144 Ritchie K. e Touchon J., Mild Cognitive Impairment: conceptual basis and current nosological status. *The Lancet*, vol. 355, pp. 225-228, 2000.
- 145 Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005;57(6):789-94.
- 146 Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359(9303):281-6.
- 147 Saunders PA, Copeland JR, Dewey ME, Davidson IA, McWilliam C, Sharma V, et al. Heavy drinking as a risk factor for depression and dementia in elderly men. Findings from the Liverpool longitudinal community study. *Br J Psychiatry* 1991;159:213-6.
- 148 Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug; 25 (5):625-33.
- 149 Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59(6):912-21.
- 150 Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 2007;69(11):1084-93.
- 151 Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66(2):216-25.
- 152 Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama* 2009;302(6):627-37.
- 153 Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug; 25 (5):625-33
- 154 Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-83.
- 155 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.

- 156 Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360(9344):1455-61.
- 157 Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomed Pharmacother* 1997;51(9):367-75.
- 158 Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, McClendon MJ, Santillan CE, Friedland RP. Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology* 2004;63(3):498-503.
- 159 Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2010;269(1):107-17.
- 160 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92
- 161 Spinnler H , Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J of Neurol Sci* 1987; Suppl 8
- 162 Spinnler H "Test di Weigl", 1987.
- 163 Spinnler H, Tognoni G "Matrici attenzionali", 1987
- 164 Spinnler H, Tognoni G "Standardizzazione e taratura italiana" Masson Italia.
- 165 Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM: *Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy*. *Stroke* 2009;40: 1269-1274.
- 166 Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ: A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005;62:55-60.
- 167 Stupans I, Kirlich A, Tuck KL, Hayball PJ. Comparison of radical scavenging effect, inhibition of microsomal oxygen free radical generation, and serum lipoprotein oxidation of several natural antioxidants. *J Agric Food Chem* 2002;50(8):2464-9.
- 168 Szeto YT, Tomlinson B, Benzie IF. Total antioxidant and ascorbic acid content of fresh fruits and vegetables: implications for dietary planning and food preservation. *Br J Nutr* 2002;87(1):55-9.

- 169 M. Tierney, J. Szalai, W. Snow, R. Fisher, A. Nores, G. Nadon e E. Dunn, «Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients:A prospective longitudinal study.,» *Neurology*, vol. 46 (3), pp. 661-665, 1996.
- 170 Trabucchi, M. (2002). *Demenze* (3" ed.). UTET.
- 171 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608.
- 172 Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- 173 Valenzuela M, Esler M, Ritchie K, Brodaty H. Antihypertensives for combating dementia? A perspective on candidate molecular mechanisms and population-based prevention. *Transl Psychiatry* 2012;2:e107.
- 174 Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(25):2508-16.
- 175 Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr; 72(4): 491-497
- 176 Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, Pasquier F, Erkinjuntti T, Scheltens P, Changes obotETFoA-RWM: A new rating scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-1322.
- 177 Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56(9):1188-94.
- 178 Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(3):482-91.
- 179 Whalley LJ, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 2000;55(10):1455-9.
- 180 White H, Pieper C, Schmader K: The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1223-1227.

- 181 White H, Pieper C, Schmader K, Fillenbaum G: Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:265-272.
- 182 Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr., Yaffe K: Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *Bmj* 2005;330:1360
- 183 Winblad B. et al., Mild Cognitive Impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256:240-246.
- 184 Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama* 2002;287(6):742-8.
- 185 Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Barnes LL, et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(2):234-40.
- 186 Wilson RS, Scherr PA, Hoganson G, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Early life socioeconomic status and late life risk of Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2005;25(1):8-14.
- 187 Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(20):1911-20.
- 188 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L e Wahlund L, «Mild Cognitive Impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment,» *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, pp. 240-246, 2004.
- 189 World Health Organization – WHO, *Dementia: a public health priority*, Geneva, 2012
- 190 Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):425-30.
- 191 Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B: *Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22: 312–319.
- 192 Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. *Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23(3):194-201.

- 193 Zlokovic BV. *Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration*. Trends Neurosci 2005;28(4):202-8.
- 194 Tolppanen A.M., Ngandu T., Kareholt I., Laatikainen T., Rusanen M., Soininen H. and Kivipelto M. Midlife and Late-Life Body Mass Index and Late-Life Dementia: Results from a Prospective Population-Based Cohort. 2013, Journal of Alzheimer's Disease
- 195 Besser L.M., Gill D.P., Monsell S.E., Brenowitz W., Meranus D., Kukull W, and Gustafson D.R., Body Mass Index, Weight Change, and Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. 2012 Alzheimer Dis Assoc Disord
- 196 Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc 1995;43:130-137
- 197 Fahn S, Elton R; UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, eds. Recent Development in Parkinson's Disease. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987:153-163.
- 198 Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. Psychopharmacol Bull 24:709-711.
- 199 Rey A, Figura complessa B, 1979 Giunti OS
- 200 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-1872.
- 201 Waite L, Grayson D, Jorm AF, Creasey H, Cullen J, Bennett H, Casey B, Broe GA: Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. Alzheimer Dis Assoc Disord 1999;13:34-37.).
- 202 Leung-Wing Chu, Sidney Tam, Peter WH Lee, Ping-Yiu Yik, Youqiang Song, Bernard MY Cheung and Karen SL Lam, Late-Life Body Mass Index and Waist Circumference in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Journal of Alzheimer's Disease 17 (2009) 223-232 223 DOI 10.3233/JAD-2009-1043 IOS Press



- 203 Vanhanen M, Kivipelto M, Koivisto K, et al. APOE-epsilon4 is associated with weight loss in women with AD: a population- based study. *Neurology*. 2001;56:655–659.
- 204 Gustafson DR. Adiposity hormones and dementia. *J Neurol Sci*. 2010;299:30–34.
- 205 Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:579–584.
- 206 Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry*. 2005;10:132–146
- 207 . Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*. 2004;10:524–529.
- 208 Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, et al. Low body weight in Alzheimer’s disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*. 1996;46:1585–1591.
- 209 Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, et al. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer’s disease. *J Nutr Health Aging*. 2007;11:38–48.
- 210 Stuart-Hamilton, *The Psychology of Ageing: An Introduction*, 2000 Jessica Kingsle Publisher