

L'invecchiamento senza demenza è realizzabile: prove attuali dalla ricerca epidemiologica

[Chengxuan Qiu](#)^{a,b,*} and [Laura Fratiglioni](#)^{b,c}

Monitoring Editor: George Perry, Jesus Avila, Massimo Tabaton, and Xiongwei Zhu

INTRODUZIONE

La demenza è una sindrome clinica correlata a disturbi cerebrali caratterizzati dallo sviluppo di deficit cognitivi abbastanza gravi da interferire con il funzionamento sociale e lavorativo quotidiano. Clinicamente, la malattia di Alzheimer (AD) è il tipo più comune di demenza (~50%–70%), seguita dalla demenza vascolare (~20%–25%), sebbene studi neuropatologici e di neuroimaging abbiano rivelato che il carico totale di vascolarizzazione cerebrale mista e patologie neurodegenerative è la causa più comune dei sintomi della demenza, soprattutto tra le persone molto anziane [1]. Attualmente non esiste né una cura né una terapia modificante la malattia per l'AD o la demenza. L'età avanzata o vivere più a lungo è il fattore di rischio più forte per la demenza; dopo i 65 anni, sia la prevalenza che l'incidenza della demenza raddoppiano approssimativamente ogni 5-6 anni fino all'età di 90 anni e circa il 30% delle persone di età ≥ 85 anni potrebbe essere affetto da demenza [1, 2]. Inoltre, circa l'80% dei casi di demenza si verifica in persone di età ≥ 75 anni [1, 3]. Inoltre, diversi studi hanno ripetutamente dimostrato che sia la prevalenza che l'incidenza della demenza aumentano costantemente con l'età anche in età estremamente avanzata (p. es., età ≥ 95 anni) [4, 5]. Questo è un problema critico per la salute pubblica e lo sviluppo delle politiche sanitarie, dato che gli anziani più anziani (ad esempio, ottantenni, nonagenari e centenari) sono il segmento della popolazione in più rapida crescita e che la demenza ha già rappresentato un enorme onere per società che invecchia. Nel 2015, la demenza ha colpito ~ 47 milioni di persone in tutto il mondo, con un costo globale annuo di 818 miliardi di dollari [6].

Negli ultimi decenni, l'idea che la demenza sia una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento è stata messa in discussione dai risultati della ricerca multidisciplinare. In questo articolo di revisione narrativa, riassumiamo brevemente le prove attuali provenienti da studi epidemiologici e neuropatologici a sostegno del contrario: che l'invecchiamento senza demenza è realizzabile.

NON TUTTI GLI ANZIANI SVILUPPANO LA DEMENZA

2.1. Presenza di demenza nei centenari

Gli aumenti esponenziali sia dell'incidenza che della prevalenza della demenza con l'aumentare dell'età fino a un'età molto avanzata fanno supporre al pubblico che la demenza sia inevitabile per gli individui che sono in grado di sopravvivere fino a 100 anni e oltre. Sebbene gli anziani più anziani siano il segmento della popolazione in più rapida crescita, sia il numero assoluto che la proporzione di centenari rimangono relativamente piccoli nella popolazione; nel 2016 ci sono stati 0,5 milioni di centenari nel mondo, pari al ~7,5% delle persone di età ≥ 65 anni [7]. Le persone che vivono un secolo e oltre si sono avvicinate ai limiti estremi della vita umana scappando o ritardando le principali malattie legate all'età. Pertanto, questi straordinari individui incarnano il miglior modello per affrontare la questione cruciale relativa al fatto che il declino cognitivo aumenti ancora nella vecchiaia estrema [8]. Tuttavia, pochissimi studi basati sulla popolazione hanno una dimensione del campione sufficientemente ampia da fornire stime affidabili della prevalenza della demenza tra i centenari. Alcuni report, solitamente con campioni molto piccoli (es. $n < 20$), hanno infatti mostrato che tutti i centenari esaminati sembravano dementi [9]. Tuttavia, revisioni sistematiche di studi con ampi campioni di centenari (p. es., $n \geq 100$) indicano che la prevalenza della demenza varia tra il 45% e il 70% e che i centenari maschi hanno maggiori probabilità di essere cognitivamente intatti rispetto alle loro coetanee [8-14] (Tabella 1). In particolare, lo studio danese sui centenari su larga scala ($n = 207$) ha mostrato che circa un terzo dei centenari è stato classificato come privo di segni di demenza (25%) o probabilmente senza demenza (12%) [13]. Lo studio di Sydney su quasi

centenari e centenari ($n = 200$) ha mostrato che solo il 40% dei partecipanti (età media, 97,4 anni) era compromesso sia sul funzionamento cognitivo globale che su quello fisico [15]. Ciò suggerisce che anche tra i centenari una percentuale considerevole è in grado di sfuggire alla demenza, o che l'espressione clinica della sindrome da demenza è stata notevolmente ritardata fino alla fine di vite eccezionalmente lunghe. Inoltre, uno studio su larga scala basato su cartelle cliniche elettroniche nel Regno Unito ($n = \sim 11.000$ centenari) hanno riscontrato che la demenza è stata registrata solo nell'11% delle persone che hanno raggiunto i 100 anni di età [16]. Sebbene la demenza possa essere sottodiagnosticata nelle cartelle cliniche, i risultati di questo studio possono anche suggerire che i centenari come gruppo selettivo hanno un rischio inferiore di alcune malattie legate all'età come la demenza.

Tabella 1

Prevalenza della demenza tra i centenari: una sintesi dei principali studi basati sulla popolazione

Autori (paese)	Campione di studio	Criteri diagnostici	Prevalenza
Samuelsson et al. (Svezia) [10]	Studio centenario svedese: $n = 100$, 82% donne	DSM-III	27% (uomini 16%, donne 30%)
Ravaglia et al. (Northern Italy) [11]	Studio Centenario Nord Italia: $n = 92$, 59% donne	DSM-IV	61,9% (uomini 50,0%, donne 69,6%)
Gondo et al. (Tokyo, Japan) [12]	Tokyo Centenarian Study: $n = 304$, 78,6% donne	CDR ≥ 1	61,8% (uomini 41,5%, donne 67,4%)
Andersen-Ranberg et al. (Danimarca) [13]	Studio longitudinale sui centenari danesi: $n = 207$, 78,3% donne	ICD-10, CDR	50,7%
Richmond et al. (Australia) [14]	Un campione di convenienza di centenari, $n = 188$, 80% donne	Punteggio MMSE < 21	20,1% (uomini 15,6%, donne 21,2%)

CDR, Valutazione clinica della demenza; DSM, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali; ICD, Classificazione Internazionale delle Malattie; MMSE, Mini-Mental State Examination.

I dati sull'incidenza della demenza tra i centenari sono scarsi. La meta-analisi di studi basati sulla popolazione ha suggerito che il ritmo dell'aumento dell'incidenza di AD e demenza con l'età rallenta nelle età avanzate [17]. Ciò è stato successivamente supportato da due studi basati sulla popolazione di ottantenni e persino di anziani, che hanno suggerito che l'incidenza della demenza ha continuato ad aumentare oltre i 90 anni, ma il tasso di aumento è rallentato o si è stabilizzato successivamente [18, 19]. Questi risultati suggeriscono che il rischio di demenza negli anziani più anziani potrebbe non essere correlato al processo di invecchiamento stesso.

Pertanto, le prove attuali provenienti da studi sia sulla prevalenza che sull'incidenza della demenza sembrano suggerire che la demenza non sia una conseguenza inevitabile di età avanzata [15]. Vale la pena notare che gli studi sulla demenza nei centenari affrontano sfide metodologiche come campioni di piccole dimensioni, mancanza di rappresentatività della popolazione, alto tasso di abbandono e difficoltà nella valutazione cognitiva e nella diagnosi accurata di demenza [8, 20, 21].

2.2. Patologie di Alzheimer nel cervello di centenari e anziani

Gli studi post mortem hanno rivelato che il cervello della maggior parte dei centenari mostrava un'estesa co-occorrenza di patologie multiple come arteriolosclerosi, patologie di Alzheimer, sclerosi ippocampale, patologia dei corpi di Lewy e angiopatia amiloide cerebrale, mentre la patologia di Alzheimer non era universale (~60% con "moderata" densità della placca amiloide neuritica) [22, 23]. Questi risultati sono simili a quelli di ottantenni e non-agenari [24]. I supercentenari (età ≥ 110 anni) sono estremamente rari nella popolazione mondiale (~50 supercentenari viventi nel 2016, <http://www.grg.org>). I dati neuropatologici su quattro supercentenari giapponesi hanno mostrato che le forme e i pesi del cervello nei risultati neuropatologici grossolani erano ben conservati e che c'era solo una lieve atrofia del lobo frontale o temporale in tutti i casi [25]. Inoltre, tre casi hanno mostrato un carico intermedio di patologie di Alzheimer e uno è stato caratterizzato come tauopatia primaria correlata all'età, ma non è stata osservata né la patologia a corpi di Lewy né la sclerosi ippocampale. Infine, tutti e quattro i casi hanno mostrato aterosclerosi cerebrale relativamente lieve (p. es., infarti cerebrali) e arteriolosclerosi (p. es., malattie dei piccoli vasi). Pertanto, le alterazioni neuropatologiche associate all'invecchiamento sembravano essere relativamente da lievi a moderate nel cervello dei centenari e persino dei supercentenari. I dati di neuroimaging basati sulla popolazione (ad es. immagini PET/TC dell'amiloide) hanno anche mostrato che un invecchiamento eccezionale senza la fisiopatologia dell'Alzheimer sembrava possibile in individui con molteplici fattori protettivi nel corso della loro vita [26]. Ciò suggerisce che alcuni meccanismi possono proteggere dall'evoluzione neuropatologica dell'invecchiamento cerebrale.

Dato che le patologie cerebrali miste sono comuni nelle età più anziane o estreme e che circa il 30% dei centenari non mostra sintomi di deterioramento cognitivo o demenza, meccanismi aggiuntivi come la riserva cognitiva possono aiutare queste persone a sfuggire ai sintomi della demenza [27]. Studi clinico-neuropatologici supportano il ruolo della riserva cognitiva nei centenari. Ad esempio, i dati del Nun Study e dello studio 100-Plus hanno mostrato che alcuni centenari sembravano non avere sintomi cognitivi o demenza minimi o nulli nonostante ampie neuropatologie nel cervello [28, 29]. La capacità di riserva può essere costruita nel corso della vita attraverso l'istruzione superiore, lavori mentalmente complessi, attività ricreative e impegno sociale [30]. Ciò suggerisce che il rischio di demenza è potenzialmente modificabile anche in età avanzata, il che supporta l'idea che la demenza non sia una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento.

ANDAMENTO DEL TEMPO IN VERSIONE DI DEMENZA

Nell'ultimo decennio, c'è stato un crescente interesse nello studio delle tendenze secolari nell'incidenza e nella prevalenza della demenza. Uno scenario riguardante gli ultimi 3-4 decenni è emerso da revisioni sistematiche che suggeriscono che la prevalenza e l'incidenza della demenza specifiche per età potrebbero essere diminuite in Europa e Nord America, ma aumentate nei paesi asiatici [1, 31].

3.1. Tendenze secolari nella prevalenza della demenza

Nonostante le differenze negli aspetti metodologici tra gli studi, l'evidenza primaria da revisioni sistematiche di studi basati sulla popolazione mostra generalmente una prevalenza stabile o decrescente di demenza in Europa e Nord America [32-48] (anche [1] e [31] per riferimenti dettagliati) (Tavolo 2). Indagini trasversali ripetute in Spagna hanno suggerito che la prevalenza della demenza era stabile nelle donne ma è diminuita negli uomini dal 1988 al 1994 [35]. In Svezia, le indagini basate sulla popolazione hanno mostrato che dagli anni '70 la prevalenza della demenza era stata relativamente stabile [36, 37] o in diminuzione [39, 43]. Nel Regno Unito, uno studio su larga scala sui residenti della comunità ha suggerito un effetto di coorte sulla prevalenza specifica della demenza per età tale che le coorti nate più tardi avevano una probabilità inferiore di demenza rispetto a quelle nate all'inizio del ventesimo secolo [38]. Ciò è stato supportato da uno studio di modellizzazione dell'English Longitudinal Study of Aging, che ha dimostrato che in Inghilterra e Galles, la prevalenza della demenza standardizzata per età e sesso è diminuita dal 2002 al 2013 [42]. In Francia, lo studio PAQUID ha suggerito che la prevalenza della demenza è aumentata dal 1988 al 2008 quando la demenza è stata diagnosticata secondo criteri clinici, ma è diminuita quando la demenza è stata definita utilizzando un algoritmo [41]. Lo studio danese ha anche suggerito che dal 1998 al 2010 più persone hanno vissuto in età avanzata (ad esempio, non agenari) con un migliore funzionamento cognitivo [49]. Negli Stati Uniti, gli studi hanno mostrato una prevalenza di demenza e deterioramento cognitivo relativamente stabile o in calo negli ultimi 3-4 decenni [32, 34, 50]. In Canada, è stata segnalata un'aumentata prevalenza di demenza standardizzata per età, insieme a un calo dell'incidenza, il che suggerisce che la sopravvivenza dei pazienti con demenza potrebbe essere migliorata nel tempo [33].

Tavolo 2

Risultati chiave dei principali studi basati sulla popolazione sulle tendenze temporali nella prevalenza della demenza

Autori (paese)	Popolazione di studio e periodi di studio	Criteri diagnostici	Tendenze di prevalenza
Nord America			

Autori (paese)	Popolazione di studio e periodi di studio	Criteri diagnostici	Tendenze di prevalenza
Hall et al. (Indiana, USA) [32]	Progetto per la demenza di Indianapolis-Ibadan, età ≥ 65 anni, dal 1992 al 2001	Demenza: ICD-10	Stabile (afro-americani)
Kosteniuk et al. (Saskatchewan, Canada) [33]	Età ≥ 45 , dal 2005-2006 al 2012-2013, prevalenza annuale	Demenza: cartelle cliniche (ICD-9, 10)	È aumentato
Langa et al. (USA) [34]	Studio sulla salute e la pensione negli Stati Uniti, età ≥ 65 , dal 2000 al 2012	Demenza: autovalutazione convalidata	Diminuito
Europa			
Lobo et al. (Zaragoza, Spain) [35]	Studio di Saragozza, età ≥ 65 anni, dal 1988-1989 al 1994-1996	Demenza: DSM-IV	Nel complesso stabile; diminuito negli uomini
Qiu et al. (Stoccolma, Svezia) [36]	Kungsholmen Projects, età ≥ 75 anni, dal 1987-1989 al 2001-2004	Demenza: DSM-III-R	Stabile
Wiberg et al. (Gothenburg, Sweden) [37]	Studio di Göteborg, 70 anni, dal 1976-1977 al 2000-2001	Demenza: DSM-III-R	Stabile
Matthews et al. (England, UK) [38]	CFAS, età ≥ 65 anni, dal 1989-1994 al 2008-2011	Demenza: scala dello stato mentale geriatrica	Diminuito
Wimo et al. (Nordanstig, Svezia) [39]	Progetti Nordanstig, età ≥ 78 anni, dal 1995-1998 al 2001-2003	Demenza: DSM-III-R	Diminuito (aree rurali del nord)
Doblhammer et al. (Germany) [40]	Database delle richieste di risarcimento per l'assicurazione sanitaria, età ≥ 65 anni, 2007-2009	Demenza, ICD-10	Diminuito, soprattutto nelle donne
Perès et al. (Bordeaux, Francia) [41]	PAQUID, età ≥ 65 anni, dal 1988-1989 al 2007-2008	Demenza: Clinica: DSM-III-R Algoritmo	Diagnosi clinica: aumentata Diagnosi basata su algoritmi: ridotta

[Apri in una finestra separata](#)

AD, morbo di Alzheimer; ICD, Classificazione Internazionale delle Malattie; DSM, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali; CFAS, funzione cognitiva e studi sull'invecchiamento.

Al contrario, nelle regioni dell'Asia-Pacifico, le revisioni sistematiche hanno mostrato che la prevalenza di AD e altre demenze nella Cina continentale è aumentata costantemente dagli anni '90 al 2010 in tutte le fasce d'età di persone di età superiore ai 55 anni [46], sebbene le tendenze secolari potrebbe essere in parte dovuto a determinate variazioni metodologiche nel tempo (ad esempio, la procedura diagnostica, i criteri di definizione e le impostazioni dello studio) [51]. A Hong Kong, Cina, una revisione sistematica ha rivelato che la prevalenza della demenza clinica tra le persone di età superiore ai 70 anni è raddoppiata dal 1995 (4,5%) al 2006 (9,3%) [45]. Mentre mancano ancora studi che esplorano le tendenze temporali della prevalenza della demenza in popolazioni geograficamente definite in Cina, ci sono prove che suggeriscono che la prevalenza del deterioramento cognitivo globale è aumentata dal 1998 al 2008 tra gli anziani più anziani [52]. In Giappone, lo studio Hisayama ha suggerito che la prevalenza della demenza specifica per

l'età, e dell'AD in particolare, è notevolmente aumentata dagli anni '80 agli anni 2010, guidata in gran parte da una crescente incidenza e da una migliore sopravvivenza delle persone con AD [48]. La crescente prevalenza della demenza in Giappone è stata supportata da una revisione sistematica anche quando si sono tenute in considerazione le principali variazioni metodologiche [53]. Infine, una revisione sistematica ha suggerito un leggero aumento della prevalenza della demenza negli ultimi 20 anni in Corea, caratterizzato da un aumento della prevalenza di AD ma da una diminuzione della prevalenza della demenza vascolare [47].

3.2. Tendenze secolari nell'incidenza della demenza

Mentre le tendenze temporali nella prevalenza della demenza nel tempo sono determinate dalle tendenze nell'incidenza della demenza e nella durata della malattia, le tendenze secolari nell'incidenza della demenza potrebbero indicare se il rischio di demenza in età avanzata è modificabile. Diversi studi basati sulla comunità in Europa (ad es. Paesi Bassi, Francia, Germania e Regno Unito) hanno dimostrato che l'incidenza della demenza è diminuita negli ultimi 2-4 decenni [33, 42, 44, 48, 50, 54-64] (Tabella 3). Ad esempio, lo studio di Rotterdam ha riportato una diminuzione del 25%, sebbene statisticamente marginale, nell'incidenza della demenza per tutte le cause tra il 1990 e il 2000 nelle persone di età superiore ai 55 anni [60]. Utilizzando un approccio diagnostico algoritmico, lo studio sulla funzione cognitiva e sull'invecchiamento del Regno Unito ha mostrato un calo del 20% nell'incidenza della demenza dal 1989-1994 al 2008-2011, ma solo negli uomini [62]. Allo stesso modo, lo studio di modellizzazione che utilizza i dati dell'English Longitudinal Study of Aging ha suggerito una diminuzione dell'incidenza di demenza specifica per l'età che corrispondeva a una riduzione dell'incidenza di demenza del 20% in 20 anni [42]. Lo studio francese ha mostrato che l'incidenza della demenza è diminuita quando si utilizza un approccio algoritmico per definire la demenza, ma è rimasta stabile quando sono stati utilizzati criteri clinici [63]. In Nord America, il Framingham Heart Study ha mostrato una diminuzione del 20% nell'incidenza della demenza dalla fine degli anni '70 ai primi anni del 2010 [56]. Allo stesso modo, diversi studi aggiuntivi basati sulla popolazione degli Stati Uniti e del Canada hanno anche mostrato una diminuzione dell'incidenza di demenza e AD negli anziani dagli anni '90 agli anni 2010 [33, 55-59]. Sebbene alcuni studi negli Stati Uniti e nei Paesi Bassi abbiano mostrato un'incidenza relativamente stabile di demenza [50, 54, 64], nessuno studio in Europa o Nord America ha riportato una tendenza all'aumento dell'incidenza di demenza negli anziani [42]. Al contrario, lo studio in un'area urbana di Pechino, in Cina, e il ben definito Hisayama Study in Giappone hanno mostrato evidenza di un aumento dell'incidenza della demenza a partire dagli anni '80 [44, 48].

Tabella 3

Risultati chiave dei principali studi di popolazione sulle tendenze temporali nell'incidenza della demenza

Autori (paese)	Popolazione di studio e periodi di studio	Criteri diagnostici	Tendenze di incidenza
Nord America			
Rocca et al. (Minnesota, Stati Uniti) [50]	Minnesota, età ≥70, 1975–1994	Demenza: codici ICD (simile al DSM-II-R)	Stabile
Hebert et al. (Chicago, US) [54]	Progetto per la salute e l'invecchiamento di Chicago, età ≥65 anni, 1993–2008	AD: NINCDS-ADRDA criteria	Stabile
Gao et al. (Indiana, USA) [55]	Progetto per la demenza di Indianapolis-Ibadan, età ≥70, dal 1992 al 2001	Demenza: DSM-III-R; AD: NINCDS-ADRDA	Afro-americani: diminuito
Satizabal et al. (Boston, US) [56]	FHS, età ≥60 anni, dal 1977-1983 al 2003-2008, 4 periodi di tempo	Dementia: DSM-IV; AD: NINCDS-ADRDA	Diminuito
Cerasuolo et al. (Ontario, Canada) [57]	Età ≥65, dal 2002 al 2013, incidenza annuale	Demenza: cartelle cliniche (ICD-9, 10)	Stabile in età 65-79; diminuito in età ≥80
Derby et al. (New York, Stati Uniti) [58]	Einstein Ageing Study, età ≥70, 1993–2015, incidenza annuale	Demenza: DSM-IV	Diminuito
Kosteniuk et al. (Saskatchewan, Canada) [33]	Età ≥45, dal 2005-2006 al 2012-2013, incidenza annuale	Demenza: cartelle cliniche (ICD-9, 10)	Diminuito
Nobile et al. (New York, Stati Uniti) [59]	WHICAP (multi-etnica), età ≥65 anni, dal 1992-1994 al 1999-2001	Demenza: DSM-IV	Diminuito
Europa			
Schrijvers e altri (Paesi Bassi) [60]	Studio Rotterdam, età ≥60 anni, dal 1990 al 2000	Demenza: DSM-III-R	Diminuito ($p = 0,06$)
Doblhammer et al. (Germany) [61]	Health insurance database, age ≥65, 2006–2007 to 2009–2010	Dementia, ICD-10	10% decrease
Matthews et al. (England, UK) [62]	CFAS, age ≥65, 1991–1995 to 2008–2013	Dementia: Similar to DSM-III-R	Decreased
Grasset et al. (Bordeaux, France) [63]	PAQUID and 3-City Studies, age ≥65, 1988–1989 to 1999–2000	Dementia: Clinical: DSM-III-R; Algorithmic	Clinical diagnosis: stable Algorithm-based diagnosis: decline
van Bussel et al. (The	Age ≥60, 1992 to 2014, annual	Dementia: Primary	Stable

[Apri in una finestra separata](#)

AD, morbo di Alzheimer; ICD, Classificazione Internazionale delle Malattie; NINCDS-ADRDA, Istituto Nazionale di Malattie Neurologiche e Ictus e Associazione Malattia di Alzheimer e Malattie Correlate; DSM, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali; WHICAP, progetto di invecchiamento Washington Heights-Inwood Columbia; FHS, studio sul cuore di Framingham; CFAS, funzione cognitiva e studi sull'invecchiamento.

3.3. Possibile spiegazione delle diverse tendenze temporali nell'insorgenza della demenza

Dato che l'insorgenza della demenza in età avanzata è influenzata da numerosi fattori nel corso della vita, non sorprende che le tendenze secolari della demenza varino all'interno e tra i paesi. L'evidenza suggerisce che la diminuzione dell'incidenza della demenza in Europa e Nord America potrebbe essere in parte attribuibile all'istruzione superiore e a un migliore controllo dei fattori di rischio cardiovascolare in coorti successive [56, 59]. In primo luogo, l'aumento del livello di istruzione nei primi anni di vita potrebbe contribuire alla riserva cognitiva e a una migliore cognizione più avanti nella vita attraverso un effetto positivo sullo sviluppo del cervello e sulla stimolazione mentale nel corso della vita (ad esempio, lavori e attività del tempo libero cognitivamente impegnativi). Inoltre, l'adozione di uno stile di vita sano per il cervello (p. es., non fumare ed esercizio fisico regolare), un migliore controllo dei principali fattori di rischio vascolare (p. es., ipertensione, diabete e dislipidemia) e un migliore accesso agli interventi sanitari possono aiutare a mantenere la salute vascolare e ridurre il carico complessivo delle patologie cerebrovascolari e neurodegenerative, ritardando così l'insorgenza della demenza [42, 60]. Infine, l'evoluzione della società nelle società occidentali nel secolo scorso, come il miglioramento delle condizioni di vita e del benessere sociale, può aver portato a un miglioramento della salute generale, contribuendo così all'insorgenza ritardata della demenza [31]. Nel loro insieme, la diminuzione dell'incidenza della demenza negli ultimi decenni può riflettere in parte una compressione riuscita della morbilità cognitiva nell'invecchiamento, come suggerito in diversi studi [65-67].

Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere le tendenze temporali nell'incidenza della demenza in Cina. Tuttavia, la tendenza all'aumento della prevalenza della demenza dagli anni '90 al 2010 è coerente con la crescente epidemia di ictus, cardiopatia ischemica e relativi stili di vita e fattori di rischio metabolici (ad es. insieme a una popolazione in rapido invecchiamento [68]. In Giappone, la crescente incidenza della demenza può essere associata a una diminuzione del rischio concorrente di morte prematura, insieme alla crescente epidemia di una dieta malsana, inattività fisica e diabete [48]. Chiarire i principali fattori modificabili che contribuiscono ai cambiamenti nell'incidenza della demenza nelle diverse regioni aiuterà a sviluppare strategie di intervento e politiche sanitarie efficaci.

INTERVENTI PER RITARDARE L'INIZIO DELLA DEMENZA

Le prove attuali supportano l'opinione che il rischio di demenza sembra essere modificabile attraverso interventi multimodali, specialmente in finestre temporali critiche nel corso della vita [69]. Le misure di intervento includono la promozione di stili di vita sani (p. es., non fumare, attività fisica e una dieta equilibrata), la riduzione del rischio cardiovascolare (p. es., controllo ottimale di ipertensione, diabete e colesterolo alto) e l'aumento della riserva cognitiva (p. es., istruzione, coinvolgimento e attività mentali).

4.1. La promozione della salute

L'invecchiamento sano in generale è fondamentale per un invecchiamento cerebrale sano. La demenza e le malattie cardiovascolari condividono fattori di rischio comuni come l'ipertensione a lungo termine, il diabete, una dieta squilibrata e l'obesità. Pertanto, le iniziative di promozione della salute per l'invecchiamento cerebrale sano e la riduzione del rischio di demenza dovrebbero essere integrate con quelle per la salute cardiovascolare. Lo stile di vita modificabile e i fattori di rischio medico della demenza possono essere presi di mira per la promozione della salute o la prevenzione primordiale [70]. Inoltre, uno stile di vita sano per il cervello può costruire riserve cerebrali e cognitive, che aiutano a mantenere il funzionamento cognitivo fino alla fine della vita. In effetti, sono stati sviluppati programmi di promozione della salute mirati alla riduzione del rischio di demenza in diversi paesi (ad es. Australia, Stati Uniti, Canada, Francia e Regno Unito) e da organizzazioni professionali (ad es., WHO, Alzheimer's Disease International e Age UK) .

4.2. Riduzione del carico di rischio cardiovascolare

Prove crescenti suggeriscono che i meccanismi vascolari svolgono un ruolo fondamentale nel declino cognitivo e nella demenza e che un'espressione clinica della sindrome della demenza coinvolge complesse interazioni di processi cerebrovascolari e neurodegenerativi convergenti nelle persone anziane [71, 72]. Infatti, i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione di mezza età, il diabete e il colesterolo alto, specialmente quando si verificano contemporaneamente, conferiscono un rischio sostanziale di demenza e AD. Ciò suggerisce che gli interventi mirati a più importanti fattori di rischio vascolare possono rappresentare un approccio promettente per ridurre il rischio di demenza e ritardarne l'insorgenza. Tuttavia, rimane un divario tra i principali risultati degli studi osservazionali e gli studi randomizzati controllati, in modo tale che gli studi osservazionali mostrano spesso un ridotto rischio di

demenza associato all'uso di farmaci cardiovascolari (p. che i fattori di rischio vascolare individuali mirati come l'ipertensione, il colesterolo alto o l'iperglicemia hanno generalmente dato risultati negativi [69, 73]. Recentemente, anche studi di intervento multidominio su stili di vita non salutari, fattori di rischio vascolare, dieta e allenamento cognitivo hanno mostrato risultati contrastanti [74-76]. Si spera che lo sforzo in corso possa fornire ulteriori prove, che possono aiutare a formare raccomandazioni basate sull'evidenza per un intervento multimodale contro il declino cognitivo e la demenza (ad esempio, World Wide FINGERS, <http://wwfingers.com/>).

4.3. Aumento della riserva cerebrale e cognitiva

La riserva cognitiva è stata proposta per spiegare (1) il legame dell'istruzione superiore e la partecipazione più frequente alle attività sociali e intellettuali con la resistenza al declino cognitivo e (2) la discrepanza tra l'estensione della patologia di Alzheimer e la gravità dei sintomi cognitivi [27]. Un maggiore rendimento scolastico nella prima infanzia è il principale fattore trainante della riserva cognitiva. Inoltre, numerosi studi prospettici hanno riportato che le persone che si impegnano frequentemente in attività mentalmente stimolanti (ad esempio, l'apprendimento, la lettura o il gioco) dalla giovane età adulta fino alla mezza età e alla vecchiaia hanno meno probabilità di sviluppare la demenza [77]. Infine, anche la complessità occupazionale, le reti sociali e l'impegno sociale (p. es., frequenti contatti con amici e parenti, frequentare locali e chiesa e andare al cinema) contribuiscono alla riserva cognitiva e riducono il rischio di deterioramento cognitivo e demenza. Pertanto, il miglioramento della capacità cognitiva attraverso un maggiore livello di istruzione nella prima infanzia e attività cognitive e sociali per tutta la vita rappresenta una strategia alternativa per mitigare il declino cognitivo e posticipare l'insorgenza della demenza clinica [30].

CONCLUSIONE

I dati epidemiologici mostrano che la demenza potrebbe essere evitata anche in età estremamente avanzata (p. es., tra centenari o supercentenari). Ciò implica che le persone sono in grado di raggiungere età molto avanzate senza subire un grave deterioramento mentale. Inoltre, studi clinico-neuropatologici su centenari e anche su persone anziane hanno scoperto che quasi la metà di quelli con demenza non aveva una neuropatologia cerebrale sufficiente per spiegare i loro sintomi cognitivi, mentre le patologie di Alzheimer di livello medio-alto erano presenti in circa un terzo dei soggetti molto anziani. persone senza demenza o deficit cognitivo. Ciò suggerisce che alcuni meccanismi compensatori (p. es., riserva cognitiva o resilienza cognitiva) possono svolgere un ruolo nell'aiutare le persone a sfuggire alla sindrome della demenza in età avanzata. Finalmente, recenti evidenze di una diminuzione dell'incidenza di demenza in Europa e Nord America suggeriscono che il rischio di demenza in età avanzata è modificabile. Ciò supporta il potenziale che le strategie di intervento che mirano a promuovere la salute generale, mantenere la salute vascolare e aumentare la riserva cognitiva possono effettivamente aiutare a raggiungere una vita senza demenza.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse. Questo lavoro è stato in parte supportato da sovvenzioni del Consiglio di ricerca svedese per la salute, la vita lavorativa e il benessere (2014-01382), il Consiglio di ricerca svedese (2015-02531) e lo Shandong Taishan Scholar Program.

Divulgazioni degli autori disponibili online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/17-1037r1>).

RIFERIMENTI

[1] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H (2016) Sconfiggere la malattia di Alzheimer e altre demenze: una priorità per la scienza e la società europee. *Lancet Neurol* 15, 455-532. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[2] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) La prevalenza globale della demenza: una revisione sistematica e una metaanalisi. *Dementia di Alzheimer* 9, 63.e2–75.e2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [3] Fratiglioni L, Qiu C (2011) Prevenzione del declino cognitivo nell'invecchiamento: demenza come obiettivo, insorgenza ritardata come obiettivo . *Lancet Neurol* 10 , 778-779. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [4] Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH (2010) L'incidenza della demenza continua ad aumentare con l'età nel più anziano: lo studio 90+ . *Ann Neurol* 67 , 114-121. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [5] Lucca U, Tettamanti M, Logroscino G, Tiraboschi P, Landi C, Sacco L, Garri M, Ammesso S, Bertinotti C, Biotti A, Gargantini E, Piedicorcia A, Nobili A, Pasina L, Franchi C, Djade CD , Riva E, Recchia A (2015) Prevalenza della demenza nell'anziano più anziano: studio basato sulla popolazione di Monzino 80-plus . *Demento di Alzheimer* 11 , 258.e3–70.e3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [6] Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, Jönsson L, Liu Z, Prince M (2017) I costi mondiali della demenza 2015 e confronti con il 2010 . *Demento di Alzheimer* 13 , 1-7. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [7] Robine JM, Cubaynes S (2017) Demografia mondiale dei centenari . *Mech Invecchiamento Dev* 165 , 59–67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [8] Arosio B, Ostan R, Mari D, Damanti S, Ronchetti F, Arcudi S, Scurti M, Franceschi C, Monti D (2017) Lo stato cognitivo negli anziani e centenari: una condizione cruciale per la qualità della vita metodologicamente difficile valutare . *Mech Invecchiamento Dev* 165 , 185–194. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [9] Yang Z, Slavin MJ, Sachdev PS (2013) Demenza nel vecchio anziano . *Nat Rev Neurol* 9 , 382-393. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [10] Samuelsson SM, Alfredson BB, Hagberg B, Samuelsson G, Nordbeck B, Brun A, Gustafson L, Risberg J (1997) The Swedish Centenarian Study: Uno studio multidisciplinare su cinque coorti consecutive all'età di 100 anni . *Int J Aging Hum Dev* 45 , 223–253. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [11] Ravaglia G, Forti P, De Ronchi D, Maioli F, Nesi B, Cucinotta D, Bernardi M, Cavalli G (1999) Prevalence and severity of dementia among northern Italian centenarians. *Neurology* 53, 416–418. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [12] Gondo Y, Hirose N, Arai Y, Inagaki H, Masui Y, Yamamura K, Shimizu K, Takayama M, Ebihara Y, Nakazawa S, Kitagawa K (2006) Stato funzionale dei centenari a Tokyo, Giappone: sviluppo di fenotipi migliori di eccezionale longevità . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 , 305-310. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [13] Andersen-Ranberg K, Vasegaard L, Jeune B (2001) La demenza non è inevitabile: uno studio basato sulla popolazione dei centenari danesi . *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 56 , P152-159. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [14] Richmond RL, Law J, Kay-Lambkin F (2011) Funzione fisica, mentale e cognitiva in un campione di convenienza di centenari in Australia . *J Am Geriatr Soc* 59 , 1080-1086. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [15] Sachdev PS, Levitan C, Crawford J, Sidhu M, Slavin M, Richmond R, Kochan N, Brodaty H, Wen W, Kang K, Mather KA (2011) The Sydney Centenarian Study: Metodologia e profilo di centenari e vicini - centenari . *Int Psychogeriatr* 25 , 993-1005. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [16] Hazra NC, Dregan A, Jackson S, Gulliford MC (2015) Differenze nella salute all'età di 100 anni in base al sesso: studio di coorte basato sulla popolazione di centenari che utilizzano cartelle cliniche elettroniche . *J Am Geriatr Soc* 63 , 1331-1337. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [17] Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S (1998) Le relazioni tra età, sesso e incidenza di demenza e malattia di Alzheimer: una meta-analisi . *Arch Gen Psychiatry* 55 , 809-815. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [18] Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, Chen Z, Katz M, Derby C, Lipton RB (2005) L'incidenza della demenza può aumentare più lentamente dopo i 90 anni: risultati del Bronx Aging Study . *Neurologia* 65 , 882-886. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [19] Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC, Mayer L (2002) L'incidenza dell'AD può diminuire nei primi anni '90 per gli uomini, in seguito per le donne: lo studio della contea di Cache . *Neurologia* 58 , 209-218. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [20] Brodaty H, Woolf C, Andersen S, Barzilai N, Brayne C, Cheung KS, Corrada MM, Crawford JD, Daly C, Gondo Y, Hagberg B, Hirose N, Holstege H, Kawas C, Kaye J, Kochan NA , Lau BH, Lucca U, Marcon G, Martin P, Poon LW, Richmond R, Robine JM, Skoog I, Slavin MJ, Szewieczek J, Tettamanti M, Viña J, Perls T, Sachdev PS (2016) ICC-dementia (International Centenarian Consortium - demenza): un consorzio internazionale per determinare la prevalenza e l'incidenza della demenza nei centenari in diversi gruppi etnorazziali e socioculturali . *BMC Neurol* 16 , 52. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [21] Slavin MJ, Brodaty H, Sachdev PS (2013) Sfide nella diagnosi della demenza nella popolazione anziana più anziana . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68 , 1103-1111. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [22] Mizutani T, Shimada H (1992) Sfondo neuropatologico di ventisette cervelli centenari . *J Neurol Sci* 108 , 168-177. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [23] Neltner JH, Abner EL, Jicha GA, Schmitt FA, Patel E, Poon LW, Marla G, Green RC, Davey A, Johnson MA, Jazwinski SM, Kim S, Davis D, Woodard JL, Kryscio RJ, Van Eldik LJ, Nelson PT (2016) Patologie cerebrali in età avanzata . *Neurobiol Invecchiamento* 37 , 1-11. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [24] Brenowitz WD, Keene CD, Hawes SE, Hubbard RA, Longstreth WT Jr, Woltjer RL, Crane PK, Larson EB, Kukull WA (2017) Cambiamento neuropatologico della malattia di Alzheimer, malattia da corpi di Lewy e lesione cerebrale vascolare in clinica e campioni basati sulla comunità . *Neurobiol Invecchiamento* 53 , 83-92. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [25] Takao M, Hirose N, Arai Y, Mihara B, Mimura M (2016) Neuropatologia dei supercentenari - quattro casi di studio autoptici . *Acta Neuropathol Commun* 4 , 97. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [26] Vemuri P, Knopman DS, Lesnick TG, Przybelski SA, Mielke MM, Graff-Radford J, Murray ME, Roberts RO, Vassilaki M, Lowe VJ, Machulda MM, Jones DT, Petersen RC, Jack CR Jr (2017) Valutazione dei fattori protettivi dell'amiloide e dei fattori protettivi della neurodegenerazione della malattia di Alzheimer negli anziani . *JAMA Neurol* 74 , 718-726. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [27] Stern Y (2012) Riserva cognitiva nell'invecchiamento e nella malattia di Alzheimer . *Lancet Neurol* 11 , 1006-1012. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [28] Snowdon DA (2003) Invecchiamento sano e demenza: risultati dello studio sulle suore . *Ann Intern Med* 139 , 450-454. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [29] Holstege H, Hoozemans JMM, van Woerden N, Wemmenhove E, Pieterse K, Schouten K, Meijers-Heijboer H, Scheltens P, Rozemuller A (2015) Patologia dei centenari cognitivamente sani . *Demento di Alzheimer* 11 (Suppl 7), P257. [[Google Scholar](#)]
- [30] Wang HX, MacDonald SW, Dekhtyar S, Fratiglioni L (2017) Associazione di esposizione permanente a fattori di miglioramento della riserva cognitiva con rischio di demenza: uno studio di coorte basato sulla comunità . *PLoS Med* 14 , e1002251. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [31] Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM , Skoog I, Brayne C (2017) Il cambiamento della prevalenza e dell'incidenza della demenza nel tempo - prove attuali . *Nat Rev Neurol* 13 , 327-339. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [32] Hall KS, Gao S, Baiyewu O, Lane KA, Gureje O, Shen J, Ogunniyi A, Murrell JR, Unverzagt FW, Dickens J, Smith-Gamble V, Hendrie HC (2009) Tassi di prevalenza per la demenza e il morbo di Alzheimer negli afroamericani: 1992 contro 2001 . *Demento di Alzheimer* 5 , 227-233. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [33] Kosteniuk JG, Morgan DG, O'Connell ME, Kirk A, Crossley M, Teare GF, Stewart NJ, Bello-Haas VD, McBain L, Mou H, Forbes DA, Innes A, Quail JM (2016) Simultaneo temporale tendenze nell'incidenza e prevalenza della demenza, 2005-2013: uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione a Saskatchewan, Canada . *Int Psychogeriatr* 28 , 1643-1658. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [34] Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, Weir DR (2017) Un confronto della prevalenza della demenza negli Stati Uniti nel 2000 e nel 2012 . *JAMA Intern Med* 177 , 51-58. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [35] Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T, Montañes JA, Lobo-Escolar A, Aznar S (2007) Prevalenza della demenza in una popolazione dell'Europa meridionale in due tempi diversi periodi: Il progetto ZARADEMP . *Acta Psychiatr Scand* 116 , 299-307. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [36] Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L (2013) I cambiamenti ventennali nell'incidenza della demenza suggeriscono una diminuzione dell'incidenza nel centro di Stoccolma, Svezia . *Neurologia* 80 , 1888-1894 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [37] Wiberg P, Waern M, Billstedt E, Ostling S, Skoog I (2013) Tendenze secolari nella prevalenza di demenza e depressione nei settantenni svedesi 1976-2006 . *Psychol Med* 43 , 2627-2634. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [38] Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C (2013) Un confronto a due decenni della prevalenza della demenza in individui di età pari o superiore a 65 anni da tre aree geografiche dell'Inghilterra: risultati della Funzione Cognitiva e Invecchiamento Studio I e II . *Lancetta* 382 , 1405-1412. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [39] Wimo A, Sjölund BM, Sködlunger A, Qiu C, Klarin I, Nordberg G, von Strauss E (2016) Effetti di coorte nella prevalenza e sopravvivenza delle persone con demenza in un'area rurale nel nord della Svezia . *J Alzheimer Dis* 50 , 387-396 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [40] Doblhammer G, Fink A, Fritze T (2015) Tendenze a breve termine nella prevalenza della demenza in Germania tra gli anni 2007 e 2009 . *Demento di Alzheimer* 11 , 291-299. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [41] Pérès K, Brayne C, Matharan F, Grasset L, Helmer C, Letenneur L, Foubert-Samier A, Baldi I, Tison F, Amieva H, Dartigues JF (2017) Tendenze nella prevalenza della demenza negli agricoltori francesi di due coorti epidemiologiche . *J Am Geriatr Soc* 65 , 415-420. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [42] Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, Shipley MJ, Muniz-Terrera G, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Steptoe A, Capewell S, O'Flaherty M, Brunner EJ (2017) Tendenza temporale nell'incidenza della demenza dal 2002 e proiezioni per la prevalenza in Inghilterra e Galles al 2040: Studio di modellizzazione . *BMJ* 358 , j2856. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [43] Skoog I, Börjesson-Hanson A, Kern S, Johansson L, Falk H, Sigström R, Östling S (2017) La diminuzione della prevalenza della demenza negli 85enni esaminati a 22 anni di distanza: l'influenza dell'istruzione e dell'ictus . *Sci Rep* 7 , 6136. [[Articolo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [44] Li S, Yan F, Li G, Chen C, Zhang W, Liu J, Jia X, Shen Y (2007) Il tasso di demenza sta aumentando a Pechino? Prevalenza e incidenza della demenza 10 anni dopo in una popolazione anziana urbana . *Acta Psychiatr Scand* 115 , 73-79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [45] Yu R, Chau PH, McGhee SM, Cheung WL, Chan KC, Cheung SH, Woo J (2012) Tendenze nella prevalenza e nella mortalità della demenza nella popolazione anziana di Hong Kong: proiezioni, carico di malattia e implicazioni a lungo termine cura . *Int J Alzheimers Dis* 2012 , 406852. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [46] Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, Russ TC, Deary IJ, Campbell H, Wang W, Rudan I (2013) Epidemiologia del morbo di Alzheimer e altre forme di demenza in Cina, 1990-2010: una revisione e un'analisi sistematiche . *Lancet* 381 , 2016-2023. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [47] Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW (2014) Prevalenza e tendenze della demenza in Corea: una revisione sistematica e una meta-analisi . *J coreano Med Sci* 29 , 903-912. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [48] Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T (2017) Tendenze nella prevalenza, incidenza e tasso di sopravvivenza della demenza in una comunità giapponese . *Neurologia* 88 , 1925-1932. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [49] Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, Steenstrup T, Andersen-Ranberg K, Jeune B, McGue M, Vaupel JW (2013) Funzionamento fisico e cognitivo delle persone di età superiore ai 90 anni: confronto tra due coorti danesi nate 10 anni di distanza . *Lancetta* 382 , 1507-1513. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [50] Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR (2011) Tendenze nell'incidenza e prevalenza della malattia di Alzheimer, demenza, e deterioramento cognitivo negli Stati Uniti . *demenza di Alzheimer* 7 , 80-93. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [51] Wu YT, Lee HY, Norton S, Prina AM, Fleming J, Matthews FE, Brayne C (2014) Periodo, coorte di nascita e prevalenza di demenza nella Cina continentale, Hong Kong e Taiwan: una meta-analisi . *Int J Geriatr Psichiatria* 29 , 1212-1220. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [52] Zeng Y, Feng Q, Hesketh T, Christensen K, Vaupel JW (2017) Sopravvivenza, disabilità nelle attività della vita quotidiana e funzionamento fisico e cognitivo tra i più anziani in Cina: uno studio di coorte . *Lancetta* 389 , 1619-1629. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [53] Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, Kiyohara Y, Meguro K, Tanizaki Y, Kaye JA (2012) Tendenze nella prevalenza della demenza in Giappone . *Int J Alzheimers Dis* 2012 , 956354. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [54] Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, Evans DA (2010) Variazione del rischio di malattia di Alzheimer nel tempo . *Neurologia* 75 , 786-791. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [55] Gao S, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Lane KA, Murrell JR, Gureje O, Hake AM, Hendrie HC (2016) L'incidenza della demenza è diminuita negli afroamericani ma non nello Yoruba . *Demento di Alzheimer* 12 , 244-251. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [56] Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S (2016) Incidenza della demenza nell'arco di tre decenni nel Framingham Heart Study . *N Engl J Med* 374 , 523-532. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [57] Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA, Kapral MK, Fang J, Gill SS, Hackam DG, Hachinski V (2017) Tendenze di incidenza di ictus e demenza basate sulla popolazione: variazioni di età e sesso . *Demento di Alzheimer* 13 , 1081-1088. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [58] Derby CA, Katz MJ, Lipton RB, Hall CB (2017) Tendenze nell'incidenza della demenza in un'analisi di coorte di nascita dell'Einstein Aging Study . *JAMA Neurol* 74 , 1345-1351. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [59] Noble JM, Schupf N, Manly JJ, Andrews H, Tang MX, Mayeux R (2017) Tendenze secolari nell'incidenza della demenza in una comunità multi-etnica . *J Alzheimer Dis* 60 , 1065-1075. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [60] Scrittori EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM (2012) L'incidenza della demenza sta diminuendo? Tendenze nell'incidenza della demenza dal 1990 nello studio di Rotterdam . *Neurologia* 78 , 1456-1463. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [61] Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F (2015) Compressione o espansione della demenza in Germania? Uno studio osservazionale sulle tendenze a breve termine dell'incidenza e dei tassi di mortalità della demenza tra il 2006/07 e il 2009/10 basato sui dati dell'assicurazione sanitaria tedesca . *Alzheimer Res Ther* 7 , 66. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [62] Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, Brayne C (2016) Un confronto dell'incidenza della demenza a due decenni dalla funzione cognitiva e dagli studi sull'invecchiamento I e II . *Nat Commun* 7 , 11398. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [63] Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Pérès K, Foubert-Samier A, Dartigues JF, Helmer C (2016) Tendenze nell'incidenza della demenza: evoluzione in un periodo di 10 anni in Francia . *Demento di Alzheimer* 12 , 272-280. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [64] van Bussel EF, Richard E, Arts DL, Nooyens AC, Coloma PM, de Waal MW, van den Akker M, Biermans MC, Nielen MM, van Boven K, Smeets H, Matthews FE, Brayne C, Busschers WB, van Gool WA, Moll van Charante EP (2017) Tendenza dell'incidenza della demenza nel periodo 1992-2014 nei Paesi Bassi: analisi dei dati delle cure primarie . *PLoS Med* 14 , e1002235. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [65] Langa KM, Larson EB, Karllawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, Rosen AB (2008) Tendenze nella prevalenza e mortalità del deterioramento cognitivo negli Stati Uniti: ci sono prove di una compressione della morbilità cognitiva? *Demento di Alzheimer* 4 , 134-144. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [66] Jagger C, Matthews FE, Wohland P, Fouweather T, Stephan BC, Robinson L, Arthur A, Brayne C (2016) Un confronto delle aspettative di salute in due decenni in Inghilterra: risultati della funzione cognitiva e studio sull'invecchiamento I e II . *Lancet* 387 , 779-786. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [67] Crimmins EM, Saito Y, Kim JK (2016) Cambiamento nell'aspettativa di vita cognitivamente sana e cognitivamente compromessa negli Stati Uniti: 2000-2010 . *SSM Popul Health* 2 , 793-797. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [68] Yang G, Wang Y, Zeng Y, Gao GF, Liang X, Zhou M, Wan X, Yu S, Jiang Y, Naghavi M, Vos T, Wang H, Lopez AD, Murray CJ (2013) Rapida transizione sanitaria in Cina, 1990-2010: risultati del Global Burden of Disease Study 2010 . *Lancet* 381 , 1987-2015. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [69] Qiu C (2012) Prevenire la malattia di Alzheimer prendendo di mira i fattori di rischio vascolare: speranza e divario . *J Alzheimer Dis* 32 , 721-731. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [70] Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, Bae HJ, Bauman MA, Dichgans M, Duncan PW, Girgus M, Howard VJ, Lazar RM, Seshadri S, Testai FD, van Gaal S, Yaffe K, Wasiake H, Zerna C (2017) Definire la salute ottimale del cervello negli adulti: un avviso presidenziale dell'American Heart Association/American Stroke Association . *Tratto* 48 , e284-e303. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [71] Qiu C, Fratiglioni L (2015) Un ruolo importante per il carico cardiovascolare nel declino cognitivo legato all'età . *Nat Rev Cardiol* 12 , 267-277. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [72] Pase MP, Satizabal CL, Seshadri S (2017) Ruolo del miglioramento della salute vascolare nella diminuzione dell'incidenza della demenza . *Ictus* 48 , 2013-2020. [[Articolo gratuito di PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [73] Qiu C (2011) Risultati epidemiologici dei fattori di rischio vascolare nella malattia di Alzheimer: implicazioni per l'intervento terapeutico e preventivo . *Esperto Rev Neurother* 11 , 1593-1607. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [74] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Raurama R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2015) Un intervento multidominio di 2 anni di dieta, esercizio fisico, allenamento cognitivo e monitoraggio del rischio vascolare rispetto al controllo per prevenire il declino cognitivo negli anziani a rischio (FINGER): uno studio randomizzato controllato . *Lancet* 385 , 2255-2263. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [75] Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, Hoeveraar-Blom MP, Vermeulen M, van Gool WA (2016) Efficacia di un intervento di cura vascolare multidominio di 6 anni per prevenire la demenza (preDIVA): uno studio controllato randomizzato a cluster . *Lancet* 388 , 797-805. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [76] Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, Bories L, Cufi MN, Dantoine T, Dartigues JF, Desclaux F, Gabelle A, Gasnier Y, Pesce A, Sudres K, Touchon J, Robert P, Rouaud O, Legrand P, Payox P, Caubere JP, Weiner M, Carrié I, Ousset PJ, Vellas B (2017) Effetto dell'integrazione a

lungo termine di acidi grassi polinsaturi omega 3 con o senza intervento multidominio sulla funzione cognitiva in anziani con disturbi della memoria (MAPT): uno studio randomizzato, controllato con placebo . *Lancet Neurol* 16 , 377-389. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[77] Yates LA, Ziser S, Spector A, Orrell M (2016) Attività di svago cognitivo e rischio futuro di deterioramento cognitivo e demenza: revisione sistematica e meta-analisi . *Int Psychogeriatr* 28 , 1791-1806. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]