



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE “LUIGI SACCO”

SCUOLA DI DOTTORATO

**SCIENZE FISIOPATOLOGICHE, NEUROPSICOLOGICHE E
ASSISTENZIALI DEL CICLO DELLA VITA**

Ciclo XXVI

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

**INFLUENZA DELL'INDICE DI MASSA CORPOREA SUL RISCHIO DI
PROGRESSIONE DA MILD COGNITIVE IMPAIRMENT A DEMENZA**

SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE MED – 26

DOTTORANDA: DR.SSA **ANNALIA ROSSI**

MATRICOLA: R09077

RELATRICE: DR.SSA **FRANCESCA CLERICI**

TUTOR: CHIAR.MO PROF. **CLAUDIO MARIANI**

COORDINATORE: CHIAR.MO PROF. **ROBERTO L. WEINSTEIN**

ANNO ACCADEMICO 2012–2013

AI MIEI GENITORI

INDICE

Capitolo 1

IL CONTINUUM COGNITIVO

1.1	INVECCHIAMENTO NORMALE	5
1.2	MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	7
1.2.1	Evoluzione del concetto di MCI	7
1.2.2	Classificazione	11
1.2.3	Epidemiologia, incidenza e conversione a demenza	14
1.3	LE DEMENZE	15
1.3.1	Definizione e classificazione	15

Capitolo 2

I FATTORI DI RISCHIO

2.1	DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE	19
2.2	FATTORI GENETICI	19
2.3	FATTORI NON GENETICI	23
2.3.1	Età	23
2.3.2	Fattori sociali, economici e comportamentali	24
2.3.3	Fattori medici	28
2.3.4	Dieta e fattori nutrizionali	34
2.3.5	Indice di massa corporea	38

Capitolo 3

LA RICERCA

3.1	SCOPO	42
3.2	MATERIALI E METODI	42
3.2.1	Partecipanti	42
3.2.2	Protocollo di indagine	43
3.2.3	Follow-up	49
3.3	ANALISI DEI DATI	50
3.3.1	Risultati	51
3.3.2	Discussione	58
3.4	CONCLUSIONI	63
	BIBLIOGRAFIA	64

Capitolo 1

IL CONTINUUM COGNITIVO

1.1 INVECCHIAMENTO NORMALE

Le capacità cognitive, con il progredire dell'età, subiscono un progressivo deterioramento; i domini più colpiti sono principalmente la memoria e la concentrazione. Conoscere il quadro neuropsicologico tipico dell'invecchiamento normale è importante per poter delineare un'eventuale situazione clinicamente significativa.

Nell'invecchiamento normale sono compromesse quelle abilità legate alle funzioni definite "fluide", come il consolidamento mnesico di nuove informazioni, i tempi di reazione in risposta a degli stimoli, la capacità di risolvere problemi complessi (che richiedano l'uso di più attività in parallelo) o l'apprendimento di nuove strategie.

Da una rassegna di ricerche sperimentali che hanno preso in esame le funzionalità mnestiche degli anziani¹⁴², sono state individuate delle variabili comuni che ne influenzano le prestazioni interferendo con le abilità mnestiche: un rallentamento della velocità della prestazione (più evidente in compiti complessi e a livello centrale), una preservata efficienza della memoria sensoriale, un calo più evidente nelle prove di rievocazione rispetto a quelle di riconoscimento, una difficoltà nell'uso spontaneo di strategie e

nell'elaborazione profonda degli item da memorizzare (dovuta ad un deficit di accesso alla memoria semantica), oltre ad una maggiore conservazione dei "processi automatici" rispetto a quelli "controllati" (differenza dovuta al minor coinvolgimento attentivo nei primi). Col passare dell'età si presenta una leggera diminuzione della percezione di informazioni di tipo sensoriale e si osserva un calo notevole nel mantenere delle informazioni che devono essere riorganizzate o rese disponibili successivamente, quelle, cioè, utilizzate dalla memoria di lavoro¹¹. E' necessario specificare che i processi implicati nella memoria di lavoro interessano oltre alle capacità mnestiche, anche l'attività del sistema esecutivo centrale, e che il deficit può essere a carico di una o più componenti. L'aumento della complessità del compito, inoltre, impone la richiesta di maggiori risorse cognitive e ciò può essere penalizzante per gli anziani. La memoria a breve termine, quindi, subisce un declino correlato all'età nei compiti in cui siano richieste una rielaborazione o riorganizzazione attiva del materiale proposto, diminuisce, cioè, l'efficienza della memoria di lavoro. A questo proposito è importante sottolineare le problematiche relative alla codifica del materiale da apprendere; ad esempio, nello studio di Stuart-Hamilton et al.²¹⁰ è emerso che gli anziani abbiano una notevole difficoltà nell'uso di strategie (ad esempio di categorizzazione degli stimoli) sia nella fase di codifica che in quella di recupero. Il recupero del materiale immagazzinato ha una differente risposta in base al compito di richiamo: la differenza maggiore con gli adulti riguarda i compiti di richiamo piuttosto che di riconoscimento, ciò implicherebbe una perdita di informazioni a livello del recupero piuttosto che a livello di codifica.

Ad essere maggiormente danneggiata è la memoria utilizzata nella vita quotidiana, che riguarda avvenimenti relativamente recenti (memoria episodica). Il danno è chiaramente più evidente nei compiti di rievocazione, piuttosto che nei compiti di riconoscimento (distinguere un elemento appreso da altri elementi nuovi).

Relativamente preservate sono, come già accennato, le abilità "cristallizzate" cioè apprese e organizzate in passato. Di solito, le componenti mnestiche più preservate sono quella retrograda (eventi remoti appresi nel passato), quella semantica (conoscenze acquisite indipendentemente dal tempo e dal luogo - ad esempio, il vocabolario) e quella autobiografica (ricordi personali e pubblici, legati ad una personale esperienza).

La memoria prospettica è l'abilità mnestica utilizzata per il ricordo di eventi che devono essere attuati nel futuro. L'aspetto centrale di questa funzione è che l'individuo non deve ricordare soltanto l'evento in sé, ma anche quando tale evento deve essere messo in pratica. Gli anziani presentano un decremento delle capacità di memoria prospettica in quei compiti in cui il tempo funge da variabile determinate e in quelli in cui sono richieste risorse cognitive notevoli⁴⁵, ma l'uso di ausili esterni come annotazioni o promemoria può alleggerire eventuali difficoltà.

1.2 MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

1.2.1 Evoluzione del concetto di MCI

Il recente concetto di deterioramento cognitivo lieve (MCI, dall'inglese *Mild Cognitive Impairment*) è stato teorizzato per identificare la fase di transizione

tra l'invecchiamento normale e il quadro patologico di demenza (figura 1.1 e tabella 1.1). Si riferisce ad una popolazione di soggetti anziani (età maggiore a 65 anni) che, a fronte di un subclinico deficit cognitivo, non presentano compromissione nella loro funzionalità quotidiana, e che sono potenzialmente a rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer¹²⁷.

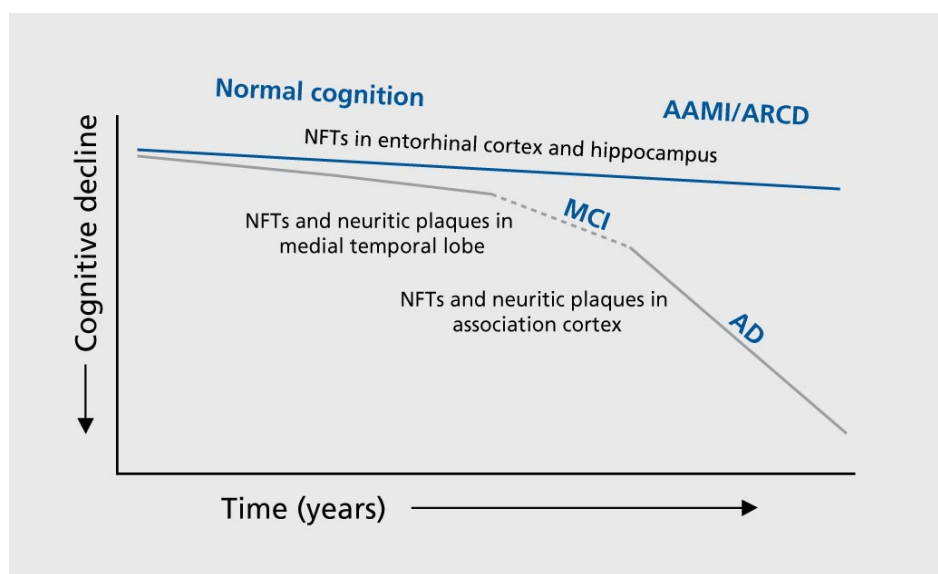


Figura 1.1 – Modello del continuum cognitivo in relazione all'età (Chertkow et al., 2008)

Nel tempo sono state fornite diverse definizioni di questa condizione, riconfigurandola per poter delineare in modo sempre più dettagliato e funzionale una condizione pre-demenza sulla quale intervenire:

- *Smemorattezza Senile Benigna* (Kral, 1962) o *Benign Senescent Forgetfulness* (BSF): situazione stabile caratterizzata da deficit mnesici che non interferiscono sull'autonomia nella vita quotidiana, quali difficoltà nel ricordo di nomi, date o luoghi;

- *Deficit di Memoria associato all'Età* (Crook et al., 1986) o *Age Associated Memory Impairment* (AAMI): deterioramento mnesico dimostrato da una riduzione nei test cognitivi formali;
- *Declino Cognitivo associato all'Età* (Levy, 1994) o *Aging-Associated Cognitive Decline* (AACD): in questa categoria diagnostica rientravano i soggetti con punteggi al di sotto di una deviazione standard ai test neuropsicologici corretti per età e scolarità;
- *Lieve Disordine Cognitivo* o *Mild Cognitive Disorder* (MCD) individuato nel 1993 dall'*International Classification of Disease, 10th-Edition* (ICD-10);
- *Lieve Disordine Neurocognitivo* o *Age-related Cognitive Decline* (ARCD), incluso nel DSM-IV nel 1994.
- *Deficit Cognitivo in assenza di Demenza*, o *Cognitive Impairment, no Dementia* (CIND), introdotto nell'ambito del *Canadian Study of Health and Aging* (Graham et al., 1997): categoria utilizzata per classificare tutti i soggetti con deficit cognitivi che non rientravano nei criteri diagnostici della demenza. Questa categoria include soggetti con deficit causati da patologie psichiatriche e neurologiche.

Invecchiamento normale

Mild Cognitive Impairment

Demenza

Tabella 1.1 - Continuum cognitivo (Petersen, 2004)

Attualmente il termine più condiviso ed utilizzato è quello coniato Petersen et al. nel 1999: *Mild Cognitive Impairment* (MCI), definito come stato precoce di deterioramento cognitivo posto tra i cambiamenti cognitivi tipici di un invecchiamento sano, e quello che può essere considerato uno stato iniziale di demenza, caratterizzato da riferiti disturbi di memoria, deficit nei test cognitivi e quadro cognitivo globale nella norma.

Lo studio di Petersen e colleghi prevedeva la valutazione di soggetti che venivano indirizzati alla *Mayo Clinic* perché il soggetto stesso o un familiare, durante una delle valutazioni mediche esprimevano ansietà riguardo alla funzione cognitiva o perché il medico evidenziava un cambiamento cognitivo del soggetto in esame. Dopo una completa valutazione anamnestica, neuropsicologica, laboratoristica e strumentale, atta all'esclusione dallo studio i pazienti con malattia di Alzheimer anche di lieve gravità, la diagnosi di MCI veniva posta in presenza di un disturbo di memoria senza impatto sulle funzioni delle attività nella vita quotidiana e con conservazione della funzione cognitiva globale, in assenza di demenza, ma con un punteggio, ai test di memoria, inferiore rispetto a soggetti di pari età e scolarità (tabella 1.2). In questa prima definizione, quindi, il concetto di MCI fa riferimento ad un disturbo molto sfumato della memoria, che verrà successivamente definito come MCI di tipo amnesico (*amnesic MCI*), con performance, nelle rimanenti aree cognitive, nella norma. Tuttavia questo iniziale concetto di MCI rivela ben

presto una certa *debolezza* operativa, per quanto riguarda l'applicazione pratica nel contesto clinico della definizione di MCI. Successivamente, infatti, il gruppo di Petersen (2004) è intervenuto diverse volte al fine di ridurre l'ambiguità di alcune definizioni e facilitare l'applicazione dei criteri stessi, apportando modifiche rispetto alla formulazione originaria, sia dei criteri, sia delle classificazioni. Ha prospettato difatti, la possibilità che il MCI si possa manifestare in forme diverse dal caratteristico difetto isolato di memoria, includendo una più vasta tipologia di deficit cognitivi e di sottotipi clinici con differenti possibili eziologie: degenerative, vascolari, psichiatriche.

CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI MCI (Peterson et al., 1999)
1. Disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare.
2. Presenza di un oggettivo disturbo di memoria rilevabile rispetto all'età e scolarità del gruppo di riferimento cui appartiene.
3. Normalità delle restanti funzioni cognitive generali.
4. Autonomia nelle attività del quotidiano.
5. Assenza di demenza.

Tabella 1.2

1.2.2 Classificazione

Si possono definire diversi sottotipi clinici di MCI (Figura 1.2), oltre al già citato MCI amnesico (aMCI), che comporta una compromissione marcata ed esclusiva della memoria; sono stati descritti i seguenti sottotipi:

- *MCI multidominio (md-MCI)*: include i soggetti che presentano deficit in

più domini cognitivi, come per esempio il linguaggio, le funzioni esecutive, le funzioni visuo-spaziali, in presenza o meno di compromissione della memoria.

- *MCI singolo dominio diverso dalla memoria (snm-MCI)*: include soggetti con difficoltà in un solo dominio cognitivo diverso dalla memoria¹²⁶.

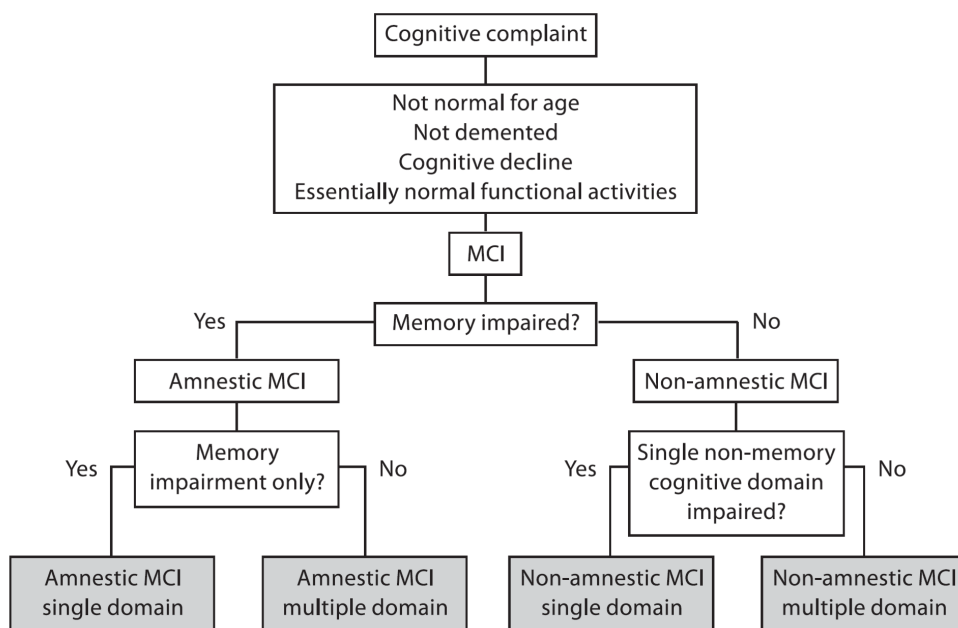


Figura 1.2 - Schema diagnostico in grado di indirizzare verso una specifica forma di MCI (Peterson, 2004)

Le varie forme di MCI sembrerebbero avere un’eziologia differente ed essere prodromiche di differenti tipi di demenza (AD, demenza vascolare, demenza fronto-temporale, demenza a corpi di Lewy, ecc.), in particolare il tipo a-MCI sembra evolvere più frequentemente verso un’AD, mentre gli altri tipi di MCI possono evolvere anche verso le altre forme^{129, 175}, come riportato nella tabella 1.3.

Successivamente al 1999, sono stati delineati altri criteri diagnostici per il *Mild Cognitive Impairment*, che tenessero conto della molteplicità clinica di questo costruito nosografico.

			CAUSE			
			Degenerativa	Vascolare	Psichiatrica	Patologie Mediche
Classificazione clinica	MCI amnesico	Singolo dominio	Demenza di Alzheimer		Depressione	
		Multiplo dominio	Demenza di Alzheimer	Demenza vascolare	Depressione	
	MCI non-amnesico	Singolo dominio	Demenza fronto-temporale			
		Multiplo dominio	Demenza ai Corpi di Lewy	Demenza vascolare		

Tabella 1.3 - Classificazione dei sottotipi clinici di MCI con le rispettive presunte eziologie (Peterson, 2004)

Successivamente ad una consensus conference (Stoccolma, 2003) è stata proposta una revisione dei criteri che allarga la definizione di compromissione cognitiva (tabella 1.4), prevedendone la presenza in qualsiasi area cognitiva (quindi non solo nell'ambito della memoria) e specificando che le funzioni quotidiane devono essere conservate, seppur con un livello di difficoltà nella loro esecuzione maggiore rispetto al precedente^{8,183}.

Durante il simposio di Stoccolma sono inoltre state definite le raccomandazioni riguardo l'aspetto gestionale del MCI¹⁸³, secondo i seguenti livelli:

- informazione alla popolazione sui fattori di rischio di evoluzione a demenza;
- esami clinici di routine, ponendo particolare attenzione alle cause modificabili che potrebbero interferire nelle prestazioni cognitive;
- Esami specialistici: valutazione neuropsicologica, neuroimaging e quando possibile biomarkers e PET.

Disturbo cognitivo definito come la presenza di almeno uno dei seguenti:

- A. riferito direttamente dal soggetto
- B. riferito dal familiare del soggetto
- C. riferito dal medico curante

Presenza di tutte le seguenti caratteristiche:

1. cambiamento dal normale grado di funzionamento declino
2. declino in una qualsiasi area cognitiva
3. mantenimento del funzionamento generale ma possibilmente con maggiore difficoltà nel compiere le attività quotidiane
4. assenza di demenza

Tabella 1.4 - Criteri diagnostici rivisitati per la definizione di MCI (Artero et al., 2006)

1.2.3 Epidemiologia, incidenza e conversione a demenza

La prevalenza e l'incidenza di MCI amnesico nella popolazione in età superiore ai 65 anni varia a seconda dei criteri utilizzati e dalla loro combinazione dall'1,1 al 9,9%⁶². La prevalenza in pazienti ultranovantenni con MCI spazia, nei vari studi, dal 3% al 32%^{25, 28, 130}.

Molti autori concordano nell'affermare che l'adozione di differenti criteri

metodologici nell'identificare i soggetti affetti da declino cognitivo non associato a demenza influisca sulla stima dell'incidenza della patologia. Nonostante non ci sia consenso per quanto riguarda questi dati epidemiologici di prevalenza ed incidenza, gli studi condotti, considerati complessivamente, dimostrano che un soggetto affetto da MCI presenta un aumentato rischio di evolvere a demenza più di un soggetto normale di pari età¹²⁵.

Il Mild Cognitive Impairment rappresenta quindi una sindrome ad alto rischio di conversione a demenza, ed in particolare alla demenza tipo Alzheimer.

La stima del tasso di conversione in demenza varia notevolmente tra studio e studio; si passa infatti dal 4% al 40% per quanto riguarda il tasso di conversione annuo^{90, 127, 169}, fino al 20-50% in 2-3 anni³.

Queste differenze sono dovute prevalentemente alle diversità concernenti il contesto di rilevazione, all'età della popolazione e ai criteri clinici utilizzati.

I pazienti che si rivolgono a centri specializzati come le *memory clinic*, (centri U.V.A in Italia), sono diversi dalla popolazione generale in quanto essi esperiscono un disturbo di memoria tale da condurli a rivolgersi ad un medico.

In questi centri la diagnosi viene formulata sulla base di un'attenta ed approfondita valutazione clinica, neuropsicologica e strumentale. In questi setting specifici di ricerca, la percentuale di soggetti con MCI che progrediscono a demenza è variabile e spesso maggiore rispetto a quella mostrata dagli studi epidemiologici.

1.3 LE DEMENZE

1.3.1 Definizione e classificazione

Il termine demenza indica una sindrome clinica, non necessariamente senile, caratterizzata da deficit a carico non solo della memoria, ma anche di altri aspetti cognitivi come orientamento, linguaggio, attenzione, etc. Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, le funzioni vegetative, etc. La compromissione deve essere di gravità tale da condizionare negativamente il benessere bio-psico-sociale della persona e di assumere un carattere ingravescente continuo o secondo gradi distinti¹⁷⁰.

Quando si parla di demenza, questa condizione è abitualmente ricondotta alla malattia di Alzheimer (AD), ossia con la forma neurodegenerativa che con maggior frequenza determina una perdita progressiva delle funzioni cognitive. In realtà ne esistono diverse forme, ed il deficit delle funzioni cognitive è differente in relazione all'entità nosologica, in termini di modalità di presentazione, di combinazione dei deficit stessi, nonché al grado di compromissione e al tipo di evolutività degli stessi.

Esistono ad oggi diverse classificazioni delle demenze, in base all'età di esordio che può essere senile o presenile (oltre o prima dei 60 anni), in base alla sede delle lesioni (corticali o subcorticali) alla prognosi (degenerativa irreversibile e non degenerativa reversibile) e alla eziologia (idiopatiche o ad eziologia nota) che viene ormai presa come classificazione di riferimento.

Nelle forme corticali predominano i disturbi della memoria, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali, del comportamento e della personalità con una scarsa compromissione motoria.

Nelle demenze sottocorticali prevalgono, invece, le disfunzioni esecutive e i

disturbi del movimento unitamente al rallentamento del processo cognitivo e alla difficoltà nella stazione eretta con frequenti cadute.

Le demenze idiopatiche o primarie sono quelle di causa non nota, sono degenerative, irreversibili e a loro volta sono suddivise in demenza di tipo Alzheimer e demenze degenerative non Alzheimer; quelle ad eziologia nota o secondarie sono conseguenza di altre malattie, sono in gran parte reversibili e vengono a loro volta suddivise, a seconda del tipo di processo eziopatogenetico che ne è alla base in: vascolari, meccaniche-strutturali, idrostatiche, trasmissibili, infiammatorie, paraneoplastiche, tossiche, nutrizionali e carenziali, disendocrine e dismetaboliche e psichiatriche.

Malattia di Alzheimer, demenze fronto-temporali (Malattia di Pick), demenze con corpi di Lewy e Degenerazione Cortico-Basale sono demenze corticali; Parkinson, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Corea di Huntington e demenze vascolari Malattia di Wilson sono demenze sottocorticali di sostanza grigia mentre sclerosi multipla, traumi cranici, encefalopatie, idrocefalo normoteso sono disturbi sottocorticali relativi alla sostanza bianca. La demenza vascolare può essere sia corticale che subcorticale.

Tutte le demenze secondarie eccetto le demenze vascolari e le demenze da prioni, si possono considerare potenzialmente reversibili, purché si possa individuare la causa e vi sia la possibilità di trattarla prima che si vengano a determinare dei danni consistenti e irreversibili del sistema nervoso centrale.

Indipendentemente dalla classificazione esistono oltre 100 cause di demenza, tra cui la malattia di Alzheimer (AD) e la demenza vascolare (VaD), rappresentano le due principali forme di demenza, giustificando la prima oltre il

50% e la seconda circa il 20% di tutte le cause, mentre il 10% è costituito da casi di demenza-mista con sovrapposizione delle due patologie.

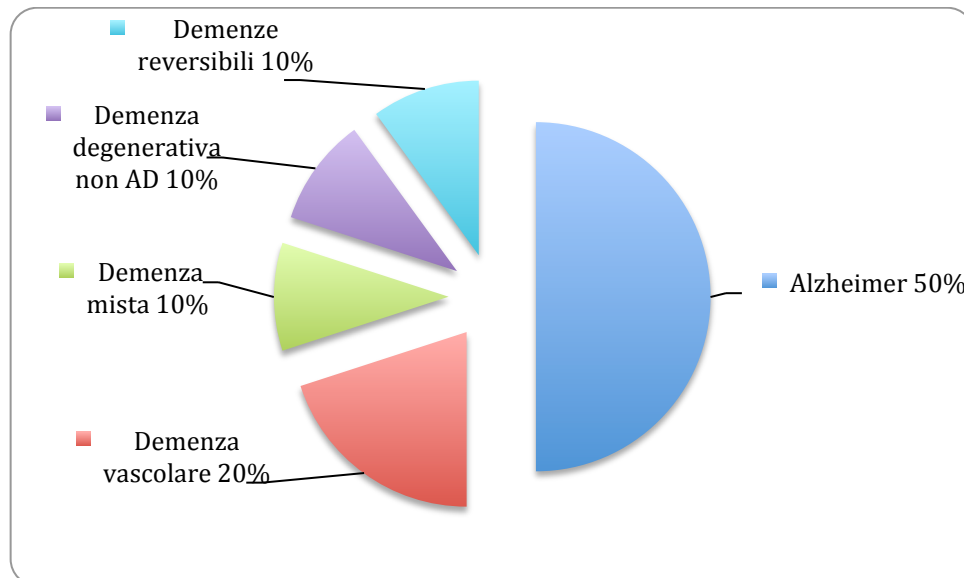


Figura 1.3 – Distribuzione dei vari tipi di demenza

Un altro 10% riunisce il gruppo delle demenze degenerative irreversibili come la malattia di Pick, la demenza a corpi di Lewy, il Parkinson, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Degenerazione Cortico-Basale, la Corea di Huntington e le demenze da prioni. Il restante 10% è invece correlato alle demenze potenzialmente curabili e reversibili (meccaniche-strutturali, idrostatiche, trasmissibili, infiammatorie, paraneoplastiche, tossiche, nutrizionali e carenziali, disendocrine e dismetaboliche e psichiatriche), figura 1.3.

Capitolo 2

I FATTORI DI RISCHIO

2.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Si definiscono fattori di rischio le condizioni e le caratteristiche dello stile di vita la cui presenza favorisce, ma non determina, con meccanismo causa-effetto, la comparsa di una malattia.

La loro correzione o rimozione consente di prevenire l'insorgere della malattia prima che questa si manifesti.

E' possibile differenziare i fattori in due categorie: fattori di rischio certi (per i quali è stata provata l'associazione con la malattia), e fattori di rischio possibili (per i quali invece esiste una forte ma non costante associazione con la malattia) e risultano essere anche quelli modificabili dallo stile di vita (tabella 2.1)

2.2 FATTORI GENETICI

La malattia di Alzheimer nel 90% e più dei casi non ha origine genetica, anche se può esserci una certa predisposizione per cui in famiglie in cui ci sono casi di AD relativamente precoci è più probabile che altri membri della famiglia

sviluppano la malattia. Avvalorano questa ipotesi studi epidemiologici secondo cui le donne risultano essere più esposte all'Alzheimer e studi condotti sui gemelli, che evidenziano quanto sia più frequente che gemelli monozigoti siano colpiti entrambi dalla malattia rispetto ai gemelli dizigoti, nei quali il patrimonio genetico non è identico.

FATTORI DI RISCHIO	
CERTI	Età avanzata: è il fattore più importante dal momento che la probabilità di contrarre la malattia aumenta con l'aumentare dell'età.
	Familiarità: la malattia di Alzheimer non è ereditaria ma per un individuo con un parente stretto malato il rischio di manifestare la malattia è più alto.
POSSIBILI	Trauma cranico: è possibile che a un trauma cranico di una certa entità accompagnato da perdita di coscienza faccia seguito la comparsa della malattia.
	Sindrome di down: entro i 40 anni di età le persone affette da sindrome di down sviluppano le alterazioni neuropatologiche tipiche della malattia di Alzheimer
	Fattori genetici: la presenza della proteina ApoE4 sul cromosoma 19 rende più probabile il verificarsi della malattia
	Depressione: aumenta il rischio di malattia di circa 3 volte, anche se la depressione si è verificata 10 anni prima dell'esordio
	Sesso: il numero delle donne affette da malattia di Alzheimer è superiore a quello degli uomini
	Fattori di rischio vascolare: la presenza di una malattia cerebrovascolare intensifica la presenza e la gravità dei sintomi della malattia di Alzheimer
	Dieta: un'elevata assunzione con la dieta di vitamina C e vitamina E può ridurre il rischio di manifestare la malattia
	Livello di istruzione e attività intellettuale: un più alto livello di istruzione potrebbe ritardare l'esordio della malattia grazie al fatto che le funzioni dei neuroni persi potrebbero essere sostituite da altri.

Tabella 2.1

Si può dunque fare un'importante distinzione fra le forme di Alzheimer sporadiche e quelle familiari.

Le forme sporadiche sono la maggioranza (circa il 90%) e sono quelle in cui la malattia colpisce un solo membro di una famiglia, oltre o prima dei 65 anni (esordio tardivo o precoce, detto anche senile o presenile).

Nelle forme familiari (il restante 10% dei casi) più persone sono invece colpite nella stessa famiglia⁵⁸.

Tutte le mutazioni genetiche che causano AD familiare sono associate ad un aumento selettivo del peptide A β 42 o del livello generale di beta-amiloide.

Il primo gene identificato come responsabile dell'esordio precoce (35-50 anni) è sito sul cromosoma 21 e codifica per la proteina precursore della beta-amiloide (beta-APP) aumentando la produzione di beta-amiloide totale e delle sue forme in particolar modo di quella tossica. La mutazione di questo gene è responsabile di non più del 5% dei casi di AD.

Le preseniline sono proteine che hanno la funzione di tagliare la proteina amiloide, per questo un'ipotesi è che il loro alterato funzionamento potrebbe portarne l'accumulo⁶⁹.

In particolare oltre 150 diverse mutazioni di questo gene sono state finora identificate in pazienti con forme familiari ad esordio precoce.

Queste mutazioni rappresentano la causa più comune (70%) di origine genetica della malattia di Alzheimer familiare ad esordio precoce (28-60 anni).

Dati recenti dimostrano che le preseniline sono in grado di aumentare l'attività

proteasica della gamma-secretasi e quindi di beta-amiloide e secondo alcuni autori sarebbero esse stesse delle gamma-secretasi^{67,69}.

Più rare sono le mutazioni del gene della presenilina 2 (PSEN2) localizzato nel cromosoma 1, correlato alla forma AD4.

Fino ad oggi solo 10 mutazioni della presenilina 2 sono state identificate in pazienti appartenenti a famiglie americane originarie dell'Europa dell'est ed in una famiglia italiana del nord-est. In queste famiglie l'età di esordio può essere precoce (30 anni) ma anche molto tardiva (oltre 80).

Tali modifiche da una parte accelererebbero l'apoptosi delle cellule cerebrali, cioè la loro "morte programmata", rendendole più sensibili all'attacco della beta amiloide, dall'altra, provocherebbero una maggiore produzione della proteina stessa come risposta allo stress.

Studi recenti hanno evidenziato che sia per le forme familiari che per quelle sporadiche, vi è un altro gene correlato con la malattia, una variante polimorfica del gene che codifica per la Apolipoproteina E localizzato a livello del cromosoma 19 (denominata ApoE-e4) presente nel 15% della popolazione sana ma nel 50% della popolazione affetta da Alzheimer.

L'apolipoproteina E (ApoE), proteina plasmatica, coinvolta nel trasporto del colesterolo e sulla distribuzione nei processi di riparazione delle membrane neuronali. Esistono tre forme di apolipoproteina E: ApoE2, ApoE3, ApoE4, codificate da tre diversi alleli (E2, E3, E4). Anche se l'ApoE aumenta notevolmente la degradazione della proteina beta amiloide, la capacità di svolgere questa degradazione varia in maniera sostanziale fra le diverse isoforme della ApoE, così mentre le isoforme ApoE2 e ApoE3 avrebbero un

effetto protettivo nei confronti della malattia, l'isoforma ApoE4 mostra un deficit nella capacità di sostenere tale processo.

Diversi studi²⁹ hanno mostrato che l'allele 4 (E4) è più frequente nelle persone affette da Alzheimer rispetto a quelle sane; avere un allele E4 aumenta il rischio per AD di 2,5 volte, mentre averne due E4 aumenta il rischio di 20 volte di sviluppare la malattia di Alzheimer, ed il 20% dei portatori avrà la malattia all'età di 90 anni⁷¹.

L'apolipoproteina E4 aumenta il rischio di progressione, ma a differenza delle mutazioni della presenilina e della proteina precursore dell'amiloide (APP) sul cromosoma 21, la maggior parte dei casi associata con questo allele sviluppa la malattia dopo i 60 anni di età.

La genotipizzazione dell'ApoE, tuttavia, fornisce un dato solamente indicativo, cioè di predisposizione e che non basta da solo a stabilire la diagnosi: infatti, quasi la metà delle persone affette da AD non possiede questo allele, che d'altra parte può essere presente anche in una discreta percentuale di persone sane.

2.3 FATTORI NON GENETICI

2.3.1 Età

L'età è il fattore di rischio più significativo per le demenze, compresa quella di Alzheimer (WHO); sebbene sia possibile sviluppare una demenza precoce, il rischio aumenta con l'età. In particolare, dopo i 65 anni il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer raddoppia ogni 5 anni²⁶.

La forte associazione della demenza con l'aumentare dell'età può essere, almeno in parte, spiegata dal tempo di esposizione ai fattori di rischio accumulata durante l'arco della vita.

2.3.2 Fattori sociali ed economici

Contesto socio-economico durante l'infanzia: un solo studio ecologico¹⁰⁹ suggerisce una lieve associazione tra situazioni svantaggiate durante l'infanzia e AD, ma un successivo e più ampio studio di coorte¹⁸⁶ non ha confermato questa relazione.

Istruzione, livello intellettuale e professione: l'ipotesi che un basso livello d'istruzione ed il rischio di AD siano correlati è fortemente supportata. Una revisione sistematica³⁰, che include nove studi di coorte longitudinali, ha evidenziato che un lungo periodo di scolarizzazione può tradursi in un fattore protettivo per l'AD. La stima del rischio relativo è 1.59 (95% CI 1.35 to 1.86). Non è ancora chiaro se una maggiore istruzione previene l'AD, se ne ritardi l'insorgenza, o semplicemente se ritarda il rilevamento del declino cognitivo.

Il modello più accreditato che spiega questa associazione¹⁸ ipotizza un effetto positivo dell'istruzione sulla riserva cognitiva disponibile per sopportare il peso della patologia neurodegenerativa. In persone con un'alta riserva cognitiva, è necessario un numero maggiore di lesioni cerebrali per diagnosticare clinicamente una demenza. Un altro meccanismo che è stato proposto per spiegare l'associazione tra livello di istruzione e rischio di demenza, è che l'istruzione sia proporzionale al livello intellettuale. Ad esempio, in uno studio di

coorte scozzese¹⁷⁹ è stato dimostrato che il QI ottenuto all'età di 11 anni è un fattore di rischio predittivo per la demenza nella terza età.

La realizzazione professionale è strettamente legata sia all'istruzione che al livello intellettuale rilevato nell'età evolutiva, suggerendo che potrebbe essere difficile stabilire se l'occupazione nel periodo di mezza età influenzi l'incidenza di AD nel corso della vita, indipendentemente sia dal livello di istruzione che dal QI riscontrato nell'infanzia⁷⁹. Anche il tipo di professione potrebbe influenzare l'incidenza di AD, teoricamente la complessità del lavoro potrebbe essere un fattore protettivo¹⁵⁸. Inoltre, l'esposizione ad agenti neurotossici sul luogo di lavoro, come ad esempio i solventi organici, può essere associato con l'AD⁹⁶. Tuttavia, ad oggi, la maggior parte degli studi non supportano un'associazione tra il livello professionale ed il rischio di AD che sia indipendente dall'influenza del livello di istruzione.

Attività ricreative: le attività ricreative possono essere definite come l'impiego di tempo libero per attività che esulano dalla routine quotidiana, e fanno parte del grande gruppo di fattori protettivi per la demenza che sono teoricamente modificabili. Le componenti principali delle attività ricreative sono classificabili in tre tipi: con componente cognitiva, sociale e fisica.

Una recente revisione sistematica¹⁷⁸ di studi di popolazione ha messo in luce il ruolo protettivo di questi componenti dello stile di vita sul rischio di sviluppare decadimento cognitivo e demenza. In particolare, l'attività fisica è la componente di un sano stile di vita che è maggiormente indicato come fattore protettivo contro la demenza¹⁵⁹. Uno studio osservazionale¹⁴⁰ indica che una

regolare attività fisica può ridurre il rischio o ritardare l'insorgenza di demenza e AD, soprattutto tra individui geneticamente predisposti .

Una meta-analisi¹⁵⁹ di studi prospettici ha suggerito un significativo ruolo protettivo di tutti i livelli di attività fisica contro il rischio di declino cognitivo nei soggetti non-dementi. Infine, due studi clinici randomizzati di 6 mesi^{12 114} comprendente soggetti con MCI, hanno dimostrato che l'esercizio fisico ha effetti positivi sulla cognizione, senza fornire risultati sul rischio di progressione verso la demenza.

Un punto da considerare quando si interpretano questi risultati è che l'attività fisica può essere un indicatore di uno stile di vita sano in tutti i suoi aspetti, e che anche gli altri fattori che ne fanno parte possono concorrere a preservare le funzioni cognitive.

Uno studio¹⁵¹ ha affrontato questo punto esaminando la combinazione di esercizio fisico con una dieta mediterranea sul rischio di AD. Rispetto ai soggetti che non praticavano attività fisica e che non aderivano alla dieta mediterranea, i soggetti che utilizzavano la dieta e che praticavano attività fisica avevano un minor rischio di AD (HR 0,65 , 95 % CI 0,44-0,96).

Studi osservazionali^{1 184} indicano che anche un maggiore coinvolgimento cognitivo è associato ad un ridotto rischio di AD .

Uno studio¹⁸⁵ che ha considerato sia la partecipazione passata che presente in attività cognitive, ha dimostrato che le attività presenti spiegano l'associazione protettiva. Inoltre, come quella cognitiva, sia l'attività fisica che quella sociale possono essere correlate, in questo studio sono stati utilizzati livelli di attività fisica e sociale come covariate, ed ha dimostrato che il ruolo protettivo

dell'attività cognitiva è indipendente dai livelli di impegno sociale e fisico. La difficoltà principale nell'identificare il ruolo della componente sociale dello stile di vita sull'incidenza di AD è che l'esposizione, il sostegno e la rete sociale erano stati definiti in modo troppo eterogeneo sia all'interno che tra gli studi, comprese le rilevazioni oggettive, come lo stato civile, la situazione di vita, il numero di persone coinvolte nella rete sociale, nonché le misure soggettive, quali il senso di solitudine. Ci sono prove preliminari che un certo grado di solitudine¹⁸⁷ e l'essere single e non convivente con un partner, in tarda età^{61 70} sono fattori di rischio per l'AD. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire la relazione tra vita sociale e AD .

Uso di tabacco: una meta-analisi di 19 studi prospettici⁵ dimostra che rispetto alle persone che non hanno mai fumato, i fumatori hanno un maggior rischio di AD (RR 1.79 , 95% CI 1,43-2,23). Gli ex fumatori, invece, non sembrano avere un maggior rischio di AD. Gli autori della revisione hanno notato che non vi erano dati sufficienti per valutare la durata del periodo in cui avevano fumato sia gli attuali fumatori che gli ex fumatori, e la durata di astinenza dal fumo degli ex fumatori. Non vi è quindi ancora una risposta alla domanda circa la quantità di tempo che impiega un ex fumatore per tornare al livello di rischio di un non fumatore.

Il fumo può essere un indicatore per uno stile di vita non salubre, che include lo svolgere poca attività fisica, l'assunzione di alcool in quantità nociva o una nutrizione non sana. Sebbene molti studi fossero aggiustati per i fattori della salute che possono influenzare l'associazione osservata, gli autori della meta -

analisi hanno notato che gli studi non erano congruenti nella scelta delle covariate.

Il fumo può influenzare il rischio di AD tramite il suo effetto su altre condizioni mediche e può interagire con altri fattori di rischio vascolare con una modalità sinergica o additiva⁹⁹.

2.3.3 Fattori medici

Trauma cranico: un revisione sistematica⁵⁷ ha esaminato l'associazione tra lesioni cerebrali traumatiche e lo sviluppo di AD in studi caso-controllo. Gli autori hanno concluso che il trauma cranico, anche in età adulta, potrebbe aumentare il rischio di AD negli anni successivi (OR 1,58, IC 95% 1,21-2,06). L'associazione è stata dimostrata solo per i maschi.

Depressione: la depressione è un fattore di fondamentale importanza per coloro che lavorano con gli anziani, e soprattutto coloro che lavorano nel campo delle demenze. È fuori discussione che depressione e cognizione siano collegati negli anziani, ma non è ancora chiara la natura della loro relazione.

La depressione è stata associata al declino cognitivo¹⁹¹, ma è anche un sintomo comportamentale dell'AD⁴⁷. Pertanto, la comprensione del rapporto tra depressione e AD è complicata dalla possibilità che la depressione possa essere sia un sintomo prodromico di AD, che un fattore di rischio per la malattia. Una migliore comprensione della relazione tra AD e depressione quindi potrebbe avere importanti implicazioni cliniche e di ricerca.

Una revisione sistematica¹²⁴ ha esaminato l'associazione tra depressione e incidenza della malattia di Alzheimer in 11 studi di coorte e 9 studi caso-

controllo. Gli autori hanno evidenziato che c'è un'associazione sufficientemente significativa tra le due condizioni, anche se hanno trovato una variabilità elevata in tutti gli studi rispetto alla modalità di valutazione della depressione, che variava dalla narrazione del paziente al ricovero. In quattro studi che hanno utilizzato criteri più rigorosi per la diagnosi di depressione e AD, l'OR era 2.23 (95% CI 1,71 a 3,09) .

L'associazione tra AD e depressione può avere diverse interpretazioni. Entrambe le condizioni possono condividere i fattori di rischio vascolari¹³⁴. Inoltre, i processi infiammatori possono essere alla base sia della depressione che dell'AD¹³. Infine sono stati studiati i possibili legami genetici tra i due disturbi, ma non hanno portato a risultati significativi⁹⁴.

Fattori di rischio vascolare: sebbene l'AD e la demenza vascolare sono state tradizionalmente considerate disturbi distinti, è ormai generalmente accettato che le due condizioni raramente si manifestano isolate. Inoltre, la presenza e la gravità della patologia cerebrovascolare sembra aumentare il rischio e la progressione della patologia di Alzheimer ad ogni suo livello⁹¹. Sembra così probabile che la modifica del rischio vascolare possa influenzare il rischio di AD.

Ci sono prove convincenti, provenienti da due revisioni sistematiche^{22 98} e una meta-analisi⁹⁸, che indicano un'associazione tra diabete mellito e incidenza della malattia di Alzheimer. Nel complesso l'incidenza di AD è aumentata del 50-100% rispetto a persone senza diabete²².

Sia i meccanismi neurodegenerativi che quelli neurovascolari possono essere alla base di questa associazione. Alterazioni nei livelli di insulina e

dell'omeostasi del glucosio potrebbero influenzare il metabolismo amiloide e la fosforilazione della proteina tau⁴¹.

La resistenza all'insulina è presente nella maggior parte dei pazienti diabetici, ed è associata a iperinsulinemia compensatoria. L'insulina sembra stimolare le secrezioni di β -amiloide e inibisce la sua degradazione extracellulare in competizione con gli enzimi insulino-degradanti. Un altro meccanismo è un aumento dello stress ossidativo secondario all'iperglicemia. Inoltre, l'esposizione cronica ad iperglicemia nel diabete, potrebbe portare a cambiamenti neurovascolari provocando una significativa ischemia del cervello²². Considerati contemporaneamente, questi meccanismi suggeriscono che i farmaci utilizzati per migliorare l'iperglicemia possono anche avere effetti benefici nei pazienti diabetici con AD. È stato effettuato qualche studio (per una rassegna vedi Moreira RO et al 2013), ma i risultati sono ancora preliminari e non significativi. È necessario un maggior numero di studi clinici per chiarire se i farmaci antidiabetici abbiano un ruolo nella prevenzione primaria e secondaria dell'AD in pazienti diabetici.

Un altro fattore di rischio vascolare è rappresentato dalla sindrome metabolica: la definizione più comunemente accettata di sindrome metabolica⁷⁸ richiede che almeno tre delle seguenti condizioni siano presenti:

- 1) elevato glucosio a digiuno (uguale o maggiore di 110 mg/dL) o assunzione di farmaci anti-diabetici;
- 2) elevata circonferenza della vita (uomini: pari o superiore a 102 centimetri; donne: pari o superiore a 88 cm);
- 3) trigliceridi elevati (pari o superiore a 150 mg/dl);

4) Riduzione del colesterolo HDL, il colesterolo "buono" (uomini: meno di 40 mg/d; donne: meno di 50 mg/dL);

5) pressione sanguigna elevata (pari o superiore a 130/85 mmHg).

Nell'Honolulu-Asia Aging Study⁷⁸ la sindrome metabolica non è stata associata ad un aumento del rischio di AD.

Muller et al.¹¹³, utilizzando una diversa definizione della sindrome metabolica, sono giunti alla stessa conclusione.

Molti studi di comunità^{92 99 131} si sono concentrati sul ruolo dell'ipertensione come fattore di rischio per l'AD, ma solo due di essi^{86 92} hanno trovato un'associazione tra ipertensione e AD. Lo studio di coorte FINMONICA⁸⁶ indica che l'alta pressione sanguigna sistolica nella mezza età raddoppia all'incirca il rischio di AD nella terza età. Nell'Honolulu Heart Program (HAAS)⁹² l'alta pressione sanguigna diastolica è associata ad un aumento di 4 volte del rischio di AD. Sia il gruppo HAAS che la coorte FINMONICA si distinguono per un lungo follow-up: 27 e 21 anni rispettivamente. E' possibile che le coorti formate in tarda età^{100 131} avessero un bias nella selezione, dovuto al fatto che, se l'ipertensione predispone all'AD ed alla morte, quei soggetti con ipertensione avrebbero dovuto essere deceduti prima della formazione della coorte.

È interessante notare che, in un recente studio condotto da Li e collaboratori⁹⁷ l'ipertensione è associata ad una più veloce progressione ad AD in una coorte di soggetti MCI, mentre il trattamento antiipertensivo riduce il rischio di progressione di AD.

La pressione alta è stata collegata alle lesioni della sostanza bianca (WML), del cervello¹⁵⁷. Le WML possono abbassare la soglia a cui l'AD produce sintomi

cl clinicamente rilevanti. Le WML possono anche interagire con i cambiamenti patologici relativi all'AD, e quindi accelerare la sua manifestazione clinica¹⁹³.

Diversi studi clinici hanno messo in relazione gli effetti dei farmaci antiipertensivi e la prevenzione della demenza (per una rassegna vedi Valenzuela M et al., 2012), ma sono disponibili solo pochi dati sull'AD .

Lo studio Syst-EUR⁵⁹ è l'unico trial clinico che fornisce prove circa l'effetto preventivo sull'AD dei farmaci calcio-antagonisti .

Infine, secondo l'ipotesi ipoperfusiva, una pressione sanguigna molto bassa, piuttosto che l'ipertensione, è associata al rischio di AD in persone molto anziane¹⁴⁵. Questa inversione nell'associazione non è un'eccezione nella letteratura relativa alle demenze, visto che il rapporto tra i diversi fattori di rischio vascolare e la demenza può essere dipendente dall'età.

Il cervello è l'organo più ricco di colesterolo. Il colesterolo del cervello, che è quasi interamente prodotto in situ, svolge un ruolo nella produzione di β -amiloide e quindi nel processo che porta all'AD⁴³. Infatti, l'allele $\epsilon 4$ del gene APOE è un importante fattore di rischio genetico per l'AD (per dettagli vedi paragrafo 2.2) .

Sulla base di una revisione sistematica⁴ l'ipercolesterolemia nella mezza età è associata ad un aumento dell'incidenza dell'AD nella tarda età. Al contrario, il livello di colesterolo nella terza età non è associato ad una maggior incidenza della malattia di Alzheimer. Gli studi inclusi nella revisione sistematica sono stati considerati troppo eterogenei per poter essere ricondotti ad una singola analisi.

È interessante notare che il tasso di conversione ad AD è risultato maggiore in soggetti con MCI con ipercolesterolemia rispetto a quelli senza⁹⁷.

Anche se alcuni studi osservazionali suggeriscono che i farmaci ipolipidemizzanti (in particolare le statine) possono ridurre il rischio di AD, una meta-analisi di questi studi ha concluso che le statine non rappresentano un fattore protettivo per la demenza¹⁹². Inoltre, due trial clinici^{112 155} non sono riusciti a dimostrare l'effetto protettivo delle statine sull'incidenza della demenza in una popolazione di anziani ad alto rischio cardiovascolare.

Un ulteriore fattore di rischio vascolare è l'iperomocisteinemia: i livelli di omocisteina dipendono dai folati e dal livello di vitamina B e aumentano con l'età, l'insufficienza renale, l'assunzione di caffè, l'abuso di alcol e l'uso di tabacco. Alti livelli di omocisteina sono associati ad un aumento del rischio di AD, come riportato in alcuni studi di coorte^{24 143 154}, ma non in un altro studio¹⁰¹.

Visto lo stretto rapporto tra i fattori di rischio vascolari e l'AD, e la frequenza della loro coesistenza, è stato ipotizzato un effetto additivo o sinergico di molteplici fattori di rischio vascolare sul rischio di AD. Il concetto di carico vascolare si riferisce agli effetti della somma di più fattori di rischio vascolari, malattie vascolari e lesioni vascolari nel cervello dell'anziano¹²¹. È stato dimostrato³⁶ che il carico vascolare accelera la progressione da MCI verso AD. In particolare, lo studio supporta l'importanza delle lesioni della materia bianca e dell'ipertensione come predittori della progressione ad AD.

Sono stati sviluppati punteggi di rischio vascolari per quantificare il rischio di demenza associata all'insieme di molteplici fattori vascolari, ma l'uso di tali

punteggi nella pratica clinica è ancora limitato a causa dello scarso valore predittivo^{14 87}.

L'ipotesi vascolare si basa sul concetto che le lesioni cerebrovascolari possono interagire con lesioni neurodegenerative e produrre la sindrome demenziale in individui che non avrebbero sufficienti danni neurodegenerativi per manifestare clinicamente una demenza¹²¹. Altre ipotesi suggeriscono un ruolo diretto dei fattori vascolari nella neurodegenerazione¹³⁸.

Sono necessari ulteriori studi per determinare se la progressione verso AD può essere rallentata attraverso il trattamento dei fattori di rischio vascolare.

2.3.4 Dieta e fattori nutrizionali

Il cibo che mangiamo è formato da diversi componenti e ogni pasto comprende combinazioni complesse di sostanze nutritive: questo rende difficile individuare quale sia l'impatto dei singoli fattori che compongono la dieta sul rischio di AD.

Assunzione di vitamine: due studi^{143 178} dimostrano che bassi livelli di folati sono associati ad un aumento del rischio di AD, non è stata invece riscontrata alcuna associazione tra la vitamina B12 ed il rischio di AD.

Alcuni studi riportano una associazione tra AD ed un'alta assunzione vitamina C^{46 111} ed E^{93 111}, relazione non confermata da altri studi^{53 65}. Questi dati fanno sorgere dei dubbi circa la relazione tra l'assunzione di vitamine e il rischio di AD, portando alla conclusione che non ci sono prove a sostegno del ruolo preventivo delle vitamine.

Stress ossidativo: teoricamente potrebbe essere un meccanismo biologico che collega l'apporto di vitamine antiossidanti e la riduzione del rischio di AD.

I cervelli con AD presentano costantemente lesioni nei meccanismi antiossidanti¹⁰³. Lo stress ossidativo, definito come uno squilibrio tra la generazione di specie reattive dell'ossigeno e del nitrogeno (ROS e RNS) che si verifica durante le fisiologiche attività metaboliche cellulari ed i meccanismi di difesa antiossidanti dell'organismo, è ritenuto essere coinvolto nella patogenesi di diverse malattie neurologiche, sia neurodegenerative, che demielinizzanti, che cerebrovascolari.

L'alta instabilità delle specie reattive dell'ossigeno è dovuta al normale processo metabolico. In alcune circostanze la loro produzione può eccedere l'abilità antiossidante nel distruggerle, e si genera lo stress ossidativo.

Aumentare l'efficienza del sistema antiossidativo attraverso l'assunzione di vitamine può aiutare a mantenere basso il livello di radicali liberi.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo delle vitamine nella prevenzione di AD.

Assunzione di grassi: una recente revisione sistematica di sette studi prospettici⁶⁰ ha condotto alla conclusione che non ci sono dati a sostegno del ruolo degli acidi grassi a catena lunga omega 3 nella prevenzione della demenza.

Assunzione di alcol: l'abuso di alcol è notoriamente un fattore di rischio per la demenza¹⁴⁷, ma una recente revisione sistematica⁶ ha indicato una relazione tra l'assunzione di una quantità moderata di alcol ed una diminuzione del rischio di AD. Il meccanismo attraverso cui l'assunzione di alcol può essere un fattore protettivo per l'AD non è al momento noto. Potrebbe dipendere da una riduzione dei rischi vascolari¹⁴⁶. Un'altra ipotesi è che il consumo di vino può

esercitare un'azione protettiva attraverso gli effetti antiossidanti dei polifenoli presenti in alta percentuale nel vino rosso⁷⁴.

Dieta mediterranea: la dieta mediterranea è caratterizzata da un alto consumo di legumi, cereali, frutta, verdura e pesce; contempla inoltre un alto consumo di acidi grassi non saturi (ad es. olio di oliva), ed un basso consumo di acidi grassi saturi. In questo tipo di dieta L'assunzione di latticini (ad esempio formaggio e yogurt) è basso o moderato, e il consumo di carne e pollame è limitato. La dieta mediterranea è caratterizzata da un moderato, ma regolare, consumo di alcol, principalmente vino, generalmente consumato durante i pasti.

Si è visto che un regime alimentare di questo tipo in soggetti sani è associato ad un basso rischio di AD^{52 149}.

Inoltre, una maggiore aderenza a questo tipo di dieta è correlata ad un minor rischio di progressione ad AD, anche in quelle persone a rischio, come ad esempio nell'MCI¹⁵¹.

La dieta mediterranea comprende molti fattori che possono influire positivamente sulla diminuzione del rischio di AD¹⁵⁰. Olio di oliva⁵⁵, vino, frutta, verdure, vitamine C, E, B12 e folati^{167 168} contengono antiossidanti, e possono influire sullo stress ossidativo. Aumentare l'apporto di antiossidanti dovrebbe teoricamente contrastare le lesioni cerebrali causate dalle specie reattive all'ossigeno e questo potrebbe, almeno parzialmente, fornire una spiegazione all'associazione osservata ad un minor rischio di AD.

Una spiegazione alternativa potrebbe far riferimento alla diminuzione dei processi infiammatori. Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è stata

associata a bassi livelli di proteina C-reattiva^{34 48}, un marker delle infiammazioni rilevato nel cervello con malattia di Alzheimer.

Il ruolo protettivo della dieta mediterranea nei confronti dell'AD può anche essere ricondotto ai suoi effetti sul sistema vascolare. Si è costatato che questo stile alimentare è associato a minore incidenza di patologie vascolari, quali la sindrome metabolica⁴⁸, l'ipertensione¹³³, la dislipidemia^{34 156} e le malattie cardiovascolari^{156 171}, che sono noti fattori di rischio per l'AD.

Apporto calorico: Luchsinger et al.¹⁰⁰ riporta che un maggior apporto calorico è associate ad un più alto rischio di malattia di Alzheimer, ma l'hazard ratio è <2, il che può suggerire che le variabili intervenienti potrebbero spiegarne l'associazione. Inoltre, questo risultato non concorda con altri studi (vedi sotto) che mostrano che la perdita di peso può precedere l'esordio dell'AD.

In sintesi, è evidente che dieta e nutrizione influenzano gli organismi viventi, e questi effetti verosimilmente includono la suscettibilità alla malattia. È però improbabile che una singola sostanza nutritiva, o un gruppo alimentare, ne siano la causa. E' anche improbabile che un unico stile dietetico possa essere protettivo. Dagli studi in corso è ragionevolmente possibile concludere che una dieta variata, ricca di frutta, verdura, pesce e acidi grassi saturi e povera di carne e latticini sia salutare. Sono necessarie ulteriori ricerche per capire se è specificamente un fattore di riduzione del rischio AD.

2.3.5 Indice di massa corporea

L'Indice di Massa Corporea (BMI), è definito come il peso in chilogrammi diviso per l'altezza in metri al quadrato (kg/m^2), ed è una delle misure più diffuse di massa corporea e adiposità .

Ha diversi vantaggi (ad esempio è di semplice impiego e non presenta costi), ma presenta anche alcune limitazioni, tra cui il fatto che non può distinguere tra grasso e massa magra. Per questo è solitamente associato ad altri indici di adiposità per fornire un quadro più realistico della composizione corporea degli anziani.

Una revisione sistematica ha studiato l'associazione tra le varie misure di adiposità e lo sviluppo di AD¹⁹. In generale, l'obesità nella mezza età è stata associata ad un significativo aumento di rischio di demenza e di AD nella tarda età^{26 178}. Questa associazione può essere, almeno in parte, spiegata dal fatto che l'obesità è spesso associata a diabete e ipertensione, due fattori di rischio riconosciuti per l'AD. Pertanto, l'obesità nella mezza età può essere un indicatore di una di queste condizioni. Al momento, comunque, l'influenza dell'obesità sul decadimento cognitive non è ancora chiaro.

È interessante notare che altri studi^{10 56}, che si sono concentrati sul BMI in tarda età, hanno trovato un'inversione di direzione del rischio: un maggiore BMI è stato associato ad un minor rischio di sviluppare AD.

Questi risultati, apparentemente paradossali, sono di più facile comprensione se si considera una prospettiva che includa tutto il ciclo di vita, e mostrano che il ruolo del BMI nella demenza può variare durante il corso della vita. Questa associazione, essendo in relazione con lo scorrere del tempo, suggerisce

l'ipotesi che la perdita di peso in età avanzata possa essere un marker di incipiente AD .

La perdita di peso può procedere di molti anni l'incidenza dell'AD^{74 147} (tabella 3.1)

Uno studio di coorte prospettico¹³² condotto su un campione di uomini di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, con un follow-up di 8 anni, ha dimostrato che, rispetto ai soggetti con BMI stabile, quelli che avevano avuto una diminuzione di BMI presentavano un maggior rischio di demenza (HR=1,89, 95% CI=1,32-2,70); questa tendenza si è verificata nei soggetti di tutte le categorie: sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesi. I soggetti con BMI stabile hanno quindi avuto minor incidenza di demenza.

Un altro studio che considera il ruolo del BMI nell'arco di vita¹⁹⁴ indica che, mentre un alto BMI nella mezza età è associato ad un più alto rischio di demenza (HR, 95% CI 1,07-1,14), una diminuzione del BMI tra la mezza e la tarda età è associato ad un minor rischio di demenza (HR, 95% CI 1,03-1,25) e di AD (HR, 95% CI 0,81-0,98).

L'Obesità nella tarda età è inoltre associate ad una minore incidenza di Mild Cognitive Impairment (MCI)^{149 152}.

Per ora pochi studi hanno indagato la relazione tra BMI e progressione da MCI a demenza.

Uno studio caso-controllo riporta una progressive diminuzione del BMI in tarda età in pazienti con MCI amnesico e AD rispetto a persone senza compromissioni cognitive⁶³.