

Fattori di rischio e protetti vi della demenza: revisione della letteratura

Mauro Colombo

Fondazione Golgi Cenci

Istituto Arici Sega Brescia 11 novembre 2026

- Per ogni problema complesso c'è sempre una soluzione semplice, pulita, e sbagliata! Henry Louis Mencken
- Per ogni problema complesso, c'è sempre una soluzione semplice. Che è sbagliata George Bernard Shaw
- I problemi più complessi hanno soluzioni semplici, facili da comprendere e sbagliate Arthur Bloch, Legge di Grossman

Sequenza della presentazione

ARGOMENTI DI FONDO

- SINTESI DA UNA RASSEGNA “NARRATIVA” [JAMA internal medicine, 184(5), 563–572]
- Nuovo **rapporto 2024** della Commissione Lancet sulla demenza
- Rapporto **stili di vita / neuropatologia** / demenza [JAMA Neurology (Online 5-2-24)]
- **Resilienza**: una visione **olistica** [The Journals of Gerontology: Series B, 2024 (**FGC**)]
- “SMARRT”: un intervento **individualizzato** [JAMA Internal Medicine 2023]

ARGOMENTI SPECIFICI

- Una “revisione ad ombrello” (**FGC**)
- Pressione arteriosa e anti-ipertensivi / demenza {Neurology 2024 [COSMIC / (**FGC**)]}
- **Dieta** anti-infiammatoria [JAMA Network Open 12 agosto 2024]

Reuben, D. B., Kremen, S., & Maust, D. T. (2024). Dementia Prevention and Treatment: A Narrative Review. JAMA internal medicine, 184(5), 563–572.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8522>

Table 2. Evidence Behind Preventive Measures for Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment (MCI), or Dementia

Preventive measure	Outcome(s)	Study design	Conclusion(s)
Single factor			
Cognitive training	Cognition	SR ⁹	Improvement on specific tasks trained
Hearing treatment	Cognition/dementia	OM ¹⁰	Less decline/reduced risk
	Cognition	RCT ¹¹	No effect #
Treatment of hypertension	MCI	RCT ¹²	Reduced risk
In 6373 partecipanti allo studio di Rotterdam, di età compresa fra 55 ed 80 anni, la prosecuzione – ma non l’avvio – della assunzione di statine è risultata associata ad una riduzione del rischio di sviluppare demenza – di ogni tipo – o di morte, a distanza di 10 anni.	Dementia	RCT ¹²	No effect
	MCI or dementia	RCT ¹²	Reduced risk
	Dementia	OM ¹³	Reduced risk
	Cognitive impairment or dementia	SR ¹⁴	No association
Statins	Cognitive decline or dementia	SR ¹⁵	No association
Aspirin	Dementia	RCT ¹⁶	No effect
Cfr umbrella review		ASPREE NEJM 18	

ARIC in ACHIEVE: notevole rallentamento nel declino cognitivo solo nelle persone ad alto rischio di demenza [“questa non è tutta la storia”(Livingstone #)] / miglioramento solo sintomatologico ?

Abbreviations: DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; MIND, Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay; MRI, magnetic resonance imaging; OM, observational meta-analysis; OS, observational study;

RCT, randomized clinical trial; SR, systematic review; TM, treatment meta-analysis.

Lancet July 18, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01472-1)

Table 2. Evidence Behind Preventive Measures for Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment (MCI), or Dementia

Preventive measure	Outcome(s)	Study design	Conclusion(s)
Alcohol	Dementia	OM ^{17,18}	Lower risk for occasional, light to moderate, and moderate to heavy drinkers
		OS, ¹⁹ SR ²⁰	Higher risk for heavy drinkers
Diet			
DASH and MIND diets	Dementia	OM ²¹	Reduced risk
MIND diet	Cognition/MRI findings of dementia	RCT ²²	No effect
Weight loss	Cognition	SR and TM ²³	Improved memory and attention
Smoking cessation	Dementia	OS ²⁴	Reduced risk
Treatment of depression	Cognition	SR and TM ²⁵	Improved psychomotor speed and delayed recall
Treatment of obstructive sleep apnea	Dementia	OS ²⁶	Reduced incidence of Alzheimer disease
Prevention of delirium	Dementia	Simulation ²⁷	Reduced risk

Abbreviations: DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; MIND, Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay; MRI, magnetic resonance imaging; OM, observational meta-analysis; OS, observational study;

RCT, randomized clinical trial; SR, systematic review; TM, treatment meta-analysis.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8522>

Table 2. Evidence Behind Preventive Measures for Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment (MCI), or Dementia

Preventive measure	Outcome(s)	Study design	Conclusion(s)
Increased social activity	Dementia	OM ²⁸	Reduced risk
	Cognition	SR ²⁹	Improvement on some tests
Exercise	Alzheimer disease and dementia	OM ^{30,31}	Reduced risk
	Cognitive function	SR and TM ³²	Improved or maintained global cognition
Treatment of diabetes			
Metformin	Cognitive impairment	TM ^{33,34}	Mixed; 1 showed protective effect, ³³ the other did not ³⁴
Intensive control	Cognitive decline	SR ³⁵	No effect
Multifactorial			
Exercise and cognitive training	Cognition	SR and TM ³⁶	Modest improvement
Aerobic exercise cognitive stimulation	Cognition	RCT ³⁷	Improved though inconsistent effects
Cardiovascular risk factors, cognitive training, exercise, and diet	Cognition	RCT ³⁸	Improved
Personalized risk-reduction strategy	Cognition	RCT ³⁹	Improved

Abbreviations: DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; MIND, Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay; MRI, magnetic resonance imaging; OM, observational meta-analysis; OS, observational study;

RCT, randomized clinical trial; SR, systematic review; TM, treatment meta-analysis.

**Chiedo scusa alle grandi domande
per le piccole risposte che ho dato**

Wislawe Szymborska

Il nuovo rapporto 2024 della Commissione Lancet sulla demenza

1. Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(24)01296-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>
2. Kivipelto, M., Mangialasche, F., & Anstey, K. J. (2024). Pivotal points in the science of dementia risk reduction. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(24)01546-0. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01546-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01546-0)
3. Avan, A., & Hachinski, V. (2024). Increasing risks of dementia and brain health concerns. *The Lancet. Public health*, 9(7), e414–e415. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00123-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00123-3)
4. Mukadam, N., Wolters, F. J., Walsh, S., Wallace, L., Brayne, C., Matthews, F. E., Sacuiu, S., Skoog, I., Seshadri, S., Beiser, A., Ghosh, S., & Livingston, G. (2024). Changes in prevalence and incidence of dementia and risk factors for dementia: an analysis from cohort studies. *The Lancet. Public health*, 9(7), e443–e460. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00120-8)
5. Stephan, B. C. M., Cochrane, L., Kafadar, A. H., Brain, J., Burton, E., Myers, B., Brayne, C., Naheed, A., Anstey, K. J., Ashor, A. W., & Siervo, M. (2024). Population attributable fractions of modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Healthy longevity*, 5(6), e406–e421. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00061-8](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00061-8)
6. Smith, J. R., & Deal, J. A. (2024). The need for a more holistic approach to dementia prevention. *The lancet. Healthy longevity*, 5(6), e382–e383. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00071-0)

Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., Samus, Q., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(24)01296-0. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/S0140-673>

rapporto di 57 pagine con 599 voci bibliografiche
2 linee di fondo: il **rinforzo** delle argomentazioni a favore dei 12 fattori già indicati nel 2020, e la aggiunta di **altri 2** (ipercolesterolemia LDL ed ipovisione non trattata), che figurano nella nuova infografica, che conserva la accattivante sagoma ondulata.

Tale aggiunta fa salire la quota di demenze potenzialmente prevenibili **dal 40 al 45 %**, in particolare per i paesi a reddito basso o medio.

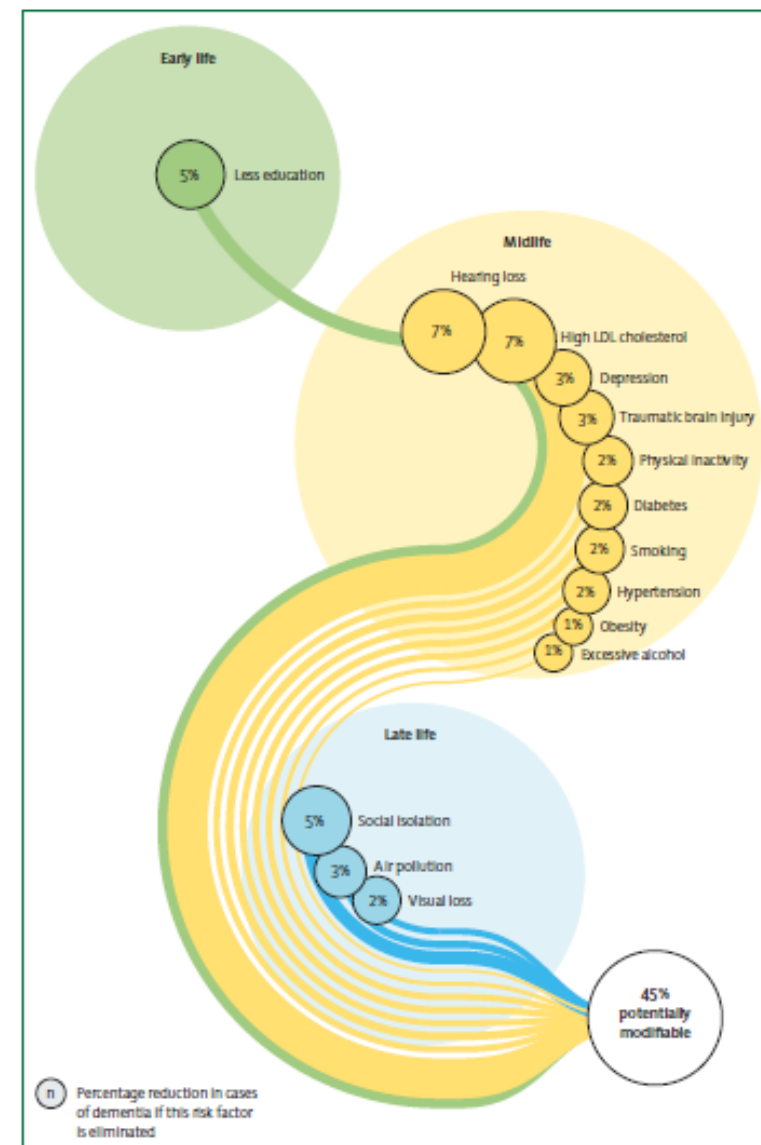


Figure 9: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

Metodo del rapporto 1

- Il gruppo interdisciplinare, internazionale e multiculturale ha dato preferenza a **revisioni sistematiche e meta-analisi** conducendone anche in proprio, ove opportuno.
- I commissari sono stati scelti in **differenti ambiti geografici e culturali**, in modo da incorporare punti di vista differenti.
- A ciascun commissario veniva affidato il compito di scrivere almeno una sezione; ogni sezione veniva dibattuta fino a trovare un consenso all'**unanimità** [1].
- In confronto, per esempio, le linee guida OMS hanno privilegiato gli studi di **intervento** – quale per esempio “FINGER” - come fonte di dati, ed hanno adottato il sistema GRADE per classificare la **qualità** delle prove addotte [2].

Metodo del rapporto 2

- ❖ Un punto saliente nel nuovo rapporto consiste nell'**aggiornamento** delle frazioni attribuibili alla popolazione (**PAF**), ovvero la riduzione percentuale dei nuovi casi in un dato periodo di tempo se un particolare fattore di rischio venisse completamente eliminato.
- ❖ in [4] vengono elencate **3 condizioni** che vanno assunte per poter calcolare un PAF:
 - ☐ non devono esistere fattori confondenti non **misurati**
 - ☐ gli **altri** fattori di rischio non devono risentire della rimozione del fattore oggetto del PAF
 - ☐ la rimozione del fattore in questione deve essere **praticabile**.

Risultati e suggerimenti

- Il rapporto inizia riferendo del **calo nella incidenza** della demenza, in corso almeno nel mondo occidentale.
- [3] e [4]: **tendenze opposte** tra Europa e Stati Uniti [dove l'incidenza sta calando in Inghilterra, Svezia, Francia ed USA, e la prevalenza sta diminuendo in Inghilterra, Svezia e Spagna], ed altre parti del mondo, non necessariamente a basso-medio reddito: in **Giappone** sia la incidenza che la prevalenza sono in crescita, e le prospettive a livello planetario potrebbero essere preoccupanti
- Nello scenario indicato dalla Commissione Lancet [1], aumentano gli anni in **salute**, e diminuiscono gli anni vissuti con demenza
- È in corso una **ri-modulazione** a livello planetario dei PAF: grazie a misure politiche – anche di obbligatorietà / proibizione – sta diminuendo il ruolo del tabagismo e della bassa scolarità, mentre cresce il peso relativo di **obesità, diabete mellito di secondo tipo, ipertensione arteriosa** [4], espressioni di “scelte di stile di vita che si vanno **deteriorando**”, e che si accompagnano a sedentarietà, dislipidemia e disfunzione renale [3]

Incoraggiati gli interventi che proteggono il sistema cardiovascolare e ad accrescere la **riserva cognitiva**: in particolare lo «apprendimento permanente» viene sostenuto anche in contesti di **bassa scolarità**.

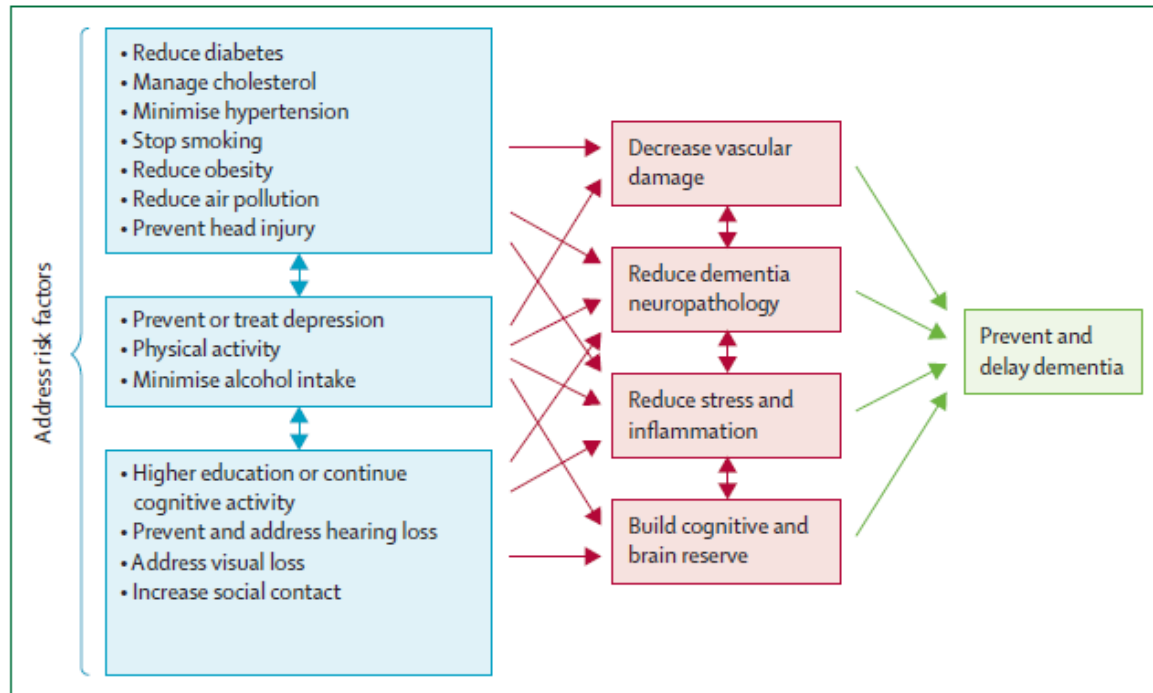


Figure 2: Possible brain mechanisms for enhancing or maintaining cognitive reserve and risk reduction of potentially modifiable risk factors in dementia

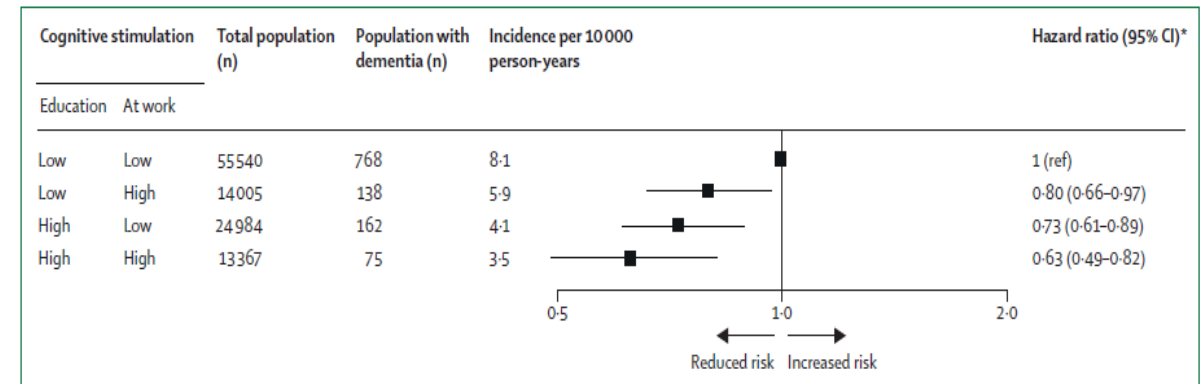


Figure 3: Association of cognitive stimulation over the life course with incident dementia
Reproduced from Kivimäki et al.²¹ * Adjusted for age, sex, and cohort.

CONCLUSIONI

Aspetti critici

- Secondo Avan ed Hachinski - due “giganti” degli studi sull’invecchiamento cerebrale - **non dobbiamo indulgere nella compiacenza** che uno sguardo limitato all’epidemiologia dell’orizzonte occidentale più prossimo sembra suggerire, vista la “tendenza sfavorevole” dell’andamento dei fattori di rischio [3]
- solo lo studio longitudinale di Framingham ha esaminato **contemporaneamente** l’associazione tra i cambiamenti nella prevalenza dei fattori di rischio e l’evoluzione dell’incidenza di demenza [3]
- **“una sola taglia non veste bene tutti”**: gli interventi stessi possono venire perfezionati nel senso di una **maggiore personalizzazione**, come nel caso dello studio “SMARRT”, le cui esperienze pilota danno prova di fattibilità ed efficacia [1]

“Può e deve essere fatto di più” [2], applicando ai fattori di rischio / protezione valgono i **tre concetti cardine** per cui **“tanto prima, tanto meglio”**, **“quanto più a lungo, quanto meglio”**, e **“non è mai troppo presto o troppo tardi”**

Aspetti propositivi

- **“essere ambiziosi”** nei programmi di prevenzione
- Favoriti gli interventi **multimodali**, vista la tendenza dei fattori di rischio a raggrupparsi
- allargare la area di provenienza dei dati, **estendendola** alle zone del pianeta meno rappresentate e più esposte a rischio, ma dove proprio per questo le **potenzialità** di intervento sono maggiori: è il caso del consorzio “World Wide Fingers” [4,5,6]
- ora ci sono **prove sufficienti** per giustificare azioni individuali ed a livello di popolazione, per ridurre il rischio [di demenza] nel corso della vita, sottolineando al contempo che è fondamentale continuare una rigorosa ricerca sulla riduzione del rischio

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults

With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491) Published online February 5, 2024

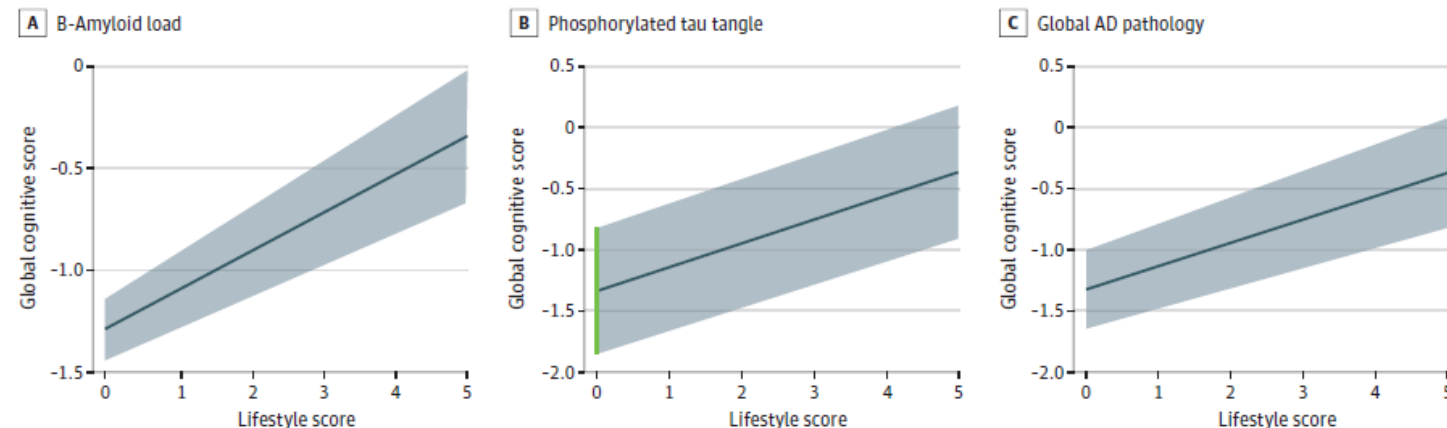
- **Quesito:** l'effetto **protettivo** di stili di vita favorevoli si produce indipendentemente dalla neuropatologia comunemente riscontrabile nel cervello delle persone anziane ?
- Allo scopo, sono stati sfruttati i reperti **autoptici** e le **informazioni** anamnestiche, cliniche e neuropsicologiche di 586 partecipanti al Rush Memory and Aging Project (MAP): uno studio **longitudinale** clinico – patologico sulla demenza e l'invecchiamento, iniziato nel 1997 sui residenti nella area di Chicago, interpellati a cadenza **annuale**.
- 7 partecipanti su 10 erano di sesso femminile; l'età media al decesso era 90,9 anni (deviazione standard 6 anni); l'osservazione poteva estendersi fino a 24 anni; la distanza mediana tra l'ultima valutazione neuropsicologica ed il decesso era di circa 9 mesi; il tempo mediano intercorso tra morte ed espianto cerebrale era di **7 ore**.
- È stato costruito un **indice di stile di vita**, basandosi su informazioni auto-riferite, relative a fumo, dieta mediterranea – compresa una assunzione alimentare di **alcol (raccomandata)** - , attività fisica e cognitiva. Il punteggio di tale indice poteva variare tra 0 e 5, dove punteggi più elevati indicano situazioni più favorevoli. Da 19 test neuropsicologici, veniva costruito un **indicatore cognitivo** complessivo.

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491) Published online February 5, 2024

- A stili di vita **più salutari** erano associate **migliori** prestazioni cognitive rilevate in prossimità della fine della vita.
- **Né la forza né la significatività statistica** di tali associazioni venivano modificate in maniera sostanziale dalla introduzione dei **dati neuropatologici** [compresi quelli di natura vascolare – alterazioni pressoché **costanti** in età molto avanzata -] nella analisi multivariata
- **l'interazione** tra stile di vita e carico rispettivamente di β amiloide, di grovigli tau fosforilati, e di neuropatologia alzheimeriana complessiva [stimata computando placche diffuse e neuritiche, e grovigli neurofibrillari] **non** era risultata **significativa**.

Figure 1. Interaction Between Common Alzheimer Disease (AD) Brain Pathologies and Lifestyle Score in Association With Global Cognitive Function Proximate to Death



β -Amyloid load, phosphorylated tau tangle, and global AD pathology were square root-transformed. Models A, B, and C included an interaction term between lifestyle score and brain pathology (eg, β -amyloid load) and were adjusted for age at death, sex, education, APOE $\epsilon 4$, and time intervals from the last assessment to death (in years) and from death to autopsy (in hours).

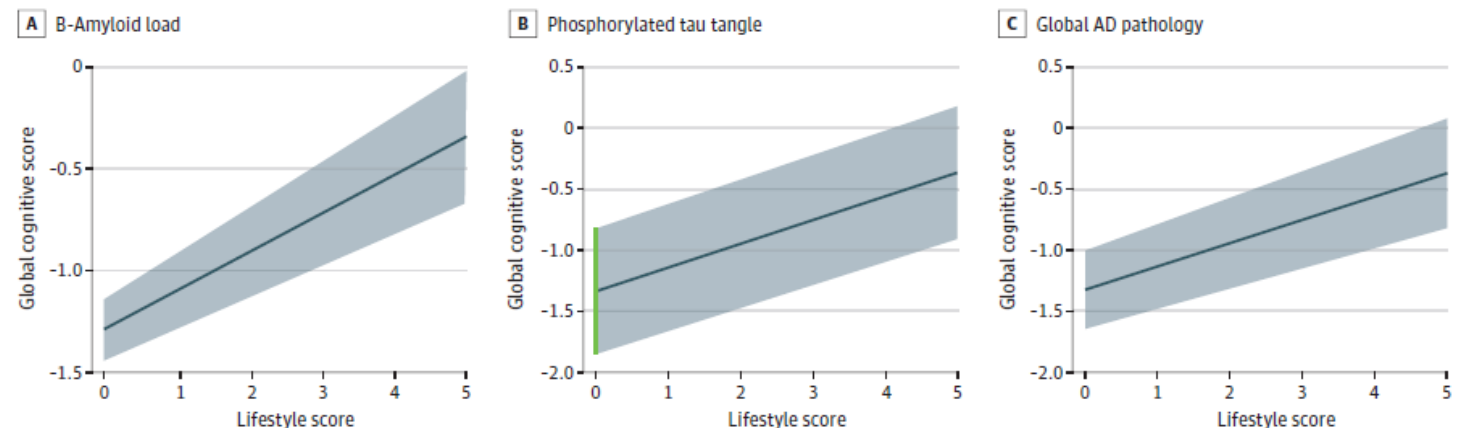
Shading indicates SD. $P > .30$ for interactions for each of the studied pathologies. One individual did not have data on phosphorylated tau tangle, so the statistical model with phosphorylated tau tangle (B) included 585 individuals.

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491) Published online February 5, 2024

- Anche la correzione per indice di massa corporea, sintomi depressivi e cardiopatie riesce solo ad **attenuare** la forza della associazione tra stile di vita e cognitività, che permane **indipendente** dalla patologia cerebrale combinata [che, oltre alla componente vascolare, comprende anche la angiopatia amiloide, i corpi di Lewy, la patologia collegata alla TDP-43 (TAR-DNA binding protein-43) e la sclerosi ippocampale]
- la stratificazione per età addirittura vede aumentare la forza della associazione, sopra i **91 anni**

Figure 1. Interaction Between Common Alzheimer Disease (AD) Brain Pathologies and Lifestyle Score in Association With Global Cognitive Function Proximate to Death



β -Amyloid load, phosphorylated tau tangle, and global AD pathology were square root-transformed. Models A, B, and C included an interaction term between lifestyle score and brain pathology (eg, β -amyloid load) and were adjusted for age at death, sex, education, APOE ϵ 4, and time intervals from the last assessment to death (in years) and from death to autopsy (in hours).

Shading indicates SD. $P > .30$ for interactions for each of the studied pathologies. One individual did not have data on phosphorylated tau tangle, so the statistical model with phosphorylated tau tangle (B) included 585 individuals.

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491)

Published online February 5, 2024

- ❖ Stili di vita **favorevoli** erano associati anche ad un minore carico **amiloide**
- ❖ la correlazione con la patologia tau e con quella alzheimeriana globale **non** era statisticamente significativa.

Table 3. Association of Lifestyle Score With Alzheimer Disease Pathology Measures^a

Measure	β Estimate	SE	P value
β -Amyloid load	-0.120	0.041	.003
Phosphorylated tau tangle	-0.044	0.046	.33
Global Alzheimer disease pathology	-0.022	0.013	.10

^a Models were adjusted by age at death, sex, education, *APOE* $\epsilon 4$, and time intervals from the last assessment to death (in years) and from death to autopsy (in hours). β -Amyloid load, phosphorylated tau tangle, and global AD pathology were square root-transformed. One individual did not have data on phosphorylated tau tangle, so the statistical model with phosphorylated tau tangle included 585 individuals.

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults

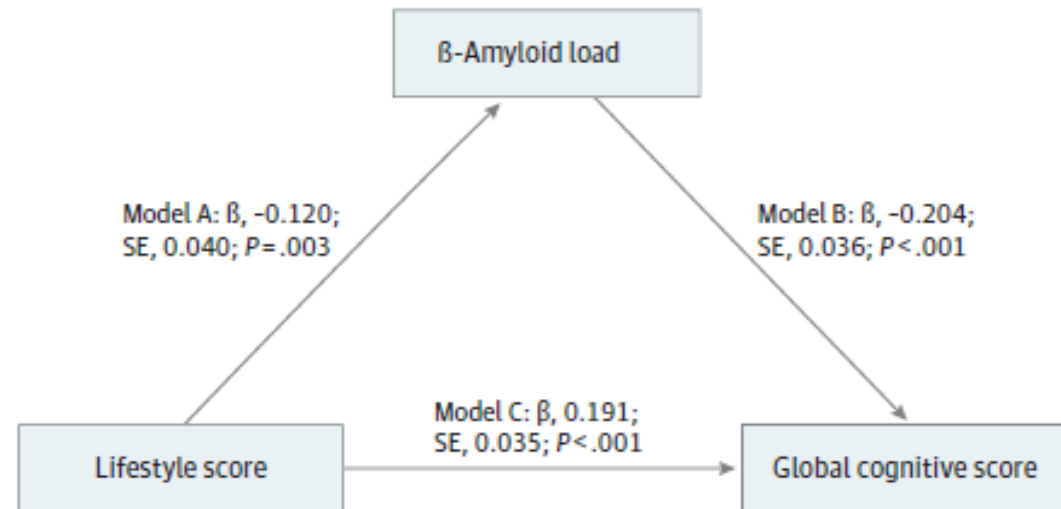
With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491) Published online February 5, 2024

Un risultato particolarmente interessante è derivato da una analisi di **mediazione**:

- il carico β amiloide mediava solo lo **11,6 %** della relazione tra stile di vita e punteggio complessivo alla valutazione neuropsicologica
- l'effetto **diretto** dello stile di vita sul punteggio allo indicatore cognitivo complessivo era dello **88,4 %**.

Figure 2. Pathway Analysis Using Structural Equation Modeling to Determine the Direct and Indirect Associations of Lifestyle Score With Global Cognition



Models A, B, and C were adjusted by age at death, sex, education, *APOE* e4, and time intervals from the last assessment to death (in years) and from death to autopsy (in hours). β -Amyloid load was square root-transformed. Of the association between lifestyle score and global cognition proximate to death, 11.6% (indirect $\div$ total = $0.025 \div 0.216$) was through the β -amyloid pathway. The direct effect was 88.4% (direct $\div$ total = $0.191 \div 0.216$).

Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults With Common Neuropathologies of Dementia

JAMA Neurol. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5491](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491)

Published online February 5, 2024

Considerazioni conclusive

- ❑ Occorre **cautela** nella interpretazione di dati **osservazionali**
- ❑ la **indipendenza** dalla neuropatologia del rapporto fra stili di vita e cognitivtà – associazione definita “robusta” nell’editoriale [a seguire] - depone a favore del concetto di “**riserva cognitiva**”
- ❑ Tale associazione va letta in visione **diacronica**, per la **durata** degli stili di vita e per la possibilità che vengano **modificati**, lungo il corso della vita

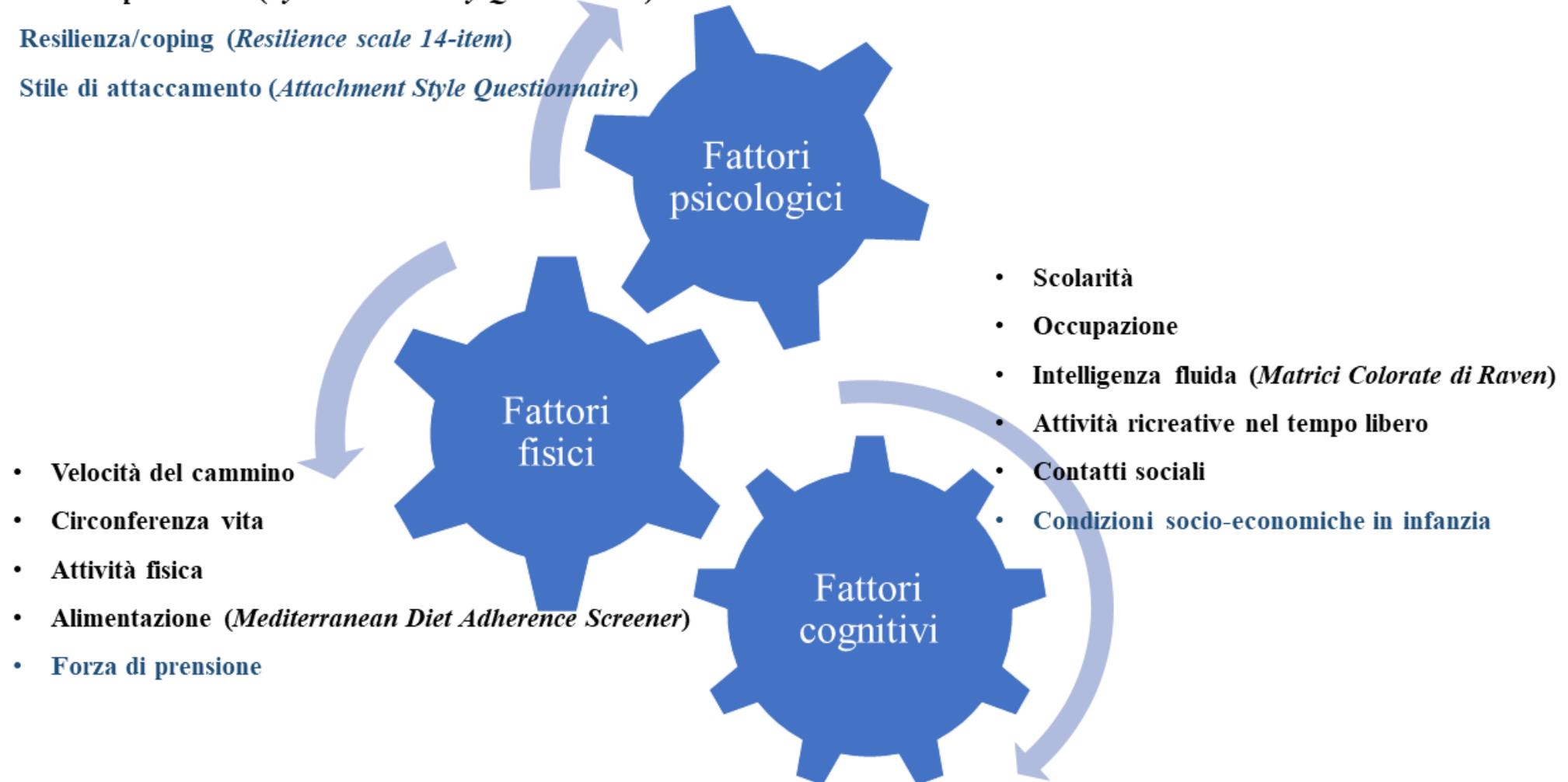
Harnessing Brain Pathology for Dementia Prevention

Published Online: February 5, 2024. doi:[10.1001/jamaneurol.2023.5490](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5490)

- ✓ I due editorialisti, entrambi operativi a San Francisco, ricordano come alcuni lavori recenti abbiano individuato alcuni fattori di rischio **modificabili** – quindi **potenziali bersagli** per la **prevenzione** - associati a maggiori **carichi** amiloidi e tau
- ✓ altre ricerche hanno proposto fattori **compensatori**, in ottica di prevenzione primaria.
- ✓ Tra i **primi** fattori, vengono indicati disturbi del sonno, problematiche vascolari (diabete, ipertensione), depressione, sedentarietà
- ✓ tra i **secondi**, alti livelli di scolarità e di attività fisica e cognitiva
- ✓ Viene raccomandata, per la salvaguardia della cognitivtà, una **strategia** che **combin**i farmaci ed interventi multi – dominio, in **analogia** con quanto accade per la prevenzione ed il trattamento in ambito **cardiovascolare**, dove lo standard di cura compendia le **terapie** con le **misure** sullo stile di vita

Una nuova visione “olistica” della resilienza

- Tratti di personalità (*Eysenk Personality Questionnaire*)
- Resilienza/coping (*Resilience scale 14-item*)
- Stile di attaccamento (*Attachment Style Questionnaire*)



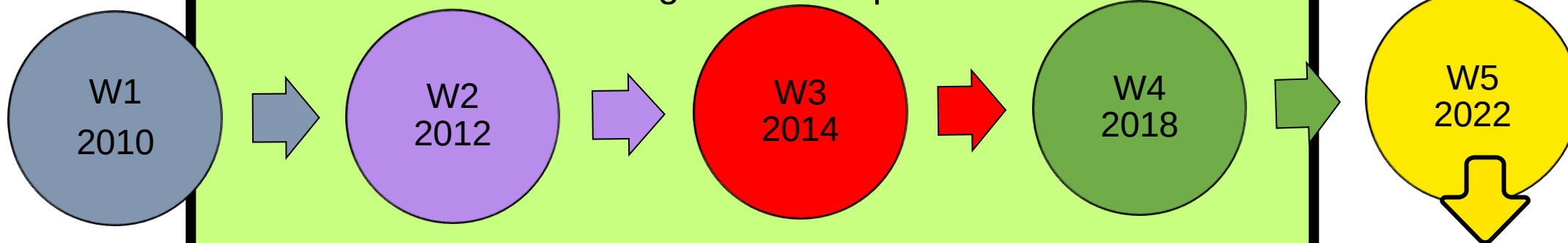
Rolandi, E., Rossi, M., Colombo, M., Pettinato, L., Del Signore, F., Aglieri, V., Bottini, G., & Guaita, A. (2024). Lifestyle, cognitive, and psychological factors associated with a resilience phenotype in aging: a multidimensional approach on a population-based sample of oldest-old (80+). The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences, gbae132. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbae132>



2

Progetto **InveCeAb**: a partire dal novembre 2009
sono stati reclutati tutti i **residenti** di
Abbiategrasso nati tra il 1935 e il 1939.

Sono stati seguiti e rivisti per altre 4 volte:



Nel 2022 le 404 persone studiate avevano 84 – 87 anni

I 404 ultraottantenni studiati nel 2022
sono stati divisi in due gruppi:



153 (38%) persone autosufficienti nelle
attività quotidiane, senza problemi
psichici, né cognitivi né
di depressione (**ANZIANI RESILIENTI**)



251 (62%) persone senza
queste fortunate caratteristiche
(**ANZIANI NON RESILIENTI**)

Che cosa è stato scoperto?

Le **persone** che sono **invecchiate bene** non sono tali perchè hanno avuto **meno eventi stressanti** rispetto a chi **invecchia male** (compreso il COVID-19)

Sono stati **importanti** le “**riserve**” che hanno potuto costruire **nella loro vita** e le loro **abitudini**.
In particolare:



La **RISERVA COGNITIVA**: aver avuto la possibilità di **andare a scuola per più anni**, aver avuto una **condizione familiare/sociale più favorevole** nella **prima parte della vita**, **l'intelligenza** e il **livello di occupazione**.



La **RISERVA AFFETTIVA**: l'insieme delle **caratteristiche psicologiche e personali** che sono **associate** a una **maggiore propensione al contatto sociale**, alla **capacità di instaurare relazioni serene e stabili** e alla **capacità di far fronte alle avversità**.



Lo **STILE DI VITA ATTUALE**: una **vita attiva** dal **punto di vista fisico, cognitivo e sociale** e **l'aderenza alla dieta mediterranea**.

Ad **Abbiategrosso** si diventa **ultra80enni** in buona salute **NON**
perchè la vita ha risparmiato gli eventi stressanti e le patologie, **MA**:

- Perchè si è avuta una **condizione migliore** nei primi anni di vita
- Perchè **si hanno** e **si coltivano** delle **caratteristiche personali e relazionali positive**
- Perchè **anche a 80 e più anni** si sono mantenuti stili di vita attivi

QUINDI:

Investire sulla scuola e sui giovani per avere
anziani migliori domani, prestando **attenzione** anche allo
sviluppo affettivo e relazionale

**Non esiste età in cui i giochi sono fatti: anche
fra gli ultra80enni contano gli stili di vita**

RCT: The Systematic Multi-Domain Alzheimer Risk Reduction Trial (SMARRT)

POPULATION

64 Men, 108 Women



Adults aged ≥ 70 y at elevated risk for dementia
Mean age, 75.7 y

SETTINGS / LOCATIONS



1 Health care system in Washington

INTERVENTION

172 Participants randomized



82 SMARRT intervention
Personalized risk-reduction strategies with health coaching and nurse visits



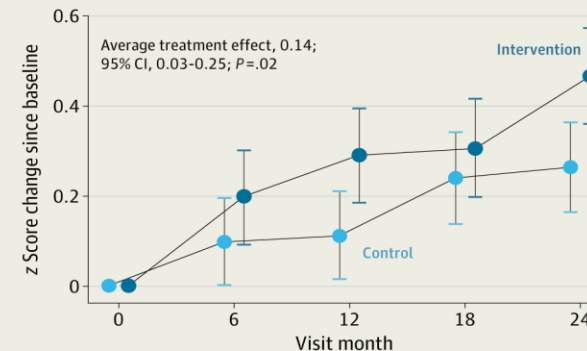
90 Health education control
Mailed educational materials with information on dementia risk reduction

PRIMARY OUTCOME

The primary outcome was change from baseline over 2-y follow-up in a composite modified Neuropsychological Test Battery (mNTB), using a z score with a mean (SD) of 0 (1)

FINDINGS

The SMARRT intervention demonstrated statistically significant larger improvements in the composite cognitive score compared with the control group



Change intervention mNTB z score: SD, 0.32; 95% CI, 0.24-0.40
Change control mNTB z score: SD, 0.18; 95% CI, 0.11-0.26

Yaffe K, Vittinghoff E, Dublin S, et al. Effect of personalized risk-reduction strategies on cognition and dementia risk profile among older adults: the SMARRT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. Published online November 27, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.6279

© AMA

La specificità dello studio pilota “Systematic Multi-Domain Alzheimer Risk Reduction Trial (SMARRT)” – randomizzato e controllato – consiste nella **individualizzazione** dell’intervento, che – partendo da una disanima dei fattori modificabili di rischio – punta alla **condivisione** col diretto interessato della **scelta** su quali orientarsi.

RAZIONALE

- **Premessa:** mancanza di unanimità nei risultati ottenuti finora, anche se la tendenza è favorevole, e con vantaggio per gli interventi **multi-dominio**, rispetto a quelli orientati verso un singolo fattore di rischio.
- **Obiettivo:** verificare se un intervento **personalizzato**, multi-dominio, mirato alla riduzione del rischio, possa migliorare la cognitività ed il profilo di rischio per demenza, in un campione di anziani.

MATERIALI E METODI 1

- **Campione:** 172 aderenti all'organizzazione "Kaiser Permanente", di età compresa fra i 70 e gli 89 anni [media $75,7 \pm 4,8$ (62,8 % femmine)], ad **alto rischio** di sviluppare demenza, selezionati per avere **≥ 2 fattori di rischio [MODIFICABILI]** tra i seguenti 8: sedentarietà, ipertensione arteriosa male controllata, cattiva qualità del sonno, assunzione di farmaci potenzialmente avversi alla cognitività, quota elevata di sintomi depressivi, diabete mellito scompensato, isolamento sociale, tabagismo.

MATERIALI E METODI 2

- Il numero medio di fattori di rischio pro-capite era $2,5 \pm 0,7$
- i 3 fattori **più rappresentati**, ed anche più frequentemente **compresenti**, erano:
 - sedentarietà
 - ipertensione arteriosa male controllata
 - cattiva qualità del sonno

L'INTERVENTO 1

- Agli 82 partecipanti assegnati al gruppo di intervento venivano assegnati incontri cadenzati con “**allenatore sanitario**” [assistente sociale o psicologo, formati specificatamente, e dotati di un manuale standardizzato] ed un/una **infermiere/a**, il cui intervento era particolarmente rilevante in caso di diabete mellito e di ipertensione arteriosa male controllati, oltre che di farmacoterapia pericolosa.

L'INTERVENTO 2

- I fattori di rischio più sovente **scelti** sono stati:
 - sedentarietà [quasi all'unanimità (95,1 %)]
 - ipertensione arteriosa (67,1 %)
 - sonno cattivo (52,4 %)
 - sintomi depressivi (45,1 %)
 - coinvolgimento sociale (41,5 %)
- Ai partecipanti del gruppo di controllo venivano offerti cicli di educazione sanitaria.

L'INTERVENTO 3

- Ove opportuno e desiderato, venivano presi in considerazione anche argomenti quali dieta ed attività cognitiva.
- I partecipanti del gruppo di intervento potevano dotarsi di supporti [#] quali registratori di attività fisica, manometri per misurare la pressione arteriosa, e diari per riportare il sonno
- < 80 dollari a partecipante [#]

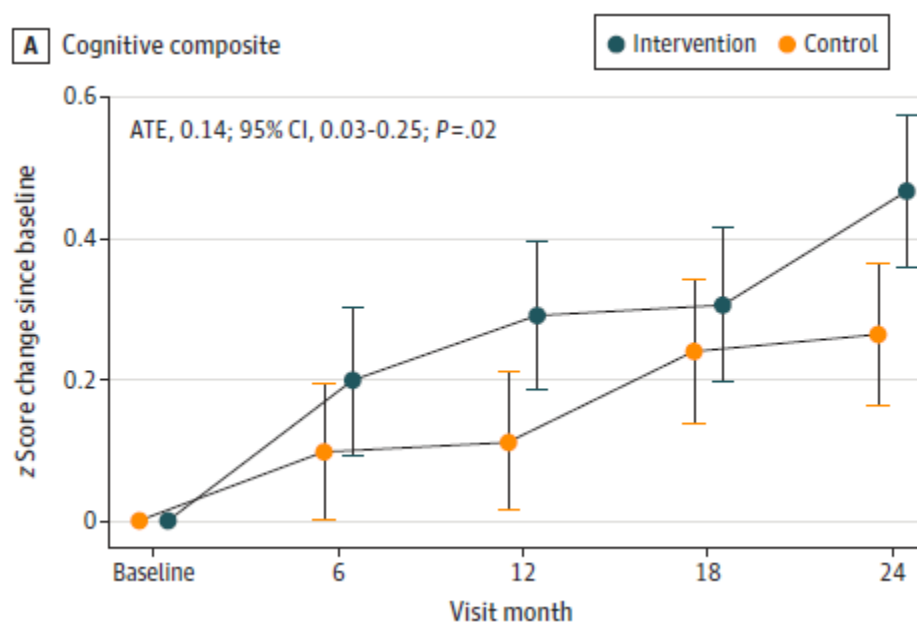
RISULTATI 1

- A distanza di due anni il gruppo di intervento multi-dominio ha portato a **miglioramenti modesti ma significativi** nel punteggio composito **cognitivo** [obiettivo primario], e nei **fattori** di rischio di demenza e nella **qualità** della vita (8 %: non statisticamente significativo) [obiettivi secondari], rispetto al gruppo di controllo di educazione sanitaria, al prezzo di qualche trascurabile problematica di dolore muscolo-scheletrico.

RISULTATI 2

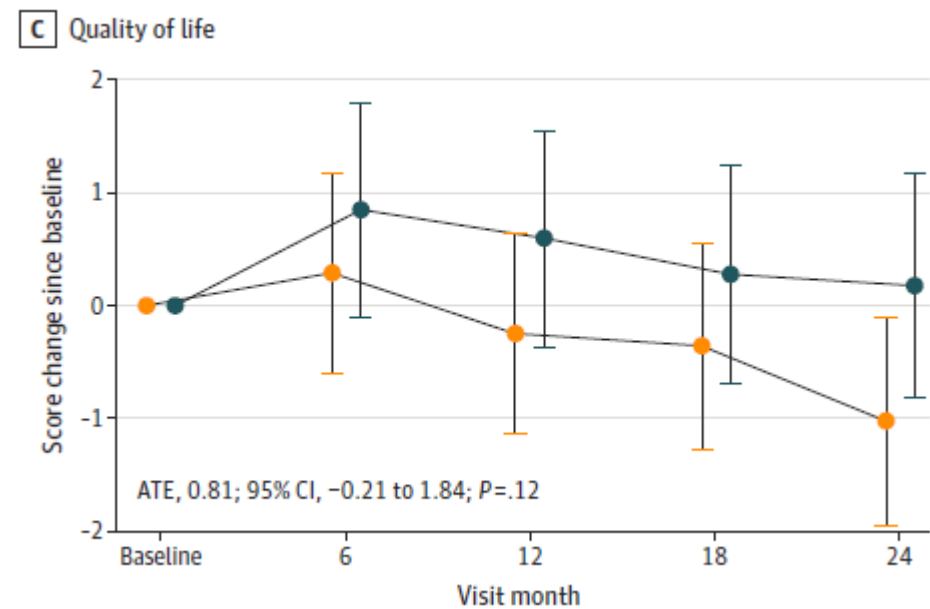
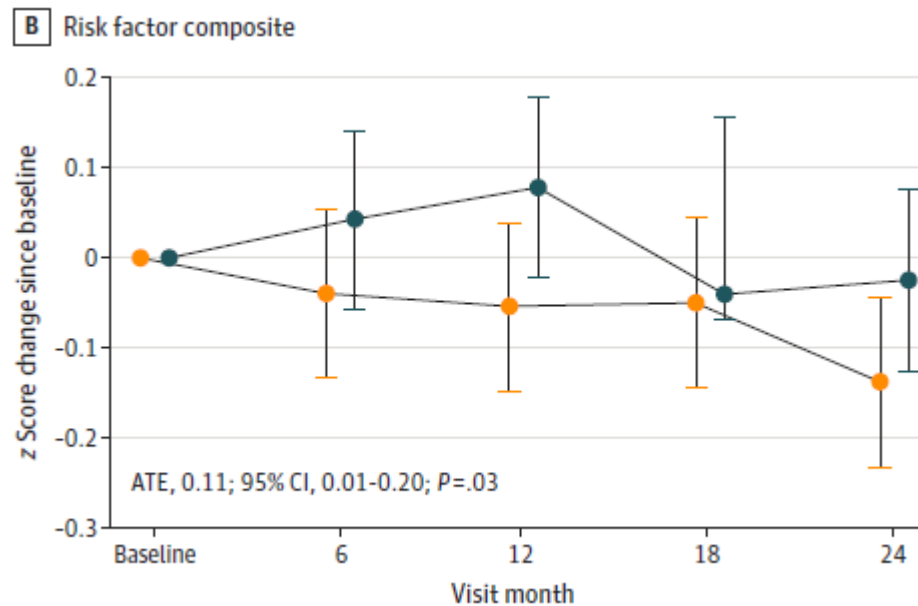
- Un certo **miglioramento cognitivo** è stato raggiunto anche nel gruppo di **controllo**, attribuibile ad “effetto apprendimento” od al fatto stesso di partecipare ad un trial.
- Va segnalata una elevata **soddisfazione** in entrambi i gruppi, sia di intervento che di controllo.

Primary (A) and secondary (B and C) outcomes in the Systematic Multi-Domain Alzheimer Risk Reduction Trial by treatment group. ATE indicates average treatment effect. Error bars represent 95% CIs.



DISCUSSIONE 1: l'effetto **cognitivo** riportato – per quanto **modesto** – è **superiore** a quello ottenuto nella frazione di interventi precedenti conclusisi con successo; esempi: “Body Brain Life for Cognitive Decline (BBL-CD)” – più breve: 8 settimane – o quello biennale di riferimento “FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability)”

Primary (A) and secondary (B and C) outcomes in the Systematic Multi-Domain Alzheimer Risk Reduction Trial by treatment group. ATE indicates average treatment effect. Error bars represent 95% CIs.



DISCUSSIONE 2

- **non** hanno ottenuto risultati cognitivi favorevoli sperimentazioni importanti:
 - pre-DIVA (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care)
 - MAPT (Multidomain Alzheimer Prevention Trial)
 - meta-analisi della Collaborazione Cochrane pubblicata nel 2021
- Verosimilmente, ha contato la scelta della **personalizzazione**, che ha giocato sulla **motivazione**

DISCUSSIONE 3 e CONCLUSIONI

- trattandosi di uno **studio pilota**, il campionamento non è stato dimensionato per evidenziare effetti quantitativamente contenuti
- il primo filtro ha sfruttato i dati presenti nelle cartelle elettroniche; dopo di che, è stata effettuata una verifica telefonica sui fattori di rischio
- si auspica che in futuro possano venire saggiati **interventi combinati** di riduzione del rischio e farmacologici, sul modello della gestione delle problematiche **cardiovascolari**

**Sacchetti, S., Locatelli, G., Altomare, D., Guaita, A.,
& Rolandi, E. (2025).**

**Evidence on Protective Factors for Dementia
and Cognitive Impairment in Older Adults:
An Umbrella Review.**

Dementia and geriatric cognitive disorders, 1–15.

Advance online publication.

<https://doi.org/10.1159/000545503>

INTRODUZIONE

Domanda di Ricerca:

Esistono dei **fattori di protezione** durante il corso della nostra vita in grado di ridurre il rischio di sviluppare la demenza in tarda età? E come possiamo **identificarli**?

Una “**umbrella review**” è una revisione della letteratura scientifica che analizza e sintetizza i risultati di molteplici revisioni sistematiche e meta-analisi su un determinato argomento

RISULTATI

4 AREE DI ESPOSIZIONE:

- FARMACOLOGICHE
- NUTRIZIONALI
- PSICOSOCIALI
- STILE DI VITA



RISULTATI

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI E RIDUZIONE NEL RISCHIO DI DEMENZA

LI H., 2021	ASPIRINA A BASSE DOSI	Cfr. ASPREE NEJM 18 e Lancet Healthy Longevity (https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2025.100764) # ; ma restano dubbi per ASA prevalente [<u>non</u> sospendere], > 80enni, asintomatici [biomarcatori] : vedi # e https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2025.100769
OSCANOA T. J., 2021	ANTI-IPERTENSIVI	
PETERS R., 2020	DIURETICI	
SUN H., 2023	VACCINAZIONE ANTI-	
VERONESE N., 2022	INFLUENZALE	

RISULTATI

FATTORI PSICOSOCIALI E RIDUZIONE NEL RISCHIO DI DEMENZA

BELL G., 2022

SCOPO NELLA VITA

BELL G., 2022

SODDISFAZIONE NELLA VITA

WANG S., 2023

CINVOLGIMENTO SOCIALE

WANG S., 2023

RETI SOCIALI AMPIE

WANG S., 2023

CONTATTI SOCIALI FREQUENTI

CONCLUSIONI

Esistono fattori di **protezione**:

- Uso di **farmaci** che **non** sono **pensati per la demenza** ma che, ciò nonostante, il loro uso incide sulla riduzione della probabilità di sviluppare demenza.
- Una buona **rete sociale** e fattori **psicologici** positivi riducono il rischio di demenza
- **Non** abbiamo trovato risultati che dimostrano che attività fisica, alimentazione e cambiamenti nello stile riducono il rischio di demenza o deterioramento cognitivo.

Non sappiamo cosa non sappiamo

Thomas Cahill

Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk An Individual Participant Data Meta-Analysis

Neurology® 2024;103:e209715.
[doi:10.1212/WNL.00000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000209715)

Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC) Group

Elena Rolandi, MSc, Annalisa Davin, MSc, Michele Rossi, BS

Per Fondazione Golgi Cenci

**31.250 partecipanti, 41 % maschi, età media $72,1 \pm 7,5$ anni (60 – 110);
osservazione media $4,2 \pm 3,9$ anni; scolarità media $8,3 \pm 5,3$ anni; pressione
arteriosa = $137,8 \pm 21$ / $79,9 \pm 11,2$ mmHg**

Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk
An Individual Participant Data Meta-Analysis

Neurology® 2024;103:e209715. [doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

- questa **meta-analisi**, basata su dati individuali provenienti da 14 nazioni, inclusi studi da paesi in **via di sviluppo**, illustra che durante la tarda età coloro che avevano un'ipertensione **trattata** presentavano un rischio inferiore di demenza di Alzheimer [AD] rispetto a coloro che avevano un'ipertensione non trattata, suggerendo che l'uso di antipertensivi dovrebbe essere parte di qualsiasi **strategia** di prevenzione dell'AD anche nella **tarda età**
- Al contrario, sia l'ipertensione **trattata** che quella **non trattata** erano associate a un rischio **elevato** di non-AD e non c'erano differenze significative nel rischio tra i 2 gruppi, sebbene il rischio elevato di non-AD nel gruppo trattato fosse in gran parte attribuibile a coloro con BP **scarsamente** controllata

Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk
An Individual Participant Data Meta-Analysis
Neurology® 2024;103:e209715. [doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

- Questo studio suggerisce che una singola misura della pressione arteriosa sistolica o diastolica non predice il rischio di incorrere in demenza di Alzheimer, ed è probabile che siano necessarie **più misure** per guidare il trattamento.
- La pressione arteriosa **diastolica** può avere una relazione a forma di U con il rischio di sviluppare una forma di demenza non di tipo Alzheimer su periodi di tempo più lunghi

HTN/AHT = hypertension history-antihypertensive use

Table 2 Summary of Cox Proportional Hazards Mixed-Effects Models Examining Relationship Between HTN/AHT Status, Baseline BP, and Both AD and Non-AD Risk

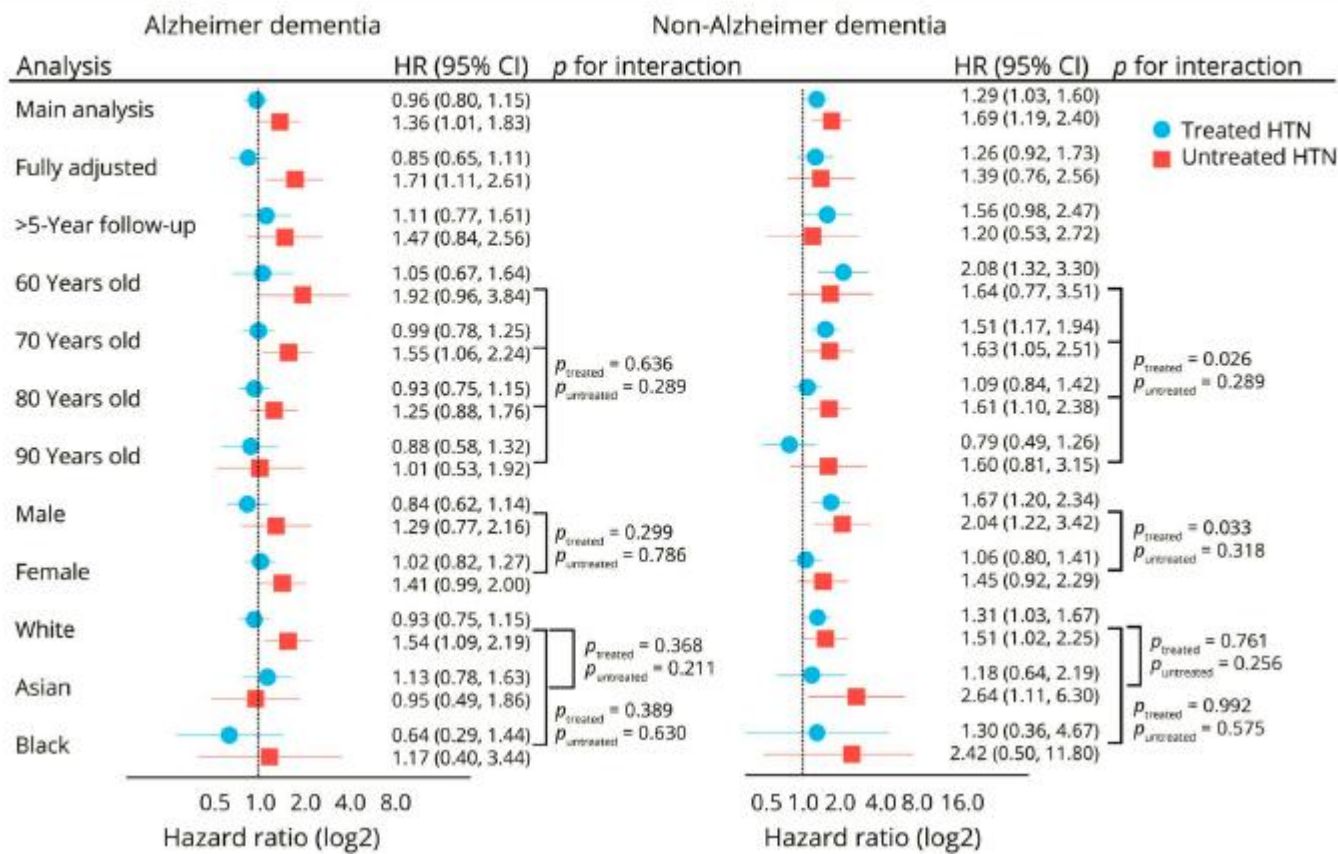
HTN/AHT status and dementia risk						
AD	Main analysis (n = 19,251, n [event] = 615)		Fully adjusted analysis (n = 7,610, n [event] = 295)		Restricting to >5 y follow-up (n = 4,707, n [event] = 151)	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Treated hypertension (comp "healthy controls")	0.961 (0.801–1.152)	0.6644	0.853 (0.653–1.113)	0.2411	1.115 (0.771–1.612)	0.5618
Untreated hypertension (comp "healthy controls")	1.363 (1.013–1.832)	0.0406	1.705 (1.114–2.609)	0.014	1.467 (0.841–2.56)	0.1768
Untreated hypertension (comp treated hypertension)	1.418 (1.075–1.872)	0.0135	1.999 (1.318–3.032)	0.0011	1.316 (0.779–2.223)	0.3051
Non-AD	Main analysis (n = 18,975, n [event] = 414)		Fully adjusted analysis (n = 7,645, n [event] = 200)		Restricting to >5 y follow-up (n = 4,704, n [event] = 89)	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Treated hypertension (comp "healthy controls")	1.285 (1.029–1.604)	0.0267	1.256 (0.915–1.724)	0.158	1.561 (0.984–2.477)	0.0588
Untreated hypertension (comp "healthy controls")	1.693 (1.193–2.403)	0.0032	1.389 (0.755–2.558)	0.2909	1.202 (0.53–2.724)	0.6594
Untreated hypertension (comp treated hypertension)	1.318 (0.953–1.822)	0.0949	1.106 (0.608–2.013)	0.741	0.77 (0.347–1.706)	0.5197

Paragone con persone sane (non ipertese); modello principale: corretto per età [anche elevata al quadrato], sesso, scolarità, etnia; modello completamente aggiustato: corretto anche per BMI, fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito

MODELLO	AD	NON-AD
PRINCIPALE	NON TRATTATI : HR = 1,36	TRATTATI : HR = 1,29 NON TRATTATI HR = 1,69
COMPLETAMENTE AGGIUSTATO	NON TRATTATI : HR = 1,71	NS

Neurology® 2024;103:e209715.
[doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

Figure 1 Association of HTN/AHT Status With AD and Non-AD Risk

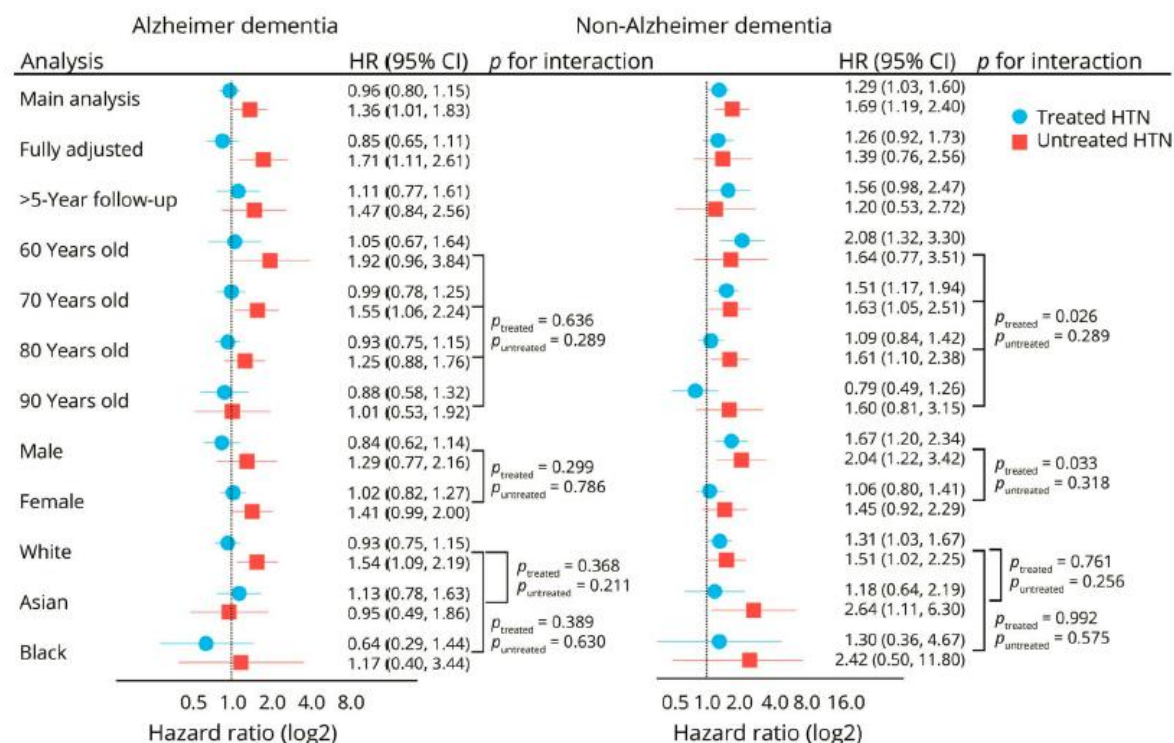


Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk An Individual Participant Data Meta-Analysis

Neurology® 2024;103:e209715. [doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

l'aumento del rischio **non-AD associato alla ipertensione **trattata** diminuiva con l'avanzare dell'**età** #, mentre l'ipertensione **non** trattata era associata a un rischio **non**-AD elevato per **tutta** la tarda età §**

Figure 1 Association of HTN/AHT Status With AD and Non-AD Risk



vedi disposizione in diagonale dei pallini azzurri / § in colonna dei quadrati azzurri, nella metà destra della diapositiva;
Per AD, HR = 1,55 a 70 anni [vedi metà sinistra della diapositiva]

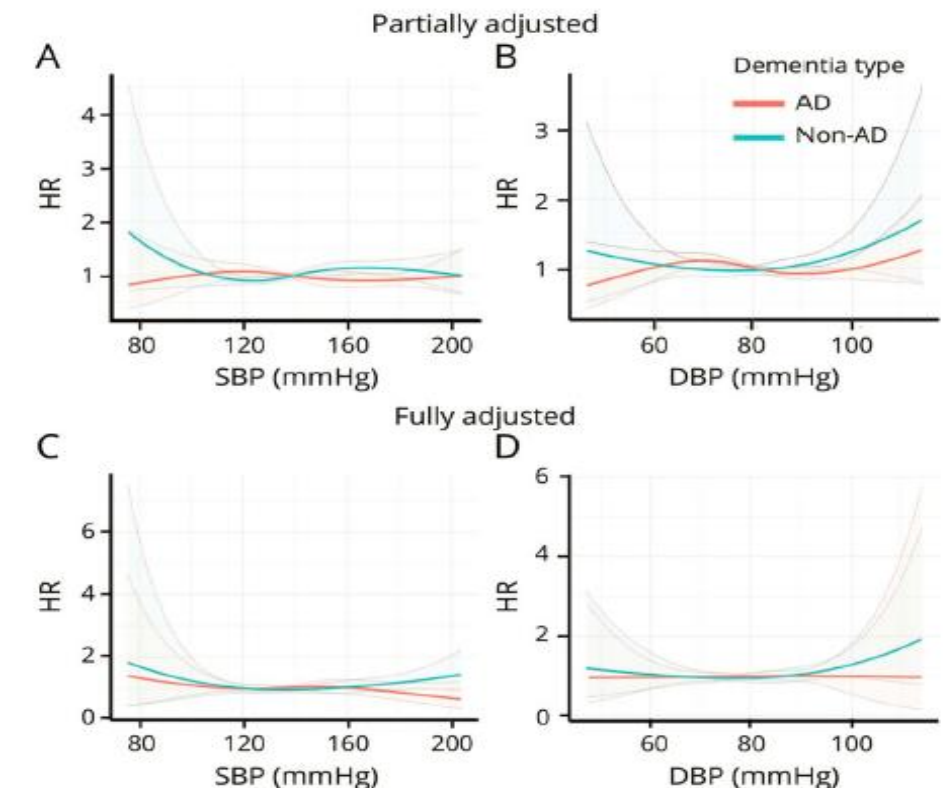
Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk

An Individual Participant Data Meta-Analysis

Neurology® 2024;103:e209715. [doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

- **Non** vi è associazione tra i livelli di pressione sistolica o diastolica **basali** ed il rischio di qualsiasi forma di demenza nel modello principale – corretto per età [anche elevata al quadrato], sesso, scolarità, etnia
- Idem nel modello completamente aggiustato – corretto anche per BMI, fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito

Figure 2 Association Between Continuous SBP/DBP and Both AD and Non-AD Risk Using Nonlinear Natural Splines

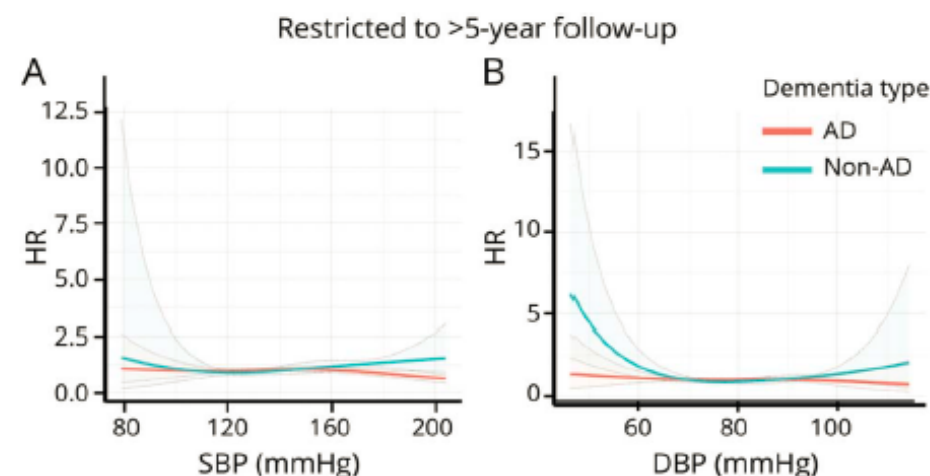


Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk An Individual Participant Data Meta-Analysis

Neurology® 2024;103:e209715. [doi:10.1212/WNL.0000000000209715](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209715)

- Tuttavia, nell'analisi limitata a coloro con **>5 anni** di follow-up, è stata riscontrata una associazione significativa a **forma di U** tra pressione arteriosa **diastolica basale** e rischio di demenza di tipo non-Alzheimer ($p = 0.0227$)
- *In linea con raccomandazioni pratiche offerte dai clinici di non scendere < 70 mmHg*

Figure 3 Association Between Continuous SBP/DBP and Both AD and Non-AD Risk Restricted to Participants With Over 5-Year Follow-Up



The relationship between SBP, DBP, and AD/non-AD risk with 95% CIs (shaded areas) in participants with over 5 years of follow-up. In all models SBP and DBP was grand-mean centered (at 140 mm Hg and 80 mm Hg, respectively), and all HRs represent within-group risk relative to this grand-mean. A restricted cubic splines model was applied. (A and B) SBP and DBP, respectively, are shown. AD = Alzheimer dementia; BMI = body mass index; DBP = diastolic blood pressure; HR = hazard ratio; SBP = systolic blood pressure.

Dove, A., Dunk, M. M., Wang, J., Guo, J., Whitmer, R. A., & Xu, W. (2024). Anti-Inflammatory Diet and Dementia in Older Adults With Cardiometabolic Diseases. JAMA network open, 7(8), e2427125.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.27125>

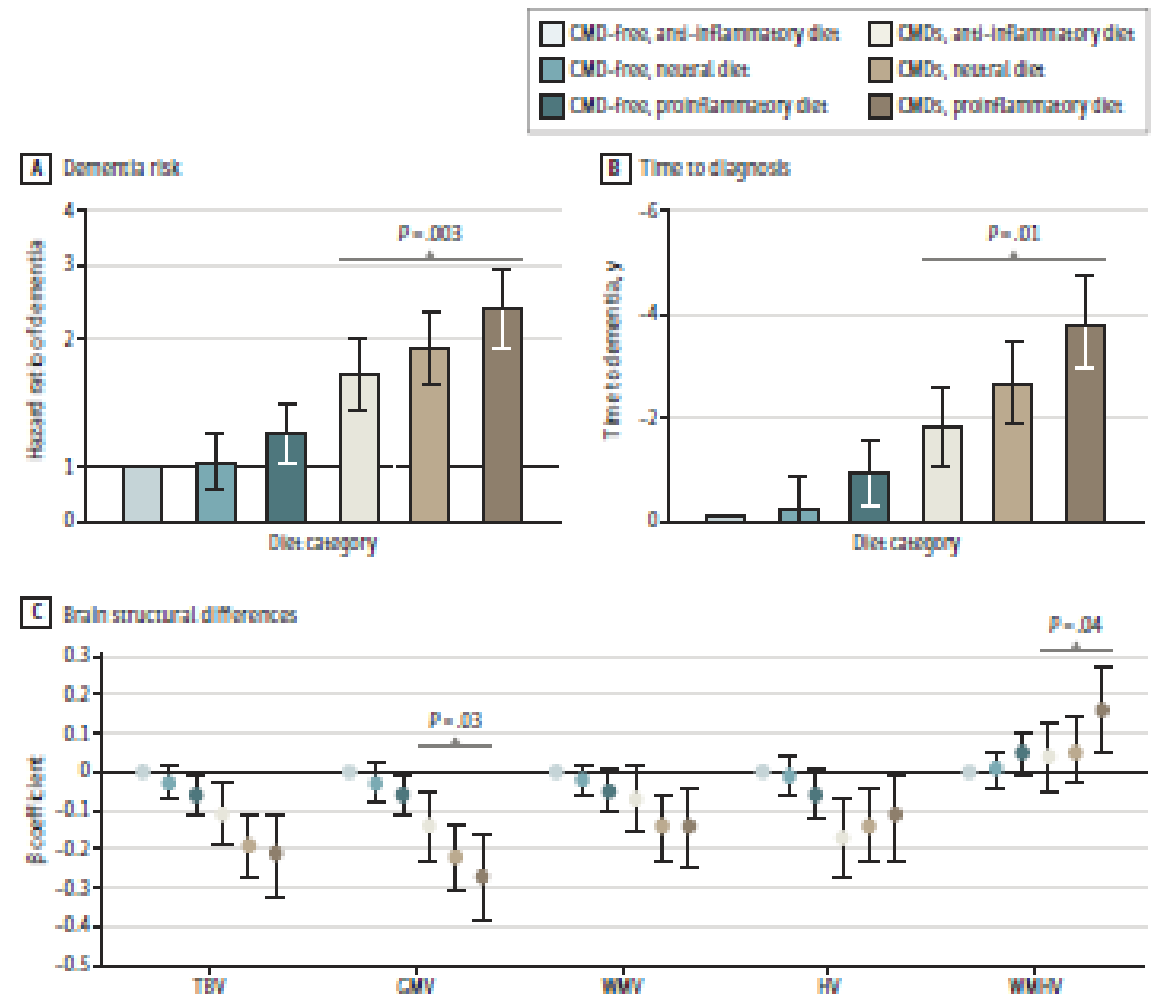
- Nonostante la dieta figuri tra i fattori di rischio per la demenza per i quali **non vi sono prove sufficienti** per venire incluso nel modello elaborato dalla commissione Lancet nel nuovo rapporto 2024, la letteratura riporta numerosi studi che collegano la capacità della dieta di influenzare il livello di **infiammazione sistemica cronica** con la occorrenza di **demenza**, così come con la **cognitività globale** e suoi aspetti specifici [funzioni **esecutive**, e **memoria episodica, verbale e semantica**], ed anche con marcatori neuro morfologici di invecchiamento cerebrale, alla **risonanza** magnetica nucleare.
- Mancava però la notizia specifica sul rapporto tra tendenza infiammatoria della dieta ed incidenza di demenza nel caso di persone con malattia cardiometabolica: condizione che include il **diabete mellito di tipo 2**, **cardiopatie** ed **ictus**.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.27125>

- **analisi su dati della biobanca del Regno Unito, relativi a 84 342 soggetti di ambo i sessi paritariamente, di età media $64,1 \pm 2,9$ anni, seguiti per un periodo mediano di 12,4 anni [ambito interquartile 11.8 - 13.1].**
- **Il 16,7 % di tale campione [14 079 individui] era portatore di almeno 1 malattia cardiometabolica all'inizio della osservazione, durante la quale sono occorsi 1559 casi demenza [1,9 % di tutto il campione].**
- **Alla abitudine dietetica rilevata anamnesticamente viene assegnato un “punteggio infiammatorio”, utilizzabile sia come variabile continua che suddividendolo in categorie [pro / anti – infiammatoria, e neutra].**

- A) Rischio di demenza 31 % inferiore nelle persone con malattie cardiometaboliche che seguivano una dieta anti-infiammatoria rispetto ad una dieta pro-infiammatoria**
- B) I partecipanti con malattie cardiometaboliche che seguivano una dieta anti-infiammatoria hanno sviluppato demenza 2 anni dopo rispetto a quelli con malattie cardiometaboliche che assumevano una dieta pro-infiammatoria**
- C) Alla risonanza magnetica nucleare, i partecipanti con malattie cardiometaboliche che seguivano una dieta anti-infiammatoria avevano volumi di materia grigia più alti, e di iperintensità alla sostanza bianca, più piccoli, rispetto a quelli con malattie cardiometaboliche che assumevano una dieta pro-infiammatoria**

Figure 2. Joint Effect Analysis of Cardiometabolic Disease (CMD) Status and Dietary Inflammatory Potential in Dementia Risk, Time to Dementia Diagnosis, and Brain Structural Differences



**La ricerca scientifica è sempre tormentata
da domande sul significato dei dati
che non troveranno mai risposta
grazie ad una maggiore quantità di dati.
Per questo motivo, dobbiamo calibrare
la nostra scienza migliore
con la nostra filosofia migliore**

David M. Peña-Guzmán