



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato di Ricerca in:
FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO: LIPIDI E LIPOPROTEINE.
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica
Settore Scientifico Disciplinare MED/09

STUDIO DI ASSOCIAZIONE FRA DISLIPIDEMIA, SINDROMI COGNITIVE AMNESTICHE PRE-DEMENZA E MALATTIA DI ALZHEIMER: DATI DI POPOLAZIONE DELLO ZABÙT AGING PROJECT

IL DOTTORE
Dr.ssa Deborah Recca

IL COORDINATORE
Ch.mo Prof. Maurizio Averna

IL TUTOR
Ch.mo Prof. Angelo B. Cefalù

CICLO XXV - ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO, 2015

Indice

ABBREVIAZIONI	3
INTRODUZIONE	4
1. Tassonomia dei disturbi mnesici in età adulto-anziana	7
1.1 Il Subjective Memory complaint (SMI)	7
1.1.1 Il continuum cognitivo che dalla normalità porta alla demenza	7
1.1.2 Definizione	8
1.1.3 Note di epidemiologia e fattori di rischio	9
1.1.4 Note di neuroimaging	9
1.2 Il Mild Cognitive Impairment amnestico (aMCI)	10
1.2.1 Definizione	10
1.2.2 Note di epidemiologia e fattori di rischio	12
1.2.3 Note di neuroimaging	15
1.3 La malattia di Alzheimer (AD)	17
1.3.1 Definizione	17
1.3.2 Note di epidemiologia, fattori di rischio e neuroimaging.....	20
2. Dislipidemia come fattore di rischio per AD, aMCI e SMI	22
3. Obiettivi	27
MATERIALI E METODI	28
1. Partecipanti	28
2. Valutazione Neuropsicologica	29
3. Criteri diagnostici per SMI, aMCI e AD	30
3.1 Definizione di SMI	30
3.2 Definizione di aMCI	31
3.3 Diagnosi di demenza e AD	32
4. Assessment lipidico e genotipo APOE4	33
5. Valutazione delle malattie/fattori di rischio vascolare	33
6. Analisi dei dati	34
RISULTATI	37
1. Campione analizzato	37
2. Dati demografici, cognitivi, funzionali, depressivi, motori e comorbidità globale	37
3. Prevalenza globale della dislipidemia e sue componenti nei gruppi in studio	39

4. Prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei gruppi in studio dopo stratificazione per età, sesso e presenza del genotipo APOE4	40
5. Prevalenza delle malattie/fattori vascolari nei gruppi in studio	43
DISCUSSIONE	45
1. Dati demografico-clinici e genotipo APOE4	45
2. Dislipidemia e associazione con SMI, aMCI e AD	47
3. Malattie/fattori vascolari e associazione con SMI, aMCI e AD	48
CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	50

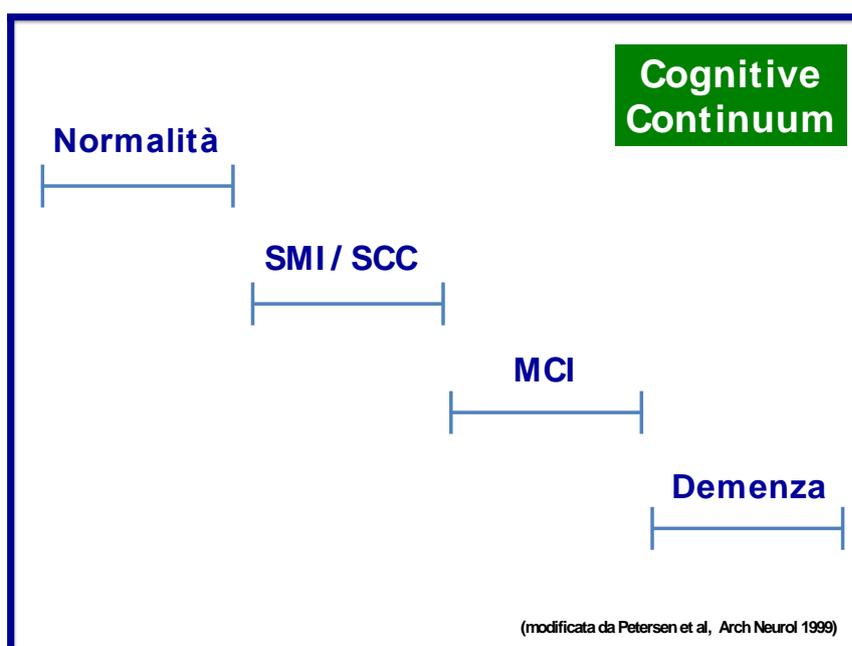
Abbreviazioni

AD	Malattia di Alzheimer
ADL	basic Activities of Daily Living
APOE4	Apolipoproteina E (allele epsilon 4)
BMI	Body Mass Index
CES-D	Center for Epidemiological Study – Depression scale
CDR	Clinical Dementia Rating Scale
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CONS	soggetti controllo, cognitivamente integri
DisM	dislipidemia mista
DSM (IV)	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition
FDG	Fluoro-desossi-glucosio
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
iperCT	ipercolesterolemia totale
iperLDL	ipercolesterolemia LDL
iperTG	dislipidemia mista
MCI	Mild Cognitive Impairment (aMCI= amnesic MCI)
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
OR	Odds ratio
PET	Positron Emission Tomography
PIB	Pittsburgh compound B
SD	Deviazione standard
SMI	Subjective Memory Impairment
UPDRS-ME	Unified Parkinson's Disease Rating Scale - motor examination
95% CI	95% intervalli di confidenza

INTRODUZIONE

Il tema del declino cognitivo pre-demenza rappresenta oggi uno dei principali filoni per la clinica e la ricerca in ambito di *aging* patologico. Tale interesse è dovuto principalmente all'aumento della vita media della popolazione generale (soprattutto nei paesi occidentali), con conseguente aumento di prevalenza ed incidenza delle patologie cognitive legate all'invecchiamento con gravi ricadute in termini assistenziali ed economici sui sistemi sanitari dei vari paesi mondiali.

Le attuali conoscenze della letteratura collocano il processo dell'*aging* patologico lungo un continuum cognitivo lungo i cui estremi si trovano l'invecchiamento fisiologico, il riferito subiettivo di disturbi cognitivi, il Mild Cognitive Impairment – una sindrome cognitiva caratterizzata da deficit cognitivi obiettivabili da un testing cognitivo completo a fronte di performance della vità quotidiana sostanzialmente conservate (PETERSEN ET AL, ARCH NEUROL 1999) – sino alla presenza di una vera e propria demenza, una sindrome clinico-neuropatologica caratterizzata da deficit cognitivi plurimi che causano una compromissione e quindi una riduzione della attività funzionali del soggetto (vedi figura sottostante)



Abbreviazioni: SMI/SCC= Subjective Memory Impairment/Subjective Cognitive Complaint; MCI= Mild Cognitive Impairment

Alla luce della elevata frequenza della demenza nella popolazione generale, dagli anni '90 ad oggi si è assistito, pertanto, alla ricerca di quadri prodromici per le demenze, e soprattutto per la malattia di Alzheimer (AD) – la forma di demenza che rappresenta oltre il 50% di tutte le demenze – al fine di riuscire ad individuare marcatori diagnostici precoci per l'AD e, quindi, per identificare nuove strategie terapeutiche per la malattia.

Fra i vari costrutti prodromici per AD proposti ad oggi, il Mild Cognitive Impairment associato a deficit di memoria (MCI amnestico, aMCI) è quello che è stato ritenuto il più valido dal punto di vista clinico, prognostico e terapeutico e corrisponde sostanzialmente, in una buona percentuale di casi, al cosiddetto *MCI dovuto ad AD* (ie, MCI con biomarkers tipici della AD) in base ai recenti criteri diagnostici della National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease (ALBERT ET AL, ALZ DEMENTIA 2011).

Sulla scorta di numerosi dati in letteratura che hanno mostrato come il marcatore neuropsicologico più frequente e saliente della AD sia il deficit di memoria episodica (BALLARD ET AL, LANCET 2011), l'aMCI risulta dal punto di vista clinico-cognitivo il tipo di MCI da valutare quando si vuole studiare una sindrome cognitiva pre-AD. Dati più recenti hanno, inoltre, sottolineato come la presenza da parte del paziente di un disturbo subiettivo di memoria (ie, il cosiddetto Subjective Memory Impairment, SMI) è indipendentemente associato allo sviluppo prospettico di aMCI e di AD, supportando il concetto di cognitive continuum tra queste 3 diverse fasi del deterioramento cognitivo amnestico senile (JESSEN ET AL, ARCH GEN PSYCHIATRY 2010; ALZHEIMERS DEMENT, 2014).

Il fattore di rischio biologico più importante per l'AD è l'età, poiché la probabilità di sviluppare la malattia aumenta con l'aumentare dell'età (BALLARD ET AL, LANCET 2011). In particolare, il numero di casi che si presenta in età presenile, cioè al di sotto dei 65 anni, è meno dell'1 % del totale. Sopra i 65 anni, la probabilità aumenta progressivamente, raddoppiando ogni 5 anni. Nella fascia di età compresa tra 80 e 85 anni, l'AD si presenta con una probabilità del 20 %, cioè colpisce, in media, una persona su 5. La ricerca genetica ha dimostrato la correlazione tra lo sviluppo dell'AD e la presenza di alterazioni genetiche di alcuni cromosomi. In oltre i 95% dei casi, tuttavia, l'AD come le altre forme di demenza, si presenta con le caratteristiche di una malattia sporadica: il corredo genetico può, tutt'al

più, determinare una predisposizione familiare, che però non implica che la malattia si presenterà. Il carattere multifattoriale dell'AD (ie, il concetto di *gene+gene+environment*), cioè la molteplicità dei fattori di rischio biologici modificabili e non modificabili (=genici), è una delle difficoltà principali per lo sviluppo di strategie terapeutiche per l'AD. Fra i vari fattori di rischio per AD dagli anni '90 ad oggi notevole ruolo hanno avuto i fattori vascolari (ie, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, aterosclerosi carotidea, diabete mellito, disturbi vascolare cardiaci e cerebrali, etc) (FRISARDI ET AL, AGEING RES REV 2010; DE LA TORRE, AGEING RES REV 2010). Il ruolo di tali fattori, comunque, non è stato a oggi del tutto confermato per l'AD e, soprattutto rimane incerto per l'MCI, probabilmente a causa di problemi legati al disegno sperimentale degli studi effettuati, alle metodiche e criteri classatori utilizzati per l'MCI ed alla eterogeneità etiologica del MCI. Dati di popolazione, hanno, infatti, dimostrato, che nel 25% dei casi i soggetti con MCI tendono prospetticamente a presentare un quadro di normalità cognitiva e ciò è verosimilmente dovuto al fatto che i soggetti con MCI a volte presentano deficit cognitivi isolati in risposta ad un disturbo comportamentale sottostante il quale, nella maggior parte dei casi risulta essere ascrivibile alla sfera depressivo-ansiosa (MONASTERO ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2009). Ancora meno dati sono presenti in letteratura riguardo l'associazione fra fattori di rischio vascolare e SMI, concetto il quale solo negli ultimi anni ha acquisito una certa rilevanza in ambito di ricerca focalizzata sulla demenza-

Obiettivo primario del presente studio, quindi, è stato quello di valutare l'associazione fra dislipidemia e lo spettro cognitivo neurodegenerativo associato ad un disturbo mnesico, all'interno del continuum cognitivo SMI → aMCI → AD. Come outcome secondario della presente ricerca è stata anche valutata l'associazione fra SMI, aMCI e AD e la presenza delle malattie/fattori di rischio vascolari più frequenti (ie, ipertensione arteriosa, obesità, fumo di sigaretta, diabete mellito, infarto miocardico, fibrillazione atriale e ictus cerebrale).

Per aumentare l'accuratezza delle associazioni ipotizzate e ridurre la possibilità di *selection bias* all'interno dello studio sono stati utilizzati i dati raccolti in uno studio siciliano di popolazione su aging normale e patologico condotto nel comune di Sambuca di Sicilia, in provincia di Agrigento.

1. Tassonomia dei disturbi mnesici in età adulto-anziana

1.1 Il Subjective Memory Impairment (SMI)

1.1.1 Il Continuum cognitivo che dalla normalità porta alla demenza

E' osservazione comune che, nella maggior parte dei soggetti, l'invecchiamento si accompagna ad un declino della memoria e di altre funzioni cognitive. Se in molti casi tale declino risulta quasi "intrinseco" della senescenza, in altri può rappresentare il sintomo d'esordio della demenza. D'altra parte, considerando che i criteri diagnostici per AD richiedono la presenza di un declino lieve e progressivo, é verosimile attendersi la presenza di deficit cognitivi lievi osservabili già in fase preclinica della malattia. Tale ipotesi suggerisce la presenza, in soggetti con specifica predisposizione, di un continuum cognitivo in cui la demenza rappresenta la fase terminale di un processo inesorabile, espressione dell'esaurimento funzionale cerebrale. Suggerisce, altresí, una serie di significativi quesiti: 1) può un paziente con demenza, in specie con AD, essere identificato molti anni prima dello sviluppo clinico di una sindrome demenziale?; 2) esistono specifici segni, sintomi o markers utili per evidenziare tale fase preclinica della demenza?; 3) fino a che punto può essere evidenziato a posteriori il lento processo degenerativo che implica un declino cognitivo lieve?

A tali domande nel corso degli ultimi 30 anni i ricercatori che si occupano di demenza hanno dedicato un enorme lavoro e attenzione, producendo una notevole messe di dati a sostegno del concetto del declino cognitivo lieve pre-demenza (oggi identificato come MCI – vedi dopo). Questa è una sindrome clinica potenzialmente utile dal punto di vista terapeutico e prognostico per identificare una demenza/AD precoce. Al contempo, alla luce del fatto che le lesioni neuropatologiche dell'AD sono state descritte da studi autoptici o in PET con uso di traccianti specifici già intorno ai 40-45 anni, si è cercato di identificare dei sintomi/segni cognitivi specifici predittivi per un futuro sviluppo di MCI e quindi, verosimilmente, di evoluzione in demenza. A tal fine è stato coniato il termine di disturbo cognitivo subiettivo.

1.1.2 Definizione

Viene definito disturbo cognitivo subiettivo (ie, Subjective Cognitive Impairment) la condizione clinica in cui una persona si reca presso un Ambulatorio/Centro per valutazione delle funzioni cognitive riferendo che le sue abilità cognitive sono peggiorate rispetto ad un periodo precedente. In particolare, tale riferito avviene per un disturbo della memoria e pertanto si parla di SMI. Tale condizione clinica differisce dal Subjective Memory Complaint (SMC) dal fatto che nell'SMI il soggetto viene valutato usualmente con un test standardizzato per la valutazione del disturbo subiettivo di memoria, mentre nel SMC il soggetto viene considerato tale solo se riferisce un problema di memoria. Il SMI presenta una certa eterogeneità clinica, in quanto i soggetti che lo riferiscono a volte non presentano deficit di memoria obiettivabili da un testing cognitivo completo, ma al contrario presentano un tratto ansioso-depressivo che può portare il paziente a riferire un disturbo di memoria. D'altro canto i soggetti con AD iniziale non riferiscono spesso alcun problema di memoria (tale fenomeno si chiama anosognosia) e pertanto l'SMI clinicamente presenta una moderata sensibilità e specificità per AD (STEWART, CURR OPIN PSYCHIATRY 2012). Inoltre, le metodiche di assessment del SMI sono piuttosto variabili e pertanto le stime di tale condizione sono piuttosto variabili nelle varie casistiche esaminate. Il termine SMI ha, comunque, ricevuto notevole interesse da studi epidemiologici recenti in quanto i soggetti con SMI seguiti prospetticamente hanno mostrato un significativo rischio di progredire verso l'aMCI e l'AD (JESSEN ET AL, ARCH GEN PSYCHIATRY 2010). Il concetto di SMI sembra avere delle basi neuropatologiche pre-AD; infatti, i soggetti con SMI presentano ad una valutazione con MRI un minor volume ippocampale (VAN DER FLIER ET AL, J NEUROL 2004) e della corteccia entoriale (JESSEN et al, NEUROBIOL AGING 2006), aree tipicamente atrofiche in soggetti con AD all'esordio. Dal punto di vista genetico, sembra che l'SMI sia associato ad una maggior frequenza del genotipo APOE4 (SMALL ET AL, AM J PSYCHIATRY 1999), unico fattore di suscettibilità genica per l'AD. Tali dati di imaging, insieme alla ricerca di biomarkers preclinici per l'AD hanno suggerito un continuum cognitivo SMI → aMCI → AD, facendo proporre un nuovo acronimo per i soggetti con SMI che presentano i biomarkers dell'AD: *subjective cognitive*

decline plus (JESSEN ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2014) (vedi paragrafi successivi per aMCI e AD).

1.1.3 Note di epidemiologia e fattori di rischio

Come già anticipato in precedenza, le stime di prevalenza del SMI variano in relazione al setting utilizzato (hospital- vs population-based) ed al metodo di rilevazione della SMI; in generale, comunque, la prevalenza per SMI è riportata essere fra il 25-50% (JONKER ET AL, INT J GER PSYCHIATRY 2000).

Per quanto attiene potenziali fattori di rischio per SMI, i pochi dati ad oggi descritti da studi di popolazione descrivono un'associazione con età, sesso femminile, bassa scolarità, distress psicologico/disturbo depressivo ansioso (SLAVIN ET AL, AM J GERIATR PSYCHIATRY 2010; CHEN ET AL, PLOS ONE 2014), genotipo APOE4 (SMALL ET AL, AM J PSYCHIATRY 1999), e alcuni fattori di rischio vascolare (fumo di sigaretta, ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa) (PARADISE ET AL, BMC PSYCHIATRY 2011; CHEN ET AL, PLOS ONE 2014)

1.1.4 Note di neuroimaging

Pochi studi hanno ad oggi valutato l'associazione fra SMI e lesioni cerebrali al neuroimaging. Come descritto in precedenza studi con MRI condotti negli anni 2000 hanno mostrato che i soggetti con SMI presentano una iniziale atrofia ippocampale (VAN DER FLIER ET AL, J NEUROL 2004) e della corteccia entoriale (JESSEN et al, NEUROBIOL AGING 2006), aree tipicamente atrofiche in soggetti con AD all'esordio. Studi di neuroimaging più recenti hanno mostrato che i soggetti con SMI presentano un ipometabolismo alla PET a livello del precuneo a destra, e tale dato si associa ad un peggioramento della memoria al follow-up cognitivo dei pazienti. Una analisi volumetrica della sostanza grigia in MRI condotta nello stesso studio mostrava un ridotto volume ippocampale destro (SCHEEF ET AL, NEUROLOGY 2012). Altri autori hanno confermato che i soggetti con SMI presentano un'atrofia ippocampale e che tale reperto avviene con maggior frequenza nei soggetti con genotipo APOE4 (STRIEPENS ET AL, PSYCHOL MED 2011). Al contrario di tali dati, uno studio recente di morfometria MRI non ha rilevato associazione fra SMI e dati di volumetria cerebrale, mostrando soltanto associazione positiva con punteggi in test di memoria episodica (GIFFORD ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2015). Similmente, un recente studio

multicentrico australiano di neuroimaging dell'invecchiamento normale e patologico non ha evidenziato alcuna associazione fra SMI e atrofia ippocamale o una maggior captazione del tracciante per l'amiloide durante esame PET (BUCKLEY ET AL, INT PSYCHOGERIATR 2013).

1.2 Il Mild Cognitive Impairment amnestico (aMCI)

1.2.1 Definizione

Nel corso degli ultimi 20 anni l'esigenza di delineare sul piano nosografico delle situazioni di declino lieve delle funzioni cognitive, e di individuare le caratteristiche che le rendono o meno condizioni a rischio per lo sviluppo di demenza, ha portato all'individuazione di diverse entità cliniche come tentativo di dare una risposta ad una necessità sociale quale l'invecchiamento patologico cerebrale. Resta il problema di definire i valori normativi nell'ambito dell'invecchiamento cerebrale sulla base dei quali riconoscere la fase iniziale di un processo patologico pre-demenza. In fase preclinica si può, infatti, meglio operare con trattamenti preventivi, o con una terapia precoce. Storicamente sono state proposte svariate entità nosografiche per indicare il deterioramento cognitivo lieve (in varie forme, e secondo differenti criteri), in assenza di demenza. Le principali di queste sono descritte nella tabella della pagina seguente.

Fra le definizioni di declino cognitivo lieve sopra riportate, l'MCI è oggi il termine più utilizzato e validato per definire la condizione intermedia tra invecchiamento cerebrale e demenza. Esso viene definito dai seguenti criteri:

- 1) presenza di deficit subiettivo di memoria possibilmente confermata da un osservatore esterno (ie, caregiver)
- 2) deficit mnestico obiettivato ai test neuropsicologici (punteggio <1.5SD rispetto alla media del campione di riferimento)
- 3) funzionamento cognitivo globale normale
- 4) attività della vita quotidiana di base integre e attività della vita quotidiana strumentali sostanzialmente conservate
- 5) assenza di demenza

Definizioni di declino cognitivo lieve

(MODIFICATA DA MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007)

Definizione	Criteri
MCI amnestic (aMCI)	Non demente; riferiti subiettivi di memoria; abilità intellettive preservate; nessuna compromissione delle attività della vita quotidiana; deficit obiettivabili di memoria
MCI multidomain (mdMCI)	Criteri precedenti associati alla presenza di deficit obiettivabili anche in altre funzioni cognitive
MCI single-non-memory (snmMCI)	Criteri aMCI con la differenza che i deficit sono obiettivabili in una funzione cognitiva non mnesica
Age Associated Cognitive Decline (AACD)	Declino >1SD per età e scolarità delle prestazioni cognitive nell'arco di 6 mesi dopo esclusione di altre cause mediche
Cognitively Impaired, Not Demented (CIND)	Evidenza di declino cognitivo in qualsiasi area cognitiva in base ad un giudizio clinico
Cognitive Impairment, No Dementia (CIND)	Punteggio al MMSE <1SD o <2SD dopo correzione per età e scolarità in base a specifici criteri normativi
Mild Cognitive Dysfunction (MCD)	Prestazioni deficitarie in un punteggio cumulativo di 5 test esploranti funzioni cognitive differenti
Questionable Dementia	Punteggio CDR= 0.5
Subclinical Cognitive Impairment	Punteggio sotto cut-off nell'arco di 1 anno in un test globale che valuta 5 differenti aree cognitive

Tali criteri determinano quello che Petersen ha poi definito come *amnestic MCI* (PETERSEN ET AL, ARCH NEUROL 1999), condizione che è caratterizzata da un aumentato rischio di evoluzione in AD. Soggetti con aMCI seguiti per 48 mesi, mostravano, infatti, un tasso di conversione in AD di circa il 50% rispetto al 10% dei soggetti di controllo.

Molti autori hanno successivamente criticato i criteri di Petersen poichè focalizzati esclusivamente sul deficit di memoria, escludendo le altre funzioni cognitive (RITCHIE ET AL, NEUROLOGY 2001). Per sopperire al rischio di escludere possibili candidati alla demenza, con esordio differente rispetto a quello amnesico, Petersen e coll. hanno successivamente esteso il concetto di MCI anche ai disturbi cognitivi lievi obiettivabili in altri domini cognitivi (PETERSEN ET AL, ARCH NEUROL 2001) individuando i seguenti altri tipi di MCI: *aMCI multidomains*, caratterizzato dalla compromissione di uno o più domini cognitivi inclusa la memoria; *single non memory MCI*, caratterizzato dalla compromissione di un

dominio cognitivo non mnestico; *non amnestic multidomains MCI*, caratterizzato dalla compromissione di vari domini cognitivi esclusa la memoria.

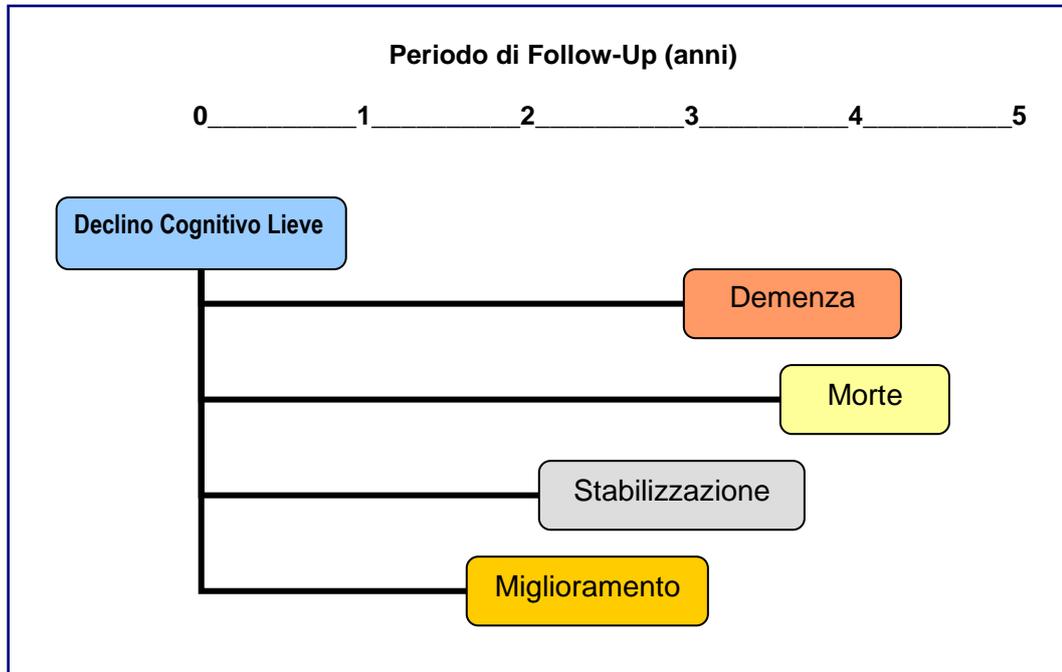
Dal punto di vista etiologico, mentre l'aMCI avrebbe un'elevata probabilità di progredire in AD, l'aMCI multidomains sembrerebbe evolvere sia in AD che verso la demenza vascolare. Per quanto riguarda le forme non amnestiche, il multidomain sembra evolvere in demenza vascolare o demenza a corpi di Lewy e il single non memory MCI avrebbe la tendenza ad evolvere verso forme di demenza non-AD (PETERSEN, J INTERN MED 2004). Dati di popolazione hanno, comunque, non confermato tali ipotesi evolutive dei differenti tipi di MCI, dimostrando altresì che i vari sottotipi di MCI possono indifferentemente evolvere verso differenti forme di demenza (FISCHER ET AL, NEUROLOGY 2007). Il concetto di MCI, inoltre, presenta un'eterogeneità evolutiva. In pratica, alcuni soggetti seguiti nel tempo non sviluppano demenza o rimangono tali, ma ritornano ad avere performances cognitive del tutto normali (PALMER ET AL, AM J PSYCHIATRY 2002).

1.2.2 Note di epidemiologia e fattori di rischio

La prevalenza del MCI varia molto a livello degli studi di popolazione internazionali ad oggi condotti con un range che varia dal 5% al 20% della popolazione ultrasessantacinquenne (LANGA ET AL, JAMA 2014). Per quanto attiene le stime di incidenza del MCI a livello di popolazione, esistono relativamente pochi studi che hanno descritto specifici tassi di incidenza per età, scolarità e sesso. Globalmente, l'incidenza per MCI nei soggetti ≥ 60 anni in studi di incidenza con un follow-up tra 2.5 e 5 anni varia da circa 20 soggetti per 1000/person years a 70 soggetti per 1000/person years (BUSSE ET AL, BR J PSYCHIATRY 2003; SOLFRIZZI ET AL, NEUROLOGY 2004; TERVO ET AL, DEMENT GERIATR COGN DISORD 2004; ROBERTS ET AL, NEUROLOGY 2012; GANGULI ET AL, NEUROLOGY 2013). Globalmente i tassi di incidenza tendono ad aumentare fino all'età di circa 80 anni, sono maggiori nei soggetti con aMCI, in quelli con bassa scolarità e di sesso maschile (ROBERTS ET AL, NEUROLOGY 2012).

I dati in letteratura inerenti l'evoluzione del MCI hanno descritto i seguenti outcome: mortalità, progressione a demenza, stabilizzazione dei deficit cognitivi o miglioramento di questi fino ad uno stato di piena normalità. La possibile evoluzione temporale ed i differenti outcome del declino cognitivo lieve sono descritti nella figura sottostante.

Outcome del MCI



Recenti dati in letteratura hanno suggerito la presenza di specifici predittori di evoluzione a demenza in soggetti con MCI. Fra questi predittori, un ruolo importante spetta all'età avanzata e all'allele APOE ϵ 4, considerato da tempo l'unico fattore di suscettibilità genica per AD (FARRER ET AL, JAMA 1997). Gli specifici predittori di evoluzione a demenza in soggetti con MCI sono illustrati nella tabella della pagina seguente.

Per quanto attiene il rischio di mortalità in soggetti con MCI, i dati in letteratura suggeriscono come tali soggetti presentano un aumento della mortalità di circa il 30-50% rispetto a soggetti normali. Tali dati sono stati riportati in differenti studi di popolazione condotti in Svezia, Canada, Olanda e Stati Uniti con un rischio medio fra 1.6 e 1.8 (MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007).

Comunque, l'MCI non presenta sempre un outcome infausto (evoluzione verso la demenza o morte). Infatti, come descritto da studi di popolazione, il 24-42% dei soggetti con aMCI presentano una stabilità cognitiva o un miglioramento delle proprie prestazioni cognitive nell'arco di 2-5 anni (MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007). Tale miglioramento è probabilmente imputabile alla presenza, durante la prima valutazione, di malattie

somatiche o psichiatriche causa di deficit cognitivo lieve reversibile. Comunque, gli MCI che ritornano alla normalità cognitiva continuano a mantenere un aumentato rischio per demenza e se seguiti ulteriormente nel tempo evolvono verso la demenza nel 65% dei casi (ROBERTS ET AL, NEUROLOGY 2014). Globalmente, il differente outcome dei soggetti con MCI supporta l'ipotesi che il declino cognitivo lieve rappresenti soltanto uno stadio intermedio fra normalità cognitiva e demenza piuttosto che configurare un'entità nosografica autonoma.

Predittori di evoluzione a demenza in soggetti con MCI

(MODIFICATA DA MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007)

Fattori demografico-clinici	Età avanzata Depressione e Ansia Deficit olfattivi
Fattori morfo-funzionali	Presenza di un danno strutturale cerebrale Minore dimensione dei lobi temporali Minore dimensione delle strutture ippocampali Minore uptake del FDG-PET a livello temporo-parietale Maggiore attivazione del giro paraippocampale durante prove mnesiche alla fMRI Lesioni iperintense della sostanza bianca sottocorticale
Fattori genetici	allele APOE4

Da quanto detto in precedenza, l'MCI – in particolare nella sua forma amnestica – è pertanto da considerare come una fase prodromica della demenza e in particolar misura di AD. Alla luce di tali premesse, nel corso degli ultimi 10 anni svariati studi in letteratura hanno cercato di identificare possibili fattori di rischio per l'MCI, valutando quelli in precedenza proposti per AD. La tabella sottostante elenca i fattori di rischio per l'MCI che hanno avuto ad oggi maggiori conferme negli studi di popolazione. Questi dati evidenziano come una buona parte dei fattori di rischio associati al declino cognitivo lieve sono riconducibili ad un meccanismo etiopatogenetico di tipo vascolare. Detto argomento suggerisce che, come già proposto per l'AD (DE LA TORRE JC, AGEING RES REV 2010), il continuum che conduce un soggetto normale a sviluppare un MCI e poi una demenza riconosce dei momenti etiologici di tipo degenerativo ma anche vascolare.

Possibili fattori di rischio per MCI

(MODIFICATA DA MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007 E LANGA ET AL, JAMA 2014)

Fattori demografico-clinici	Età avanzata
	Bassa scolarità
	Razza nera
	Depressione
	Ridotte prestazioni cognitive in test di memoria, attenzione e MMSE
	Elevati livelli di pressione diastolica in età giovane adulta
	Elevati livelli di colesterolo in età giovane adulta
	Diabete mellito
	Sindrome metabolica
	Ridotti valori di vitamina D
	Disturbi respiratori del sonno
Fattori morfo-funzionali	Presenza di atrofia corticale (> ippocampale)
	Presenza di infarti cerebrali
	Presenza di lesioni iperintense della sostanza bianca
Fattori genetici	allele APOE4

1.2.3 Note di neuroimaging

Nell'ultimo decennio le varie società scientifiche internazionali che si occupano di demenza ed invecchiamento, anche sulla scorta del forte pressing proveniente dalla opinione pubblica, hanno compiuto notevoli sforzi per identificare biomarkers per la diagnosi precoce dell'AD. A tal fine, in Nord America è stata promossa una iniziativa multicentrica atta a validare l'uso di biomarcatori ematici, liquorali e di imaging in MRI/PET per l'AD: l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (<http://www.adni-info.org/Home.aspx>). Tale network multicentrico, che ad oggi ha prodotto più di 200 lavori internazionali su biomarkers in soggetti con MCI/AD, ha dato un enorme contributo alle attuali conoscenze relative al neuroimaging del MCI.

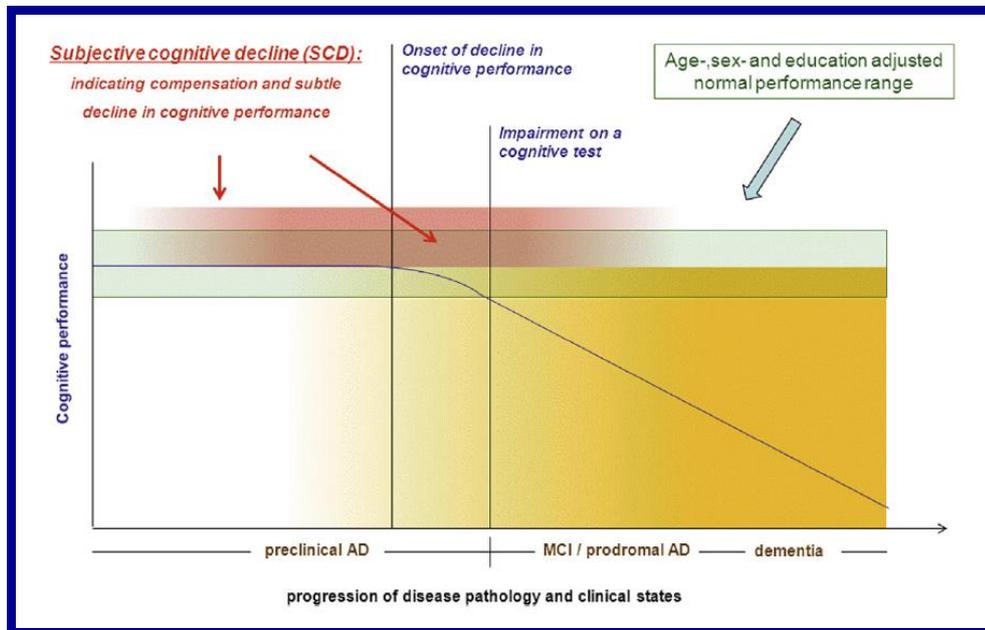
I dati dell'ADNI hanno contribuito a confermare in vivo nell'uomo precedenti dati autoptici neuropatologici. Essi mostrano che le lesioni neuropatologiche caratteristiche dell'AD (ie, gomitolari neurofibrillari, costituiti da filamenti tau patologici e placche amiloidi, accumuli patologici di β -amiloide) iniziano in aree specifiche, in situ, nei soggetti cognitivamente normali molti anni prima dell'inizio della sintomatologia clinica. Questa si

caratterizzata inizialmente per un deficit di memora episodica (ie, quando le lesioni neuropatologiche si localizzano nella corteccia temporale mesiale – stadio di aMCI/AD molto lieve), mentre successivamente invadono la corteccia fronto-temporo-parietale provocando deficit cognitivo-funzionali multipli tipici dell'AD conclamato.

Per quanto attiene l'uso del neuroimaging, i dati ottenuti con l'utilizzo della MRI mostrano che l'analisi volumetrica dell'ippocampo, della corteccia entorinale, del volume cerebrale e ventricolare totale predice la progressione da normalità cognitiva → MCI → AD. Dati simili sono stati ottenuti con la PET-FDG che, tramite la valutazione del consumo di glucosio cerebrale, mostra un ipometabolismo nelle regioni temporo-parietali bilaterali negli MCI che procedono verso l'AD (JACK, RADIOLOGY 2012). Altra metodica utilizzata più di recente prevede l'uso di un tracciante per l'amiloide (¹¹C Pittsburgh compound B, PIB) che misura il carico di amiloide cerebrale, risultando aumentato negli aMCI e ancora di più negli AD. Con tali metodiche è stato possibile evidenziare i soggetti normali che già presentano alterazioni dell'amiloide (PET-PIB) e presentano atrofia cerebrale (MRI e FDG-PET) che evolvono verso l'MCI, nonché valutare i soggetti con MCI che progrediscono verso l'AD (JACK, RADIOLOGY 2012). Sulla scorta di tali dati di imaging e di quelli sui biomarcatori liquorali si è potuto osservare che: 1) la deposizione di amiloide inizia prima del declino cognitivo aMCI/AD lieve e procede lentamente, precedendo di anni la neurodegenerazione (ie, atrofia cerebrale all'MRI); 2) la comparsa della fenomenologia clinica dell'aMCI/AD lieve correla con la neurodegenerazione e non con la deposizione di amiloide; 3) la severità clinica dell'AD dipende dal grado e severità della neurodegenerazione (JACK ET AL, BRAIN 2009).

I dati sui biomarkers di imaging e liquorali hanno portato dal 2007 ad oggi alla revisione dei criteri per MCI ed AD (vedi anche paragrafo seguente sull'AD), proponendo una nuova tipologia clinica di *MCI due to AD* (ALBERT ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2011) in cui l'MCI – che corrisponde spesso clinicamente all'aMCI – viene considerato una forma prodromica di AD quando presenta i caratteristici biomarkers tipici della malattia (ie. atrofia ippocampale, ipometabolismo temporo-parietale alla PET-FDG, accumulo amiloide alla PET-PIB e alterazioni liquorali della beta-amiloide e tau). Nelle fasi precedenti l'MCI/AD prodromico vi sarebbe uno stadio di AD preclinico, in cui i soggetti non presentano ancora deficit clinici rilevabili dal testing neuropsicologico, ma spesso lamentano deficit di

memoria rispetto ad un periodo precedente. Questo equivale sostanzialmente al concetto di SMI, recentemente definito da altri autori come *subjective cognitive decline plus* (JESSEN ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2014). Uno schema del cognitive continuum SMI → aMCI → AD viene sotto dettagliato.



Da JESSEN ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2014

1.3 La malattia di Alzheimer (AD)

1.3.1 Definizione

La demenza rappresenta una delle malattie più frequenti dell'anziano. E' una sindrome clinica caratterizzata dal declino delle abilità cognitive del soggetto che causa una progressiva riduzione delle attività quotidiane della vita dello stesso e, quindi, una compromissione della sua vita sociale, affettiva e lavorativa. In base ai criteri DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1994) la diagnosi di demenza viene posta in presenza di deficit che riguardano la memoria episodica, associati alla presenza di almeno uno fra i seguenti segni: afasia, agnosia, aprassia o compromissione delle funzioni esecutive. Il capitolo delle demenze comprende numerosi quadri patologici su base degenerativa (AD, demenza a corpi di Lewy, demenza frontotemporale), vascolare (demenza multi-infartuale, demenza da ipoperfusione, etc.) e secondari (idrocefalo normoteso, demenza

alcolica, demenza da stati carenziali o da farmaci, etc.). Circa il 60% di tutte le forme di demenza sono rappresentate da AD (BALLARD ET AL, LANCET 2011), malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da specifiche lesioni neuropatologiche quali le placche amiloidi ed i depositi neurofibrillari.

Esistono due diverse forme di AD: sporadiche e familiari. Le forme sporadiche sono la maggioranza (oltre il 95% dei casi) e colpiscono un solo membro di una famiglia, pertanto tutti i casi di AD che non presentano familiarità vengono considerati come sporadici. Nelle forme familiari (< 5% dei casi) più persone sono colpite all'interno della stessa famiglia. Tali forme sono dovute a specifiche mutazioni in tre diversi geni: PS1 (cromosoma 14), PS2 (cromosoma 1) ed APP (cromosoma 21) (BALLARD ET AL, LANCET 2011). Tali forme si possono a loro volta suddividere in *late onset*, che si diagnosticano nelle famiglie dove più casi della malattia si manifestano dopo i 65 anni, e *early onset* - che si diagnosticano nelle famiglie dove più casi della malattia si manifestano prima dei 65 anni.

Poiché l'accertamento istologico può essere posto raramente, la diagnosi di AD è principalmente clinica con un'accuratezza di oltre l'80%. I criteri diagnostici per l'AD in atto più utilizzati a livello internazionale sono quelli del NINCDS-ARDRA (MCKHANN ET AL, NEUROLOGY 1984). In base a tale criterio per una diagnosi di *AD clinicamente probabile*, il soggetto deve presentare una storia caratterizzata da deficit insorti lentamente e progressivamente peggiorati inerenti la memoria ed almeno un'altra funzione cognitiva tali da causare una riduzione dell'autonomia della vita quotidiana e non spiegabili da altre patologie.

Come detto in precedenza (vedi paragrafo *neuroimaging aMCI*) negli ultimi anni i criteri diagnostici per l'AD sono stati oggetto di discussioni approfondite. I criteri NINCDS-ADRDA si fondano sostanzialmente su dati clinici e servono per effettuare una diagnosi differenziale fra AD e demenze non-AD. Le nuove conoscenze inerenti i biomarkers per l'AD ed il riscontro clinico del MCI come sindrome pre-AD hanno permesso di affrontare in modo nuovo il problema della diagnosi clinica dell'AD. Ad una prima revisione dei criteri elaborata dall'International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of AD (DUBOIS ET AL, LANCET NEUROL 2007) è seguita la proposta del National Institute on Aging e l'Alzheimer's Association (NIA-AA) di nuovi criteri diagnostici sia per la

fase preclinica che per quella sintomatica dell'AD (ALBERT ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2011; MCKHANN ET AL, ALZHEIMERS DEMENT 2011).

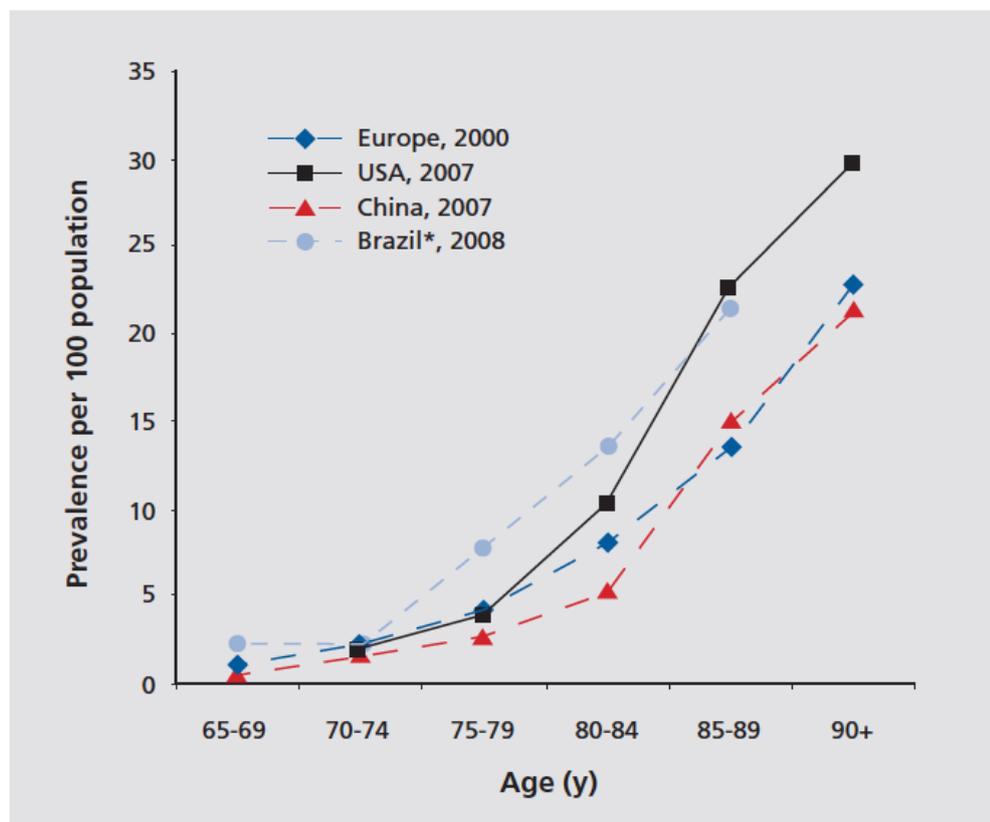
La revisione dei criteri si basa fondamentalmente sulla nozione che: a) il processo patologico che è alla base della malattia inizia molto tempo prima della comparsa dei primi sintomi; b) le alterazioni neuropatologiche sono rilevabili attraverso specifici biomarcatori, c) prima della fase conclamata di demenza è quasi sempre presente una fase clinica nella quale i sintomi sono lievi, spesso caratterizzati da compromissione della memoria (ie, aMCI).

Come accennato in precedenza per l'MCI, le linee guida NIA-AA dividono i biomarcatori in due categorie: quelli indicativi del processo di deposizione dell'amiloide (markers liquorali per la beta-amiloide e PET-PIB) e quelli correlati al danno neuronale (markers liquorali per la proteina tau ed atrofia alla MRI). Alla base dell'utilizzo dei biomarcatori in ambito clinico vi è la nozione che ad ogni stadio della malattia corrisponda una specifica alterazione fisiopatologica misurabile sul piano biochimico o neuroanatomico. Questa *concettualizzazione dinamica* delle modificazioni dei biomarcatori in relazione alla evoluzione della patologia dell'AD ha trovato conferme recenti che indicano una relazione fra il livello patologico di alcuni biomarcatori e le manifestazioni cliniche della malattia e una progressione degli stessi (iniziale riduzione dei livelli liquorali di beta-amiloide, successivo aumento dei livelli della proteina tau e modificazioni della volumetria ipocampale) compatibile con le ipotesi patogenetiche dell'AD (JACK ET AL, RADIOLOGY 2012).

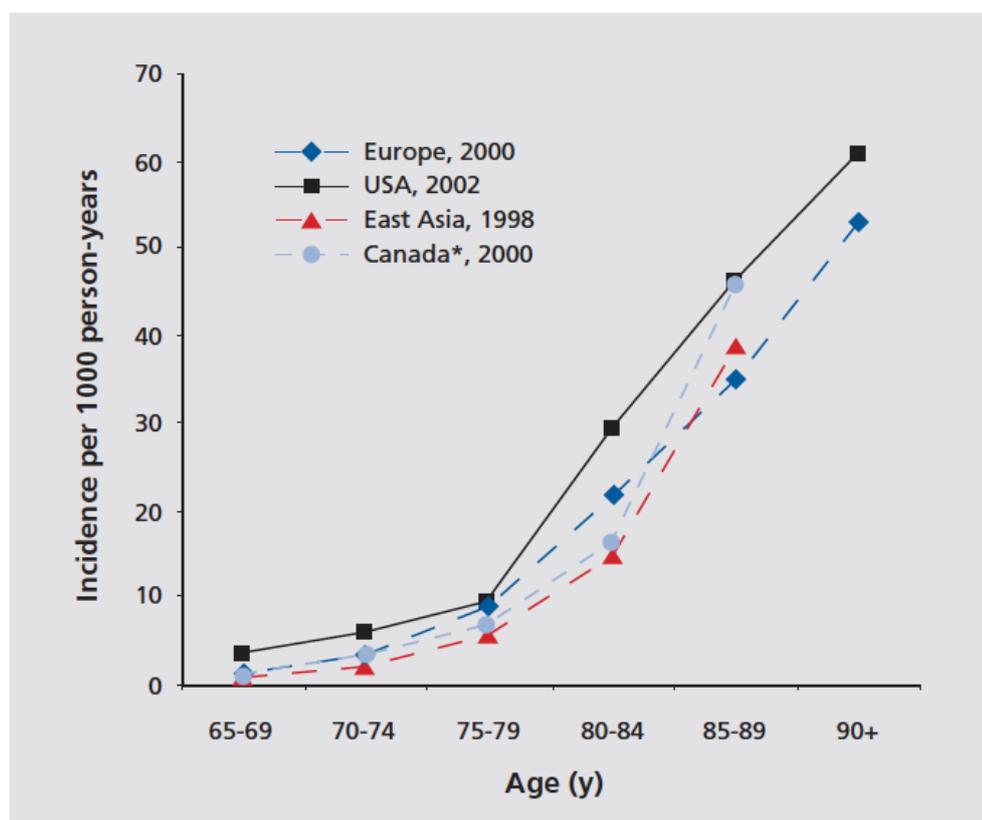
Purtroppo, ad oggi, non è possibile definire con precisione la traiettoria con cui i vari biomarcatori si modificano nel tempo nel singolo individuo e quindi, quando e come le manifestazioni cliniche dell'AD diventeranno evidenti. Per questa ragione una diagnosi di AD preclinico è ad oggi non raccomandata in setting di tipo clinico. L'utilità e l'applicabilità dei biomarcatori nelle fasi cliniche del MCI/AD è invece maggiore, potendo, in questo caso, confermare con più sicurezza la patogenesi dei sintomi oppure orientare verso altre cause di MCI o di demenza. Pertanto, ad oggi, i criteri IWG sono da considerare esplicitamente come criteri di ricerca, mentre i criteri NIA-AA integrano aspetti clinici e di ricerca.

1.3.2 Note di epidemiologia, fattori di rischio e neuroimaging

Dal punto di vista epidemiologico, in base a quanto in precedenza riferito circa l'incremento nei prossimi anni della popolazione anziana nei paesi industrializzati, la prevalenza della demenza duplicherà ogni 20 anni sino a raggiungere gli 81 milioni per il 2040 (FERRI ET AL, LANCET 2005). Dati comparativi di diversi studi in Europa hanno mostrato che la prevalenza standardizzata per età della demenza è nei soggetti 65+ del 6.4% e raggiunge il 4.4% per l'AD. La figura sottostante mostra i tassi di prevalenza dell'AD in vari continenti/stati mondiali (QIU ET AL, DIALOGUES CLIN NEUROSCI 2009).



L'incidenza della demenza incrementa all'aumentare dell'età ed è maggiore nei soggetti di sesso femminile. Una metanalisi di soggetti provenienti da sette paesi europei ha stimato che l'incidenza della demenza in soggetti di età fra 65-69 anni è pari a 2.4/1000 rischio-persona per anno (*person-years at risk*) e aumenta fino a 70.2 nei soggetti novantenni. La figura della pagina seguente mostra i tassi di prevalenza dell'AD in vari continenti/stati mondiali (QIU ET AL, DIALOGUES CLIN NEUROSCI 2009).



Il percorso evolutivo della demenza/AD è segnato da precoce disabilità funzionale e aumento del carico assistenziale e psicologico del caregiver. Si associano, inoltre, precoce istituzionalizzazione ed aumento della mortalità, con conseguente incremento del carico economico per i sistemi sanitari sia dal punto di vista medico che assistenziale (BALLARD ET AL, LANCET 2011). La mortalità per demenza e AD risulta, così come la prevalenza e l'incidenza della malattia in crescita: nel 2012 in Italia le demenze costituivano la sesta causa di morte in assoluto con 26.559 decessi (4,3% sul totale annuo) (<http://www.istat.it/it/archivio/cause+di+morte>).

Fattori di rischio definiti per l'AD sono sovrapponibili a quelli già riportati per l'aMCI, sebbene in letteratura vi siano più dati disponibili. Evidenze epidemiologiche forti suggeriscono l'associazione fra AD, genotipo APOE4 e aggregazione familiare (BALLARD ET AL, LANCET 2011). In particolare, il genotipo APOE4 rappresenta un fattore di suscettibilità genetica per l'AD e si associa ad un rischio 4 volte superiore di sviluppare la malattia (FARRER ET AL, JAMA 1997). Evidenze epidemiologiche moderate/sufficienti hanno proposto come fattori di rischio per l'AD i seguenti: ipertensione e elevati valori di BMI al midlife,

diabete, malattie cerebrovascolari e fumo di sigaretta. Fattori protettivi per l'AD con evidenze epidemiologiche moderate/sufficienti sono il consumo di alcool lieve-moderato, la terapia antipertensiva, l'alta scolarità, l'attività fisica regolare ed un ricco network sociale (vedi tabella sottostante). Per quanto attiene il neuroimaging dell'AD si rimanda al paragrafo specifico descritto per l'aMCI .

Fattori di rischio/protettivi per AD (da QIU ET AL, DIALOGUES CLIN NEUROSCI 2009)

Etiologic hypothesis	Contents: risk and protective factors	Epidemiologic evidence
Genetic susceptibility	Risk factors: APOE ε4 allele and familial aggregation	Strong
Vascular pathway hypothesis	Risk factors: midlife high blood pressure and high BMI, diabetes, cerebrovascular disease, and smoking; Protective factors: light-to-moderate alcohol consumption, and antihypertensive therapy	Moderate or sufficient
Psychosocial hypothesis	Protective factors: high educational attainment, mentally stimulating activities, social activity and enriched social network, and physical activity	Moderate or sufficient
Nutritional and dietary hypothesis	Risk factors: deficiency in folate, vitamin B12, and antioxidants (vitamins A, E, and C); Protective factors: Fish (omega-3 fatty acids) and vegetable consumption.	Insufficient or limited/mixed
Others (eg, toxic or inflammatory factors)	Risk factors: traumatic head injuries, occupational exposure to toxins and electromagnetic fields, depression, and hormone replacement therapy; Protective factors: nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Insufficient or limited/mixed

2. Dislipidemia come fattore di rischio per AD, aMCI e SMI

Nel corso delle ultime 2 decadi svariati dati clinici e di laboratorio hanno suggerito che alti livelli di colesterolo possono associarsi ad un aumentato rischio per AD, suggerendo quindi un possibile ruolo del trattamento con statine per ridurre l'ipercolesterolemia ed indirettamente il rischio di AD. Recentemente è stata condotta una revisione sistematica di tali dati riguardo l'associazione fra ipercolesterolemia ed AD e gli autori sono giunti a conclusioni non definitive (SHEPARDSON ET AL, ARCH NEUROL 2011, PART I AND II)

Per quanto attiene studi epidemiologici il dato maggiormente descritto è che la presenza di alti livelli di colesterolo totale nel siero si associa ad un aumento del rischio per AD. Alcuni autori hanno mostrato come tale rischio incrementa con la presenza del genotipo APOE4 (NOTKOLA ET AL, NEUROEPIDEMIOLOGY 1998). Altri autori hanno descritto come alti livelli di colesterolo LDL, ormai considerato come fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica ed ictus, si associano a bassi valori di MMSE in paziente non

dementi (YAFFE ET AL, ARCH NEUROL 2002). Alti livelli di colesterolo al *midlife* (ie, all'età di circa 50 anni) sono risultati aumentare il rischio per AD di circa 3 volte in un studio Finlandese (KIVIPELTO ET AL, ANN INTERN MED 2002). Dati dello stesso gruppo Finlandese hanno successivamente evidenziato come i valori di colesterolo totale al *midlife* risultavano elevati anche nei soggetti che successivamente avrebbero sviluppato un MCI (SOLOMON ET AL, NEUROLOGY 2007). I soggetti con alti livelli di colesterolo totale e LDL presenterebbero, inoltre, un declino cognitivo più veloce di quelli con valori nella norma, e tale dato sarebbe anche presente nei soggetti con alti valori di colesterolo senza genotipo APOE4 (HELZNER EP, ARCH NEUROL 2009). In ultimo altri autori hanno mostrato che i soggetti con ipercolesterolemia familiare presentano una maggior incidenza di MCI rispetto ai soggetti senza tale disturbo (ZAMBON ET AL, AM J MED. 2010).

Al contrario dei dati sopra citati, altri autori non hanno comunque descritto un associazione fra elevati livelli di colesterolo e AD. Per esempio, Reitz et coll (ARCH NEUROL 2004) hanno descritto che alti livelli di colesterolo totale risultavano ridurre il rischio per AD in soggetti >75 anni, senza alcun effetto sulla malattia dei livelli di HDL e LDL. Un lavoro successivo degli stessi autori non ha mostrato alcun ruolo dei livelli di colesterolo totale, HDL e LDL o trigliceridi nell'influenzare le performance cognitive di soggetti anziani (REITZ ET AL, NEUROLOGY 2005) e anzi hanno successivamente mostrato che alti livelli di LDL al *latelife* (ie. con età ≥ 65 anni) erano associati ad un ridotto rischio di MCI in soggetti (REITZ ET AL, DEMENT GERIATR COGN DISORD 2008). In ultimo, altri autori hanno mostrato che alti livelli di colesterolo totale all'età di 70-79 anni riducevano il rischio di demenza dopo 10 anni (MIELKE ET AL, NEUROLOGY 2005).

I dati discordanti prodotti dagli studi sopra descritti sono verosimilmente dettati da differenze nelle caratteristiche del campione arruolato nello studio, cioè di soggetti al *midlife* vs soggetti al *latelife*, per i quali vi è da supporre un differente quadro neuropatologico al momento dell'arruolamento (ie. alla luce delle correnti conoscenze neuropatologiche della malattia, gli adulti presenterebbero ancora minime e/o assenti lesioni neuropatologiche caratteristiche dell'AD, mentre nei soggetti anziani tali lesioni – pur in assenza di un quadro clinico di AD – sarebbero già presenti) (GHEBREMEDHIN ET AL, NEUROLOGY 2001).

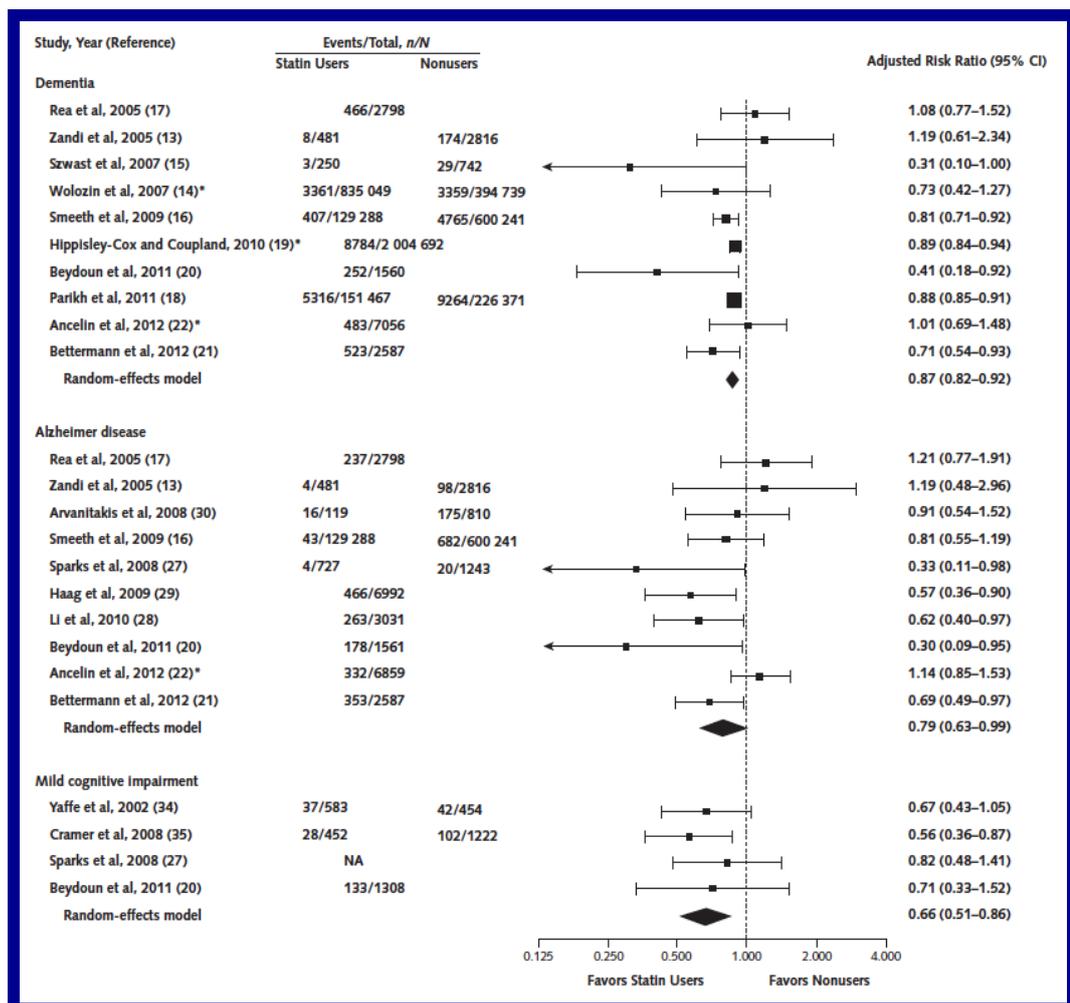
Anche evidenze neuropatologiche suggeriscono un associazione fra ipercolesterolemia e rischio di AD. Alcuni autori hanno mostrato che alti livelli di HDL al *midlife* e *latelife* si associavano ad un aumento della deposizione di gomitoli neurofibrillari a livello corticale, mentre alti livelli di HDL al *latelife* si associavano ad un'augmentata deposizione di placche amiloidi a livello ippocampale e corticale. Tali autori hanno ipotizzato che gli alti valori di HDL aumentano la produzione, l'aggregazione e la clearance della beta-amiloide, possibilmente con un meccanismo APOE mediato (LAUNER ET AL, NEUROLOGY 2001). Similmente, dati condotti su animali di laboratorio hanno mostrato che in preparati istologici cerebrali di topi e conigli alimentati con una dieta ipercolesterolemica si osserva una maggiore deposizione del numero e delle dimensioni della placche amiloidi, soprattutto a livello ippocampale, una delle aree cerebrali primariamente coinvolte in soggetti con AD (SHIE ET AL, NEUROREPORT 2002; SPARKS ET AL, ANN NY ACAD SCI 2000).

Dal punto di vista patogenetico, gli alterati livelli di colesterolo potrebbero aumentare l'attività degli enzimi preposti alla formazione della beta-amiloide (ie. beta- e gamma-secretasi), con conseguente aumento di tale proteina e aumentata precipitazione di placche amiloidi a livello cerebrale. Altri autori, invece, hanno suggerito come gli alterati livelli di colesterolo potrebbero reprimere il metabolismo "sano" della proteina amiloide riducendone l'attività alfa-secretasica, portando ad un maggiore formazione del peptide beta-amiloide (SHEPARDON ET AL, ARCH NEUROL, PART I). Oltre alle azioni sul metabolismo della amilode il colesterolo svolge svariati effetti fisiologici sul metabolismo neuronale; esso infatti contribuisce alla crescita dentritica e assonale e, pertanto, una deplezione dei livelli cerebrali di colesterolo potrebbe avere un effetto deleterio sul numero e tipo di connessioni sinaptiche in alcune aree cerebrali (FAN ET AL, J NEUROCHEM 2002).

Sulla scorta dei dati epidemiologici e di laboratorio sopra descritti svariati trial clinici sull'uomo e studi preclinici su animali hanno valutato l'effetto delle statine, farmaci che inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno. Sebbene i dati preclinici siano piuttosto incoraggianti, i trial clinici che hanno valutato l'utilizzo delle statine in soggetti con AD hanno riportato dati inconsistenti, probabilmente sulla scorta di notevoli differenze in termini di disegno dello studio ed del tipo di analisi statistica condotta (SHEPARDSON ET AL, ARCH NEUROL 2011, PART II; MC GUINNESS ET AL, COCHRANE DATABASE SYST REV 2014).

In particolare, i vari trial clinici sull'uomo in soggetti con AD hanno: 1) utilizzato tipi di statine differenti, le quali presentano una diversa capacità di passare la barriera emato-encefalica e quindi di avere un effetto diretto a livello cerebrale; 2) selezionato in maniera differente i soggetti con AD, con la possibilità di inclusione di forme di confine tipo AD associato a concomitanti lesioni vascolari o AD associato a corpi di Lewy; 3) pochi trial clinici hanno utilizzato i correnti biomarcatori liquorali (beta-amiloide e proteina tau nel liquor) di imaging morfologico, funzionale e/o recettoriale e test cognitivi specifici per la memoria episodica come outcomes dello studio (SHEPARDSON ET AL, ARCH NEUROL 2011, PART II); 4) in ultimo, pochi studi hanno specificamente valutato l'utilizzo di statine in soggetti con MCI (RICHARDSON ET AL, ANN INTERN MED 2013). Fra questi soltanto uno ha mostrato un reale effetto protettivo delle statine nel migliorare le performance cognitive in soggetti con MCI (vedi tabella sottostante; da RICHARDSON ET AL, ANN INTERN MED 2013)

Dati di associazione (con Risk Ratios) degli studi di coorte ad oggi condotti sull'uso di statine in soggetti con demenza, AD e MCI



Pochi dati vi sono riguardo l'associazione fra SMI e dislipidemia. In particolare, dati cross-sectional di un ampio studio Australiano hanno mostrato che l'ipercolesterolemia risultava essere l'unico fattore vascolare associato al SMI con un lieve aumento del rischio (OR 1.19; 95% CI = 1.04 - 1.36) (PARADISE ET AL, BMC PSYCHIATRY 2011). Dati recenti del Rotterdam Study hanno evidenziato come la presenza di SMI aumenta indipendentemente il rischio prospettico di stroke e tale rischio risulta aumentato nei soggetti con alta scolarità (hazard ratio=1.39; 95%CI= 1.07–1.81) (SAJJAD ET AL, STROKE 2015). Dal punto di vista terapeutico non è stato ad oggi descritto nessun trial con statine in soggetti con SMI.

3. Obiettivi

Obiettivo principale della presente ricerca è stato quello di valutare l'associazione fra dislipidemia e sue specifiche componenti (ipercolesterolemia totale, ipercolesterolemia LDL, ipertrigliceridemia e dislipidemia mista) e lo spettro cognitivo neurodegenerativo associato ad un disturbo mnesico all'interno del continuum cognitivo SMI → aMCI → AD. Per ridurre al massimo la possibilità di *selection bias* sono stati utilizzati i dati raccolti durante la fase di follow-up a 10 anni in uno studio siciliano di popolazione su aging normale e patologico condotto nel comune di Sambuca di Sicilia, in provincia di Agrigento: lo **Zabùt Aging Project**. In particolare sono stati valutati i seguenti obiettivi:

- 1) Valutare l'associazione fra dislipidemia/sue componenti specifiche e SMI
- 2) Valutare l'associazione fra dislipidemia/sue componenti specifiche e aMCI
- 3) Valutare l'associazione fra dislipidemia/sue componenti specifiche e AD
- 4) Valutare l'associazione fra dislipidemia/sue componenti specifiche e SMI, aMCI e AD dopo stratificazione per età, sesso e genotipo APOE4, unico fattore di suscettibilità genica ad oggi dimostrato per AD (FARRER ET AL, JAMA 1997).

Come outcome secondario della presente ricerca è stata anche valutata l'associazione fra SMI, aMCI e AD e la presenza delle malattie/fattori di rischio vascolari più frequenti (ie, ipertensione arteriosa, obesità, fumo di sigaretta, diabete mellito, infarto miocardico, fibrillazione atriale e ictus cerebrale).

MATERIALI E METODI

1. Partecipanti

I dati analizzati nella presente tesi di dottorato provengono dal database epidemiologico del progetto **Zabùt Aging Project (ZAP)**, studio epidemiologico longitudinale, population-based, condotto nella comunità rurale di Sambuca di Sicilia, provincia di Agrigento (*Principal Investigator* – Dr. Roberto Monastero, Dipartimento BioNeC, Università degli Studi di Palermo). Tale studio include ad oggi 2 fasi:

- *Baseline data-collection*: fase condotta nel periodo 2001-2003 che ha incluso 2027 soggetti di età ≥ 50 anni su oltre 2600 cittadini arruolabili con una *participation rate* del 77,6%
- *Follow-up a 10 anni*: fase condotta nel periodo 2011-2013 che ha incluso 1023 partecipanti di età ≥ 60 anni su oltre 1350 cittadini arruolabili con una *participation rate* del 75,3%.

ZAP: fasi dello studio		
	ZAP	ZAP²
Study base	2613	1359
Partecipanti	2027 (77,6%)	1023 (75,3%)
Età dei partecipanti	≥ 50 anni	≥ 60 yrs

Caratteristiche dei partecipanti alle fasi di baseline (ZAP) e follow-up a 10 anni dello studio ZAP (ZAP²)

Obiettivo principale dello ZAP è quello di valutare le caratteristiche di epidemiologica descrittiva, analitica e genetica delle principali malattie dell'età adulto-anziana, con particolare focus sulle demenze e l'MCI. I dati utilizzati nella presente tesi sono stati quelli del follow-up a 10 anni, in quanto durante tale fase tutti i soggetti sono stati valutati con una valutazione neuropsicologica completa, fondamentale per la definizione di aMCI in accordo ai correnti criteri diagnostici.

Tutti i soggetti residenti presso il comune di Sambuca di Sicilia, prima dell'inizio dello studio di prevalenza al baseline (31 Ottobre 2001) e del follow-up a 10 anni (31 Ottobre 2011) hanno ricevuto una lettera che dettagliava gli scopi e la natura dello studio. I soggetti sono stati successivamente contattati telefonicamente per conoscere la loro disponibilità a partecipare allo studio. A tutti i soggetti disponibili, è stato fissato un appuntamento per la visita di screening, il quale è avvenuto presso una struttura ambulatoriale comunale e/o presso il domicilio del paziente. Durante la prima visita dello screening i soggetti hanno rilasciato consenso informato per iscritto per la partecipazione allo studio, incluso consenso al trattamento dei dati per analisi genetiche. Tutte le fasi dello ZAP hanno ricevuto il patrocinio del comune di Sambuca di Sicilia e dell'ASP1 di Agrigento, il cui comitato etico ha anche approvato lo svolgimento dello studio. In base alla vigente normativa sulla privacy (DL 196/03 e successive modifiche, autorizzazione generale 22/02/2007), durante il follow-up è stata anche richiesta ed ottenuta autorizzazione al trattamento dei dati genetici.

2. Valutazione Neuropsicologica

Tutti i partecipanti allo ZAP hanno effettuato una valutazione cognitiva completa in 5 domini cognitivi: memoria episodica, abilità prassico-costruttive, linguaggio, funzioni esecutive ed attenzione (vedi tabella sottostante) (SPINLER ET AL, ITAL J NEUROL SCI 1987; LUZZATTI C ET AL, ARCH PSICOL NEUROL PSICHIATRIA 1994; CARLESIMO ET AL, EUR NEUROL 1996; APPOLLONIO ET AL, NEUROL SCI 2005).

Protocollo cognitivo del progetto ZAP	
FUNZIONE COGNITIVA	TEST
Memoria episodica	Lista di Rey rievocazione immediata
	Lista di Rey rievocazione ritardata (15 min)
Abilità visuocostruttive e visuospatiali	Clock Drawing Test
Linguaggio	Token Test
	Denominazione Test di Aachener
Funzioni esecutive	Frontal Assessment Battery
	Fluenze per categorie fonemiche

Per ognuno di questi domini, se i soggetti mostravano punteggi sotto cut-off (≥ 1.5 deviazioni standard rispetto la norma dopo correzione per età e scolarità) venivano considerati come patologici/compromessi in quel particolare dominio cognitivo.

3. Criteri diagnostici per SMI, MCI e AD

3.1 Definizione di SMI

Per la valutazione del SMI è stato adottato il questionario di autovalutazione della memoria di Crook et al. (INT PSYCHOGERIATR 1992). Tale test standardizzato presenta sei domande che vengono poste al paziente riguardo un eventuale cambio delle proprie performance mnesiche rispetto ad un età giovanile. I primi 5 item del test valutano situazioni specifiche frequentemente riportata dai soggetti con disturbi mnesici (eg, ricordare il nome di persone recentemente conosciute, numeri di telefono da poco appresi, dimenticare dove aver posto oggetti a casa, etc), mentre la sesta domanda valuta globalmente la propria memoria rispetto al passato (vedi figura sottostante).

Rispetto al passato, come le sembrano ora le sue capacità nei seguenti compiti di memoria	MOLTO MEGLIO ORA	UN PO' MEGLIO ORA	PIU' O MENO UGUALE	UN PO' PEGGIO ORA	MOLTO PEGGIO ORA
Ricordare i nomi di persone che vi sono appena state presentate.	1	2	3	4	5
Ricordare i numeri di telefono che usate tutti i giorni o almeno 1 volta la settimana	1	2	3	4	5
Ricordare dove avete posto gli oggetti (occhiali, chiavi, ecc.) in casa o in altro luogo	1	2	3	4	5
Ricordare eventi precisi che avete appena letto nel giornale o in riviste	1	2	3	4	5
Ricordare le cose da comprare quando entrate in un negozio o in farmacia	1	2	3	4	5
Complessivamente la sua memoria di adesso rispetto a quella del passato è:	2	4	6	8	10

Se il paziente otteneva un punteggio ≥ 25 (range 7-35, con 35 che rappresenta il punteggio peggiore) è stato considerato affetto da SMI.

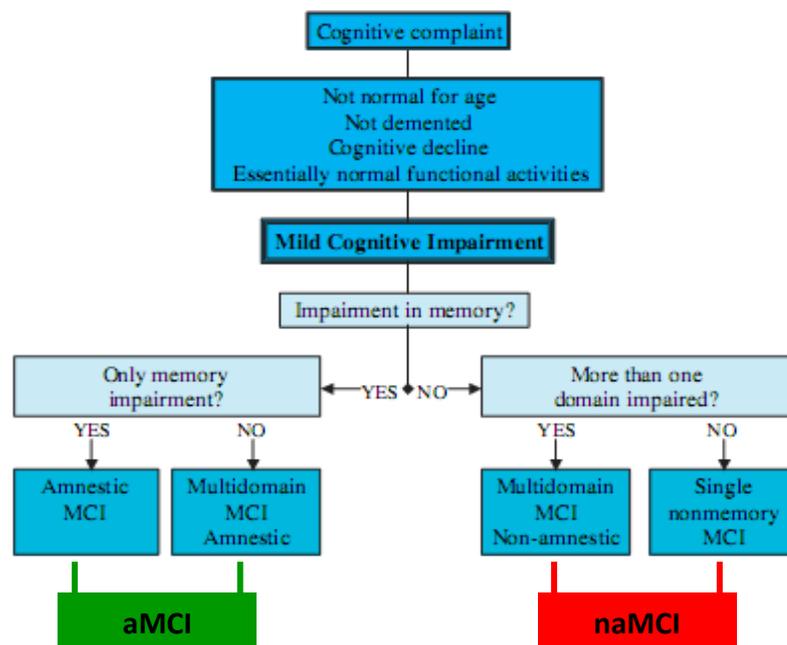
3.2 Definizione di aMCI

Per l'aMCI sono stati utilizzati i criteri di inclusione descritti da Winblad et al (J INTERN MED, 2004), i quali prevedono:

1. Problemi subiettivi di memoria riferiti dal soggetto
2. Compromissione in test cognitivi di memoria episodica
3. Normali abilità di base della vita quotidiana con nulla/minima compromissione delle abilità strumentali della vita quotidiana
4. Assenza di demenza

In breve, i problemi subiettivi di memoria sono stati valutati tramite il questionario MAC-Q come prima descritto per l'SMI. La memoria episodica è stata considerata compromessa quando il soggetto presentava prestazioni deficitarie, rispetto ai criteri normativi per età e scolarità, nella prova di richiamo immediato o ritardato (15 min) della

Lista di Rey (CARLESIMO ET AL, EUR NEUROL 1996). Per quanto riguarda le attività funzionali il soggetto doveva ottenere un punteggio di 6/6 nella scala ADL (KATZ ET AL, JAMA 1963) e perdere al massimo 2 punti nella scala delle IADL (LAWTON ET AL, GERONTOLOGIST 1969). Infine, la presenza di un punteggio alla CDR pari a 0 o 0.5 (HUGHES ET AL, BR J PSYCHIATRY 1982) ed un punteggio al MMSE ≥ 23.8 (FOLSTEIN ET AL, J PSYCHIATR RES 1975) veniva interpretata come assenza di demenza. Tale basso cut-off per il MMSE, corrispondente a quello utilizzato in ambito nazionale per la demenza, è stato adottato viste le scarse performance globali della popolazione sambucese ottenute al baseline ed al follow-up in tutti i test cognitivi, incluso il MMSE. Per la presente tesi sono stati considerati come affetti da aMCI sia i soggetti con deficit amnesico isolato (ie, soggetti con *aMCI single domain*) che quelli in cui il deficit della memoria episodica si associava a deficit in altre funzioni cognitive (ie, soggetti con *aMCI multiple-domain*). Ciò perchè le attuali conoscenze dell'evoluzione prospettica del MCI propendono nell'identificare sostanzialmente una evoluzione verso l'AD dei soggetti con aMCI sia single che multiple domain (PETERSEN ET AL, J INTERN MED 2004).



Flow diagram del processo diagnostico dei soggetti con MCI

modificato da PETERSEN ET AL, J INTERN MED 2004

I soggetti di controllo, dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

1. Punteggio corretto al MMSE ≥ 26
2. Assenza anamnestica di gravi malattie mediche e psichiatriche potenzialmente associate a problemi cognitivi (scompenso cardiaco, diabete insulino-dipendente, depressione major, etc.)
3. Assenza di una precedente anamnesi positiva per trauma cranico maggiore o abuso di sostanze
4. Assenza di demenza, declino funzionale e compromissione mnemonica ad un'intervista clinico-cognitiva (CDR= 0).

3.3 Diagnosi di demenza e AD

La diagnosi di demenza al baseline e al follow-up a 10 anni è stata condotta in accordo ai criteri del DSM-IV e codificata come *demenza clinicamente definita* (presenza di tutti i criteri DSM-IV) o *demenza possibile* (presenza di tutti i criteri escluso uno del DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994). La diagnosi di AD è stata effettuata utilizzando i criteri clinici del NINCDS-ADRDA (MCKHANN ET AL, NEUROLOGY 1984); essa richiedeva un esordio graduale e progressivo e l'assenza di cause secondarie di demenza.

La diagnosi di demenza è stata eseguita per ogni fase dello ZAP da specialisti con specifica preparazione sulle demenze utilizzando una specifica procedura diagnostica. In breve, un board di revisione diagnostica includente due medici con specifico training nella valutazione e diagnosi delle demenze, due neuropsicologi e un neurologo con funzione di senior rivedevano le cartelle cliniche dei partecipanti formulando la diagnosi finale.

4. Assessment lipidico e genotipo APOE4

Per le analisi biochimiche, campioni di sangue sono stati ottenuti eseguendo un prelievo mattutino dopo un periodo di digiuno di circa 12 ore. Il colesterolo totale, i trigliceridi e l'HDL nel siero sono stati valutati tramite metodica enzimatico-colorimetrica standard con un autoanalizzatore (MIRA-PLUS, Roche). L'HDL è stato valutato dopo precipitazione delle particelle contenenti apolipoproteina B con acido fosfotungstico e ione magnesio. I livelli

di colesterolo LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald (CLIN CHEM 1972).

Per la genotipizzazione APOE, il DNA genomico è stato estratto da sangue intero con un metodo commerciale (Pure Gena, Gentra System) ed amplificato mediante PCR usando i primers F4 ed F6. I prodotti di amplificazione sono stati poi digeriti con l'enzima di restrizione CfoI (Hha I) (HIXSON ET AL, J LIPID RES 1990). Il DNA risultava disponibile per 689 soggetti e pertanto le analisi sul genotipo APOE sono stati condotti su tale campione.

5. Valutazione delle malattie/fattori di rischio vascolare

Le seguenti variabili di comorbidità vascolare sono state analizzate nei gruppi in studio:

- Ipertensione arteriosa: il soggetto è stato considerato iperteso se assumeva antipertensivi o se presentava valori pressori con PAO \geq 140/90mmHg in base ai correnti criteri ACCF/AHA per l'ipertensione non complicata negli anziani (J AM COLL CARDIOL 2011)
- Obesità: il soggetto è stato considerato obeso se presentava valori di BMI \geq 30 Kg/m² come indicato dei correnti criteri AHA/ACC/TOS per l'obesità negli adulti (J AM COLL CARDIOL 2014)
- Fumo di sigaretta: il soggetto è stato ritenuto fumatore se fumava almeno 5 sigarette/die al momento della visita di follow-up
- Diabete mellito: il soggetto è stato ritenuto affetto da diabete se assumeva ipoglicemizzanti orali/insulina o se presentava valori glicemici a digiuno \geq 110mg/dl (criteri NCEP-ATP III, JAMA 2001)
- Anamnesi positiva per patologie vascolari (ie. infarto, fibrillazione atriale e ictus): tali diagnosi sono state formulate se il paziente allegava alla visita documentazione medica attestante specifica diagnosi dopo ricovero in regime di day hospital e/o ricovero ordinario

6. Analisi dei dati

Per le analisi descrittive generali, sono stati utilizzati i seguenti test statistici: il chi-quadro, e l'analisi della varianza ad una via sono stati usati per comparare le proporzioni e le differenze medie fra i gruppi in studio. Per la valutazione della presenza/assenza di dislipidemia e delle sue componenti (ie, iperCT, iperLDL, iperTG e DisM [iperCT + iperTG], i valori delle frazioni lipidiche ottenuti sono stati dicotomizzati utilizzando i cut-off per la Sindrome Metabolica consigliati dalle Linee Guida NCEP-ATPIII (JAMA, 2001). In particolare, sulla scorta di tali criteri sono stati utilizzati i seguenti cut-off per la classificazione dei valori lipidici borderline-elevati (vedi tabella pagina seguente):

- iperCT: valori ≥ 200 mg/dlHli
- iperLDL: valori ≥ 130 mg/dl
- iperTG: valori ≥ 150 mg/dl
- DisM: ipertCT+iperTG

ATP III Classification of LDL, Total, and HDL Cholesterol (mg/dL)	
LDL Cholesterol – Primary Target of Therapy	
<100	Optimal
100-129	Near optimal/above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥ 190	Very high
Total Cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥ 240	High
HDL Cholesterol	
<40	Low
≥ 60	High

*Le linee guida NCEP-ATP III prevedono valori soglia per la IperTG pari a ≥ 150 mg/d

Per valutare l'associazione fra presenza/assenza di dislipidemia e sue componenti, diversi modelli di regressione logistica (Odds Ratio [OR] di avere/non avere una certa

caratteristica nel gruppo in studio) sono stati implementati all'interno del continuum cognitivo SMI → aMCI → AD. Le analisi di regressione logistica, condotte calcolando gli OR con 95% CI, sono state eseguite tramite 2 modelli statistici:

- Modello 1) controllando per età, sesso e scolarità
- Modello 2) controllando per il funzionamento cognitivo globale, la presenza di sintomi depressivi, i deficit funzionali nelle ADL e IADL, l'impairment motorio e la comorbidità somatica.

Il funzionamento cognitivo globale è stato valutato con il punteggio corretto totale del MMSE (FOLSTEIN ET AL, J PSYCHIATR RES 1975), scala validata per lo screening del deterioramento cognitivo in età senile. Per le abilità funzionali è stato valutato il numero di abilità perse nella scala ADL (range 1-6) (KATZ ET AL, JAMA 1963) e IADL (range 0-8) (LAWTON ET AL, GERONTOLOGIST 1969). Per quanto attiene la presenza/assenza di sintomi depressivi questa è stata valutata con la scala comportamentale CES-D (RADLOFF, J YOUTH ADOLESC 1991), mentre l'impairment motorio è stato valutato con lo score di valutazione per i sintomi parkinsoniani UPDRS-ME (Fahn et al, 1987). In ultimo, la comorbidità è stata determinata tramite la CIRS, che valuta la gravità di malattia di 13 diversi organi/apparati, assegnando un punteggio che va da 1 (assenza di malattia) a 5 (prognosi infausta) (PARMELEE ET AL, J AM GERIATR SOC 1995). In particolare, è stato considerato l'indice di comorbidità (CIRS severity index), ottenuto dalla somma dei 13 punteggi. In ultimo, le analisi inerenti la prevalenza della dislipidemia e delle sue subcomponenti sono state stratificate per età (adulti-giovani anziani= 60-74 anni vs anziani/molto anziani= ≥75 anni), per sesso (maschile vs femminile) e per la presenza del genotipo APOE4. Per tutte le analisi il livello minimo di significatività è stato stabilito al valore di $p \leq 0.05$. Le analisi statistiche sono state condotte con il software statistico SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA).

RISULTATI

1. Campione analizzato

Dei 1023 soggetti arruolati allo studio di follow-up a 10 anni dello ZAP, 90 soggetti venivano esclusi in quanto affetti da forme di demenza non-AD, parkinsonismo, psicosi e ritardo mentale. I 933 soggetti rimanenti venivano così classificati in base ai criteri per SMI, MCI e AD come segue:

Distribuzione dei vari gruppi con e senza disturbi cognitivi nel campione ZAP di follow-up a 10 anni		
Gruppo	n.	%
Controlli (CONS)	266	28.5
SMI	191	20.5
aMCI	280	30
naMCI	116	12.4
AD	80	8.6
Campione totale, n= 933		

Alla luce dell'ipotesi di partenza, valutare cioè l'associazione fra dislipidemia e lo spettro cognitivo neurodegenerativo associato ad un disturbo mnesico, sono stati esclusi dalle analisi i 116 soggetti con MCI non-amnestico. Pertanto, il campione definitivo analizzato nella presente ricerca è stato pari a $933-116=$ **817 soggetti**. Tali soggetti presentavano globalmente un'età media (\pm SD) di 74.5 (8.8) anni e una scolarità media di 5.9 (3.9) anni. Il campione comprendeva 447 (54.7%) soggetti d'età di 60-74 anni e 370 (45.3) con età \geq 75 anni. Per quanto attiene la distribuzione per sesso, il campione era composto da 454 (55.6%) donne e 363 (44.4%) uomini.

2. Dati demografici, cognitivi, funzionali, depressivi, motori e comorbidità globale

I vari gruppi in studio differivano significativamente nell'analisi dopo ANOVA e chi-quadro per trend nei parametri demografici, cognitivi, funzionali, depressivi, motori e nell'indice di comorbidità somatica (ps da .004 a <.0001 — vedi tabella seguente)

Dati demografici, funzionali (ADL e IADL), funzionamento cognitivo globale (MMSE), sintomatologia depressiva (CES-D) e comorbidità (CIRS) nel campione analizzato

Variabile	Gruppo				P
	CONS n=266	SMI n=191	aMCI n=280	AD n=80	
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	
Età	71.8 (7.5)	72.6 (7.5)	75.5 (8.6)	85.1 (6.6)	<.0001
Scolarità	7.1 (4.2)	6.6 (3.8)	4.7 (3.5)	4.3 (3.0)	<.0001
MMSE corretto	28.2 (1.9)	27.9 (2.0)	25.6 (3.3)	14.2 (6.1)	<.0001
n. ADL perse	0.3 (0.5)	0.5 (0.9)	0.7 (1.1)	3.4 (2.1)	<.0001
n. IADL perse	0.06 (0.2)	0.2 (0.7)	0.6 (1.3)	5.8 (2.4)	<.0001
CES-D	8.2 (8.0)	12.4 (9.9)	12.5 (11.2)	13.1 (14.1)	<.0001
UPDRS-ME	1.9 (3.8)	2.6 (35.1)	5.6 (9.3)	27.3 (17.4)	<.0001
CIRS	19.5 (3.4)	20.2 (3.3)	21.3 (3.5)	23.9 (3.9)	<.0001
	%	%	%	%	
Sesso femminile	56.8	64.9	42.3	72.5	<.0001
Genotipo APOE4*	4.9	4.5	6.4	11.3	.004

*Disponibile per 689 soggetti.

Per quanto attiene i confronti fra i vari gruppi in studio, l'età risultava differire significativamente nei soggetti aMCI (p= .001) e AD (p= <.0001) vs CONS e SMI. Gli AD risultavano a loro volta significativamente più anziani degli aMCI (p= <.0001). Similarmente, la scolarità differiva statisticamente nei soggetti aMCI e AD vs CONS e SMI (ps <.0001 per tutti i confronti). Per quanto attiene il sesso, i partecipanti con AD e SMI mostravano una significativa prevalenza del sesso femminile vs CONS e MCI (ps da .03 a <.0001). Questi ultimi a loro volta erano l'unico gruppo a presentare una maggior frequenza di soggetti di sesso maschile.

Dal punto di vista cognitivo globale il punteggio al MMSE risultava differire significativamente nei soggetti aMCI e AD vs CONS e SMI (ps <.0001 per tutti i confronti),

ma anche negli AD vs aMCI ($p = <.0001$). Al contrario, i soggetti SMI non differivano nello score MMSE dai controlli. Per quanto riguarda l'impairment funzionale, i partecipanti con AD presentavano una significativa compromissione nelle ADL e IADL rispetto a tutti gli altri gruppi in studio ($ps <.0001$ per tutti i confronti). I soggetti con aMCI mostravano un impairment funzionale significativo nelle ADL vs CONS ($p = .003$) e nelle IADL vs SMI ($p = .001$) e CONS ($p = <.0001$). Anche in questo caso, i soggetti con SMI non presentavano una maggior compromissione funzionale dei CONS.

Dal punto di vista depressivo, tutti i gruppi in studio presentavano una maggior severità dei sintomi rispetto ai CONS (ps da $.02$ a $<.0001$), mentre SMI, aMCI e AD non differivano fra loro. I sintomi motori extrapiramidali lievi valutati con lo score UPDRS-ME apparivano significativamente più evidenti nei soggetti aMCI e AD vs CONS e SMI ($ps <.001$ per tutti i confronti). Gli AD presentavano un maggior impairment motorio degli aMCI ($p = <.0001$), mentre i soggetti SMI non differivano dai CONS.

Per quanto attiene l'indice di comorbidità somatica, i soggetti con aMCI e AD presentavano un maggior carico di multimorbilità vs CONS e SMI (ps da $.01$ a $<.0001$). Anche in questo caso gli AD presentavano un maggior indice di comorbidità degli aMCI ($p = <.0001$), mentre i soggetti SMI non differivano dai CONS.

In ultimo, i partecipanti con aMCI e AD mostravano una significativa frequenza del genotipo APOE4 vs CONS e SMI (ps da $.03$ a $.005$); inoltre, gli AD avevano una frequenza di APOE4 maggiore degli aMCI ($p = .004$).

3. Prevalenza globale della dislipidemia e sue componenti nei gruppi in studio

I vari gruppi in studio differivano significativamente nell'analisi dopo ANOVA e chi-quadro per trend soltanto nei parametri dei valori continui di colesterolo totale e HDL, nonché nelle frequenza del iperCT (ps da $<.03$ a $.05$ — vedi tabella seguente).

Comunque, per quanto attiene i confronti fra i vari gruppi in studio non si osservavano differenze significative rispetto ai controlli o fra gruppi con disturbi mnesici riguardo i valori continui dei vari lipidi esaminati. Riguardo la prevalenza dei vari disturbi lipidici, non

si osservavano differenze significative fra CONS vs SMI e AD. Al contrario i soggetti con aMCI presentavano minor prevalenza di iperCT ($p = .005$), iperLDL ($p = .05$) e dislipidemia mista ($p = .04$) rispetto ai controlli, e rispetto ai soggetti con SMI ($p = .02$). Non vi era, comunque, alcuna associazione significativa fra tali parametri negli aMCI vs CONS e SMI dopo analisi di regressione logistica. In ultimo, nessuna differenza era presente paragonando SMC vs AD e aMCI vs AD.

Valori lipidici e prevalenza della dislipidemia e sue componenti nel campione analizzato

Variabile	Gruppo				P
	CONS n=266	SMI n=191	aMCI n=280	AD n=80	
	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	
Colesterolo totale	190.4 (35.9)	187.7 (39.3)	181.3 (38.8)	187.9 (43.9)	.05
Colesterolo HDL	53.4 (15.3)	55.2 (15.8)	51.7 (13.0)	56.1 (18.2)	.04
Colesterolo LDL	112.8 (32.8)	109.8 (33.7)	106.4 (31.8)	108.9 (37.0)	ns
Trigliceridi	121.2 (77.7)	113.6 (50.2)	119.7 (97.5)	114.3 (61.8)	ns
	%	%	%	%	
IperCT	42.2	40.7	30.3	38.6	.03
IperLDL	31.3	30.7	23.4	27.1	ns
IperTG	21.5	20.6	22.1	20	ns
DisM	29.5	29.1	21.7	25.7	ns

4. Prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei gruppi in studio dopo stratificazione per età, sesso e presenza del genotipo APOE4

Per quanto attiene la prevalenza della dislipidemia nei soggetti 60-74 anni vs ≥ 75 anni il chi-quadro per trend mostrava livelli significativi soltanto per quanto attiene la frequenza di iperCT ($p = .003$) e DisM ($p = .05$) nei soggetti con età ≥ 75 anni. Comparando i vari gruppi in studio, i soggetti con SMI non presentavano alcuna differenza rispetto ai controlli ed agli AD. Al contrario, una modica differenza si osservava per gli aMCI ≥ 75 anni che presentavano frequenze di IperCT ($p = .02$) e DisM ($p = .03$) significativamente minori ai CONS (vedi tabella seguente). Dopo regressione univariata e controllo per sesso e scolarità, soltanto l'iperCT risultava essere significativamente inferiore negli aMCI vs

CONS con un OR=0.5, 95% CI: 0.3-0.99, ma tale differenza non era più presente dopo controllo per le varie covariate dell'analisi multivariata (vedi Modello 2, analisi dati).

Similarmente, i soggetti con aMCI ≥ 75 anni presentavano frequenze di IperCT ($p = .001$) e DisM ($p = .02$) significativamente minori ai soggetti con SMI. Dopo regressione univariata l'iperCT risultava essere significativamente inferiore negli aMCI vs SMI con un OR=0.4, 95% CI: 0.2-0.8, ma tale differenza non era più presente dopo regressione multivariata. In ultimo, gli aMCI ≥ 75 anni presentavano frequenze di IperCT ($p = .007$) significativamente minori agli AD, ma tali differenze non risultavano significative dopo regressione logistica. Non vi era alcuna differenza rispetto la prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei soggetti con AD vs CONS.

Prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei soggetti 60-74 anni vs ≥ 75 anni

Variabile	60-74 anni				P
	CONS n=178	SMI n=128	aMCI n=134	AD n=7	
	%	%	%	%	
IperCT	46.7	40.2	42.3	57.1	.ns
IperLDL	33.9	33.1	31.5	28.6	ns
IperTG	23.7	21.3	29.2	28.6	ns
DisM	31.4	30.7	30.8	42.9	ns
	≥ 75 anni				
	CONS n=88	SMI n=63	aMCI n=146	AD n=73	
IperCT	32.9	41.9	19.0	36.5	.003
IperLDL	25.6	25.8	15.6	23	ns
IperTG	17.1	19.4	15.3	19	ns
DisM	25.6	25.8	13.1	22.8	.05

Quando i partecipanti allo studio venivano stratificati per sesso non vi erano globalmente differenze significative. Comparando i vari gruppi in studio, l'unica differenza significativa riguardava la prevalenza di IperCT negli aMCI di sesso femminile che risultava modicamente inferiore vs CONS ($p = .04$). Tale differenza non era più presente dopo regressione logistica e controllo per le variabili demografiche.

In ultimo, per quanto attiene la stratificazione per genotipo APOE4, non vi erano globalmente differenze significative, nè differenze erano presenti dopo comparazione fra gruppi. I dati dopo stratificazione per sesso e genotipo APOE4 sono mostrati nelle due tabelle successive.

Prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei partecipanti di sesso maschile vs femminile

Variabile	Uomini				P
	CONS n=115	SMI n=67	aMCI n=159	AD n=22	
	%	%	%	%	
lperCT	30.2	22.7	24.5	27.8	ns
lperLDL	28.6	19.7	20.1	22.2	ns
lperTG	26.4	16.7	22.6	16.7	ns
DisM	25.5	18.2	17.4	16.7	ns

Variabile	Donne				P
	CONS n=151	SMI n=124	aMCI n=121	AD n=58	
	%	%	%	%	
lperCT	51	50.4	38.4	42.3	ns
lperLDL	33.1	36.6	27.9	28.8	ns
lperTG	17.9	22.8	21.4	21.2	ns
DisM	32.4	35	27.7	28.8	ns

Prevalenza della dislipidemia e sue componenti nei soggetti APOE4+ vs noAPOE4

Variabile	Genotipo APOE4+				P
	CONS n=13	SMI n=8	aMCI n=19	AD n=9	
	%	%	%	%	
lperCT	30.2	22.7	24.5	27.8	ns
lperLDL	28.6	19.7	20.1	22.2	ns
lperTG	26.4	16.7	22.6	16.7	ns
DisM	25.5	18.2	17.4	16.7	ns

Variabile	Genotipo noAPOE4				P
	CONS n=218	SMI n=161	aMCI n=199	AD n=62	
	%	%	%	%	
lperCT	51	50.4	41.4	42.3	ns

lperLDL	33.1	36.6	27.9	28.8	ns
lperTG	17.9	22.8	21.4	21.2	ns
DisM	32.4	35	27.7	28.8	ns

5. Prevalenza delle malattie/fattori vascolari nei gruppi in studio

Per ciò che riguarda la prevalenza delle più frequenti malattie/fattori di rischio vascolare, i vari gruppi differivano al chi-quadro per trend soltanto per la prevalenza di obesità, fumo, infarto miocardico e ictus (ps da .04 a .007 — vedi tabella seguente).

Per quanto attiene il confronto fra gruppi, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa risultava statisticamente inferiore nei soggetti con AD vs SMC ($p = .03$). Tale effetto era significativo dopo regressione logistica e controllo per variabili demografiche con $OR = 0.2$, 95% CI: 0.1-0.5, ma tale associazione non era più presente dopo analisi multivariata. Gli AD, inoltre, presentavano una minore frequenza di obesità verso i CONS ($p = .005$), SMC ($p = .03$) e aMCI ($p = .03$), sebbene tali dati non raggiungevano significatività statistica dopo regressione logistica. Il fumo di sigaretta risultava significativamente meno frequente negli AD ($p = .008$) e negli aMCI ($p = .03$) rispetto ai CONS, ma di nuovo tali dati non raggiungevano significatività statistica dopo regressione logistica. In ultimo, la prevalenza del diabete non differiva fra i gruppi in studio.

Prevalenza delle malattie vascolari nel campione analizzato

Variabile	Gruppo				P
	CONS n=266	SMI n=191	aMCI n=280	AD n=80	
	%	%	%	%	
Ipertensione arteriosa	71.8	75.9	69.3	61.3	ns
Obesità	50	46	45.5	31.6	.04
Fumo	12.8	6.8	7.1	2.5	.01
Diabete	21.2	24.6	25.4	16.3	ns
Infarto	6.4	9.9	7.2	1.8	.03
Fibrillazione atriale	6.4	8.4	9.3	12.5	ns
Ictus	1.5	3.7	7.5	5.0	.007

Dal punto di vista cardiologico i soggetti con AD presentavano una minore prevalenza di infarto verso i CONS ($p = .02$), SMC ($p = .003$) e aMCI ($p = .01$), ma tale associazione non

veniva confermata dopo analisi di regressione; inoltre, la frequenza della fibrillazione atriale non differiva fra i gruppi in studio. In ultimo, la prevalenza di ictus cerebrale risultava significativamente più presente nei soggetti con aMCI vs CONS ($p = .001$) e tale risultato si confermava dopo regressione logistica e controllo per variabili demografiche (OR=4.2, 95% CI: 1.4-13.0). Anche in questo caso, comunque, dopo controllo per covariate, l'associazione fra ictus e aMCI vs CONS non risultava più significativa.

DISCUSSIONE

Obiettivo principale della seguente ricerca è stato quello di valutare l'associazione fra dislipidemia e sue specifiche componenti (ipercolesterolemia totale, ipercolesterolemia LDL, ipertrigliceridemia e dislipidemia mista) e lo spettro cognitivo neurodegenerativo associato ad un disturbo mnesico all'interno del continuum cognitivo SMI → aMCI → AD. Come obiettivo secondario è stato valutato l'associazione fra SMI, aMCI e AD e la presenza delle malattie/fattori di rischio vascolari più frequenti (ie, ipertensione arteriosa, obesità, fumo di sigaretta, diabete mellito, infarto miocardico, fibrillazione atriale e ictus cerebrale).

A tal fine sono stati utilizzati i dati provenienti da uno studio di popolazione, lo Zabùt Aging Project, condotto nel comune di Sicilia in provincia di Agrigento, del quale sono stati utilizzati i dati cross-sectional del follow-up a 10 anni. L'utilizzo di dati di popolazione ha permesso di ridurre la possibilità di *selection bias*, la possibilità cioè che un fattore di rischio sia più o meno associato ad una popolazione in studio in quanto questa non è rappresentativa della popolazione generale; nel nostro caso il rischio di *selection bias* è stato minimo in quanto sono stati utilizzati dati provenienti da una popolazione d'età ≥60 anni la cui partecipazione allo studio è stata di oltre il 75%, dato piuttosto raro nel meridione d'Europa.

Nella presente ricerca sono stati inclusi 817 partecipanti allo studio ZAP dei quali 266 CONS, 191 SMI, 280 aMCI e 80 AD. La numerosità di tale campione ci ha permesso di effettuare analisi stratificate per età, sesso e genotipo APOE4 le quali, a parte quelle relative a quest'ultima variabile – un genotipo APOE4 era infatti presente in circa il 6% della popolazione valutata – sono da considerarsi statisticamente congrue per uno studio cross-sectional.

1. Dati demografico-clinici e genotipo APOE4

Per quanto attiene la prevalenza delle 3 condizioni cliniche valutate (ie, SMI=20.5%; aMCI=30%; AD=8.6%), i nostri dati sono in linea con quanto descritto da studi di

popolazione precedenti condotti in comunità rurali con bassa scolarità (BALLARD ET AL, LANCET 2011; MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007). Dal punto di vista demografico, come atteso, i soggetti con aMCI e AD presentavano una significativa e maggiore età e inferiore scolarità rispetto ai CONS e SMI, mentre in tutti i gruppi in studio eccetto che per gli aMCI il sesso maggiormente presente era quello femminile. Tali dati sono congrui con quanto già dimostrato in letteratura in quanto l'MCI e la demenza si riscontrano maggiormente in soggetti con età avanzata e bassa scolarità; l'AD presenta una maggiore prevalenza nel sesso femminile, mentre l'MCI sembra essere più frequente nel sesso maschile (BALLARD ET AL, LANCET 2011; PETERSEN ET AL, NEUROLOGY 2010).

Similmente a quanto descritto in letteratura, i soggetti con AD e aMCI presentavano rispettivamente peggiori performance al MMSE ed un maggior impairment funzionale alle ADL e IADL (BALLARD ET AL, LANCET 2011; MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007), mentre non vi erano differenza fra CONS e SMI in tali variabili. Dal punto di vista della comorbidità somatica globale, i soggetti con AD e MCI presentavano indici superiori ai CONS e agli SMI che riportavano un indice di comorbidità simile; comunque, questi ultimi insieme agli aMCI e AD presentavano maggior severità di sintomi depressivi. Tali dati ottenuti nei soggetti con SMI confermano precedenti report in letteratura condotti in soggetti con aMCI che hanno mostrato come il disturbo depressivo può essere considerato una caratteristica clinica del declino cognitivo pre-AD, rappresentando quindi un predittore per la progressione da MCI a AD (PALMER ET AL, NEUROLOGY 2007). Dal punto di vista fisiopatologico i disturbi depressivi potrebbero: 1) rappresentare da un lato una reazione soggettiva al deficit/riferito subiettivo di problemi mnesici; 2) dall'altro, riflettere alterazioni neuropatologico/neurochimiche precoci facenti parte del lungo processo neurodegenerativo che caratterizza la demenza. Dal punto di vista dell'approccio clinico, l'insorgenza precoce di sintomi depressivi in soggetti con SMI e aMCI potrebbe rappresentare un potenziale marker clinico di evoluzione ad AD. Purtroppo, ad oggi non sono stati descritti dati prospettici sul ruolo dei sintomi depressivi nella progressione del continuum cognitivo SMI → aMCI → AD. Comunque, è interessante rilevare che un recente studio di popolazione americano ha mostrato come la depressione rappresenta un fattore indipendentemente associato al SMI (CHEN ET AL, PLOS ONE 2014).

In ultimo, i dati della presente tesi confermano il genotipo APO4 come caratterizzante l'AD e l'aMCI, mentre i soggetti con SMI non presenterebbero tale gene di suscettibilità vs i controlli. Le differenze fra i presenti dati e quanto precedentemente osservato da altri autori (SMALL ET AL, AM J PSYCHIATRY 1999) sono verosimilmente da attribuirsi alla inclusione di differenti gruppi clinici nel nostro studio rispetto a quello di Small et al. Tali autori, infatti, hanno esaminato 39 soggetti con SMI e con deficit della memoria episodica, dimostrando un associazione di tali due gruppi con il genotipo APOE4. Nel nostro caso i soggetti con aMCI presentavano un disturbo subiettivo di memoria insieme ad un deficit di memoria episodica, confermando indirettamente quanto mostrato da Small et coll. Al contrario, i soggetti con SMI isolato non presentavano alcuna associazione con il genotipo APOE4 e tale dato conferma quanto descritto in precedenza in un altro studio di popolazione cross-sectional (HARWOOD ET AL, INT J GERIATR PSYCHIATRY 2004). L'associazione fra APOE4 e SMI necessita pertanto di conferma tramite dati prospettici provenienti da studi di popolazione, in quanto, i principali studi ad oggi condotti sull'SMI hanno avuto un disegno di tipo cross-sectional e non hanno valutato il ruolo del APO4 come gene di suscettibilità genica per tale condizione pre-demenza (SLAVIN ET AL, AM J GERIATR PSYCHIATRY 2010; PARADISE ET AL, BMC PSYCHIATRY 2011).

2. Dislipidemia e associazione con SMI, aMCI e AD

I dati della presente testi non mostrano una significativa associazione fra dislipidemia e sue subcomponenti (iperCT, iperLDL, iperTG e DisM) nei soggetti con SMI, aMCI e AD. L'analisi di tali variabili dopo stratificazione per età, sesso e genotipo APOE4 non ha modificato sostanzialmente tali dati, seppure i soggetti con aMCI ultrasettantacinquenni e di sesso femminile mostrassero la tendenza ad avere una minor frequenza di iperCT rispetto agli altri gruppi in studio. Tali dati, come già accennato nell'introduzione della seguente tesi, suggeriscono tali osservazioni: 1) Buona parte degli studi di associazione fra dislipidemia e aMCI/AD hanno valutato soltanto i livelli di colesterolo totale e non quelli delle altre frazioni (ie, LDL, HDL), pertanto i risultati non sono comparabili fra i vari studi; 2) gli studi che hanno effettuato una valutazione dei valori lipidici al *midlife*, quando il processo neuropatologico dell'AD non è ancora iniziato, mostrano un'associazione fra aumentato colesterolo e rischio di AD, mentre quelli che hanno studiato i valori lipidici al

latelife (≥ 65 anni) in pazienti con MCI/AD seguiti prospetticamente non hanno spesso trovato alcuna associazione. Ciò potrebbe suggerire che sia il processo fisiopatologico stesso che sottende l'AD ad alterare i valori lipidici, riducendoli; 3) Solo uno studio ad oggi ha mostrato un debole effetto dell'ipercolesterolemia come fattore associato al SMI (PARADISE ET AL, BMC PSYCHIATRY 2011), ma tale dato non è stato valutato in altri studi (SLAVIN ET AL, AM J GERIATR PSYCHIATRY 2010).

3. Malattie/fattori vascolari e associazione con SMI, aMCI e AD

Come per la dislipidemia i dati della presente tesi non confermano una significativa associazione fra malattie/fattori di rischio vascolari e SMI, aMCI o AD vs soggetti di controllo. Tali dati, sebbene parzialmente attesi per l'SMI, sono differenti rispetto ai precedenti studi di popolazione che hanno mostrato come le malattie vascolari si associano all'aMCI e AD (MARIANI ET AL, J ALZHEIMERS DIS 2007; DE LA TORRE, AGEING RES REV 2010). Infatti, nella presente ricerca l'unico fattore vascolare che è risultato debolmente associato all'aMCI vs CONS era la presenza di un pregresso ictus. Tale associazione, sebbene piuttosto congrua dopo analisi univariata (OR=4.2), non è stata confermata dopo successivo controllo per covariate e pertanto è da ritenere globalmente piuttosto debole. Anche in tale caso le differenze fra la presente tesi ed i report precedenti meritano le seguenti considerazioni: 1) i dati della presente tesi sono provenienti da uno studio cross-sectional per cui la relazione fra i fattori di rischio vascolare studiati e le varie sindromi amnesiche valutate può essere solo ipotizzata e nessuna inferenza prospettica può essere descritta; 2) il campione analizzato in questa ricerca presenta un'età media di 75 anni e dati precedenti in letteratura mostrano come studi di associazione cross-sectional fra fattori vascolari e MCI/AD in soggetti ultrasettantenni sono spesso negativi in quanto alcune variabili (ie. glicemia, colesterolo, pressione arteriosa, peso corporeo) tendono a diminuire nel soggetto molto anziano, inficiando così la significatività dell'associazione (QIU ET AL, LANCET NEUROL 2005; JOHNSON ET AL, ARCH NEUROL 2006; STEWART ET AL, ARCH NEUROL 2007); 3) Come descritto per la dislipidemia, i pochi studi ad oggi effettuati su fattori di rischio vascolare e SMI hanno mostrato soltanto una debole associazione con

l'ipertensione arteriosa (CHEN ET AL, PLOS ONE 2014), ma tale dato non è stato confermato da altri autori (PARADISE ET AL, BMC PSYCHIATRY 2011).

CONCLUSIONI

I dati della presente tesi rappresentano un'analisi preliminare, cross-sectional, di differenti fattori di rischio vascolare e principalmente della dislipidemia all'interno dello spettro cognitivo neurodegenerativo che si associa ad un disturbo mnesico nel continuum cognitivo SMI → aMCI → AD.

I dati analizzati non evidenziano associazioni significative fra la dislipidemia e le sue subcomponenti e le sindromi amnesiche neurodegenerative indagate. Similarmente, altre patologie vascolari ad alta frequenza quali il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'obesità e le malattie cardio- e cerebrovascolari non hanno mostrato una robusta associazione con gli outcome indagati. Prossimo step di questa ricerca sarà la valutazione prospettica di tali fattori vascolari utilizzando il database dello Zabùt Aging Project utilizzando i casi incidenti a 10 anni di SMI, aMCI e AD. Un'ulteriore analisi porterà alla correlazione tra valori differenziali delle diverse variabili in esame (es. valori lipidici al baseline – valori lipidici al follow-up) e le performance cognitive ottenute al follow-up. Crediamo che in tal modo si potrà dare un maggior contributo al ruolo che la dislipidemia e gli altri fattori di rischio vascolare svolgono all'interno del processo neuropatologico sottostante il cognitive impairment dell'anziano e l'AD.

Bibliografia

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Appollonio I, Leone M, Isella V, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 2005; 26: 108–16.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011;5(4):259-352.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377(9770):1019-31.
- Buckley R, Saling MM, Ames D, et al: Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging (AIBL) Research Group. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *Int Psychogeriatr* 2013;25(8):1307-15.
- Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry* 2003;182:449-54.
- Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and quantitative analyses of cognitive impairment. *Eur Neurol* 1996;36: 378–84.
- Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PLoS One* 2014;9(6):e98630.
- Crook TH, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: The MAC-Q. *Int Psychogeriatrics* 1992;4(2):165-75.
- de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2010;9(3):218-25.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614-29.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734-46.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds): Recent Developments in Parkinson's Disease. Florham Park, Macmillan Health Care Information 1987, vol 2, pp 153-63.

- Fan QW, Yu W, Gong JS, et al. Cholesterol-dependent modulation of dendrite outgrowth and microtubule stability in cultured neurons. *J Neurochem* 2002; 80(1): 178-90.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278(16):1349-56.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-7.
- Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007;68(4):288-91.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
- Frisardi V, Solfrizzi V, Seripa D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2010;9(4):399-417.
- Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CC. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology* 2013;80(23):2112-20.
- Ghebremedhin E, Schultz C, Thal DR, et al. Gender and age modify the association between APOE and AD-related neuropathology. *Neurology* 2001;56(12):1696-701.
- Gifford KA, Liu D, Damon SM, et al. Subjective memory complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2015;44(1):309-18.
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Mullan M, Duara R. No association between subjective memory complaints and apolipoprotein E genotype in cognitively intact elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(12):1131-9.
- Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66(3):343-48.
- Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990;31:545-8.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-72.
- Jack CR Jr. Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play. *Radiology* 2012;263(2):344-61.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
- Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27(12):1751-6.
- Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al; German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(4):414-22.
- Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, et al; German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement* 2014;10(1):76-83.

- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10(6):844-52.
- Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1312-17.
- Jonker C, Geerlings MI, and Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Ger Psychiatry* 2000;15:983-91.
- Jorm A, Butterworth P, Anstey K, et al. Memory complaints in a community sample aged 60e64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and whitematter hyperintensities. *Psychol Med* 2004; 34:1495-1506.
- 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; 185: 914-19.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E ε4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137(3):149-55.
- Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014 Dec 17;312(23):2551-61.
- Launer LJ, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology* 2001;57(8):1447-52.
- Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
- Luzzatti C, Willmes K, De Bleser R, et al. New normative data for the Italian version of the Aachen Aphasia Test (AAT). *Arch Psicol Neurol Psichiatria* 1994; 55:1086-131.
- Mariani E, Monastero R, Mecocci P. Mild cognitive impairment: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2007;12(1):23-35.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 8;7:CD007514.
- 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;34:939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9.
- Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005;64(10):1689-95.
- Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2009;18(1):11-30.
- Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E ε 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17(1):14-20.
- Palmer K, Wang HX, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002;159:436-42.
- Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Bäckman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68(19):1596-602.

- Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011 Jul 1;11:108.
- Parmelee 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: 130-7.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology* 2010;75(10):889-97.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94.
- Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153(3):182-93.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:487-99.
- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(2):111-28.
- Radloff LS. The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults. *J Youth Adolesc* 1991;20(2):149-66.
- Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005;64(8):1378-83.
- Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61(5):705-14.
- Reitz C, Tang MX, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(3):232-7.
- Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic. *Ann Intern Med* 2013;159(10):688-97.
- Ritchie K, Artero S, Touchon J: Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2012;78(5):342-51.
- Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014;82(4):317-25.
- Sajjad A, Mirza SS, Portegies ML, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Tiemeier H, Ikram MA. Subjective memory complaints and the risk of stroke. *Stroke* 2015;46(1):170-5.
- Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology* 2012;79(13):1332-9.
- Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol* 2011;68(11):1385-92.
- Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011;68(10):1239-44.
- Shie FS, Jin LW, Cook DG, Leverenz JB, LeBoeuf RC. Diet-induced hypercholesterolemia enhances brain A beta accumulation in transgenic mice. *Neuroreport* 2002;13(4):455-9.
- Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, Sachdev PS. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(8):701-10.
- Small GW, Chen ST, Komo S, et al. Memory self-appraisal in middle-aged and older adults with the apolipoprotein E-4 allele. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1035-8.

- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004;63(10):1882-91.
- Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late life cognition: twenty-one year follow-up study. *Neurology* 2007; 68:751-6.
- Sparks DL, Kuo YM, Roher A, Martin T, Lukas RJ. Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation: preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:335-344.
- Spinnler H, Tognoni G, Italian Group on the Neuropsychological Study of Ageing. Italian standardization and classification of neuropsychological tests. *Ital J Neurol Sci* 1987; 6(suppl 8):1–120.
- Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2007; 64:103-7.
- Striepens N, Scheef L, Wind A, et al. Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume. *Psychol Med* 2011;41(9):1997-2006.
- Tervo S, Kivipelto M, Hänninen T, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(3):196-203.
- van der Flier WM, van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AW et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol* 2004;251(6):671-5.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256(3):240-6.
- Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002;59(3):378-84.
- Zambón D, Quintana M, Mata P, et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 2010;123(3):267-74.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Prof. Maurizio Averna, Coordinatore del Dottorato in “Fisiopatologia del Metabolismo: Lipidi e Lipoproteine” del Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica per la sua cortesia e disponibilità. Un grazie di cuore va al Prof. Angelo “Baldo” Cefalù che mi ha seguito sempre con enorme simpatia e cortesia nel corso di questi anni.

In ultimo, un ringraziamento particolare merita tutto il personale medico-paramedico che nel corso di questi anni si è speso per raccogliere i dati dello Zabùt Aging Project ed i cittadini di Sambuca di Sicilia che hanno con interesse partecipato al progetto.