

Decadimento Cognitivo (MCI) e Demenza

UPO SoGuD Prevention
Summaries of Guidelines
upon Diseases Prevention

Healthy Aging
Buone pratiche
nella prevenzione
del Decadimento
Cognitivo (MCI)
e della Demenza

**Redazione a cura del Gruppo
di lavoro UPO SoGuD**

*Adattamento per i professionisti
a cura di*

Diego Concina
Gianmarco Cotrupi
Fabrizio Faggiano
Annalisa Opizzi
Massimiliano Panella
Carmela Rinaldi
Carlo Smirne
Patrizia Zeppegno



Gruppo di lavoro UPO SoGuD

Prof. Gianluca Aimaretti

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott.ssa Annalisa Opizzi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Francesco Barone Adesi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Massimiliano Panella

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Cristoforo Comi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Mario Pirisi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Diego Concina

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Nicola Piu

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Gianmarco Cotrupi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott.ssa Carmela Rinaldi

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof. Fabrizio Faggiano

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Carlo Smirne

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Dott. Antonio Isabella

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

Prof.ssa Patrizia Zeppegno

Dipartimento di Medicina
Traslazionale, Università del
Piemonte Orientale

INDICE

3	Premessa
3	Demenza
7	Mild Cognitive Impairment (MCI)
8	I fattori di rischio
8	<i>Fattori di rischio non modificabili</i>
8	<i>Fattori di rischio modificabili</i>
9	<i>Condizioni predisponenti</i>
10	Raccomandazioni UPO per la valutazione del rischio di MCI e Demenza finalizzate agli interventi di prevenzione primaria indirizzate ai professionisti della salute
10	Razionale
10	<i>Demenza</i>
14	<i>MCI</i>
15	Identificazione dei soggetti a rischio di MCI
18	Percorso Diagnostico
18	<i>Valutazione preliminare di probabile MCI</i>
20	Il ruolo degli esami strumentali nella diagnosi precoce di MCI
22	<i>Percorso Diagnostico Differenziale: i servizi specialistici e territoriali (CDCD)</i>
23	Raccomandazioni UPO per la prevenzione di MCI e Demenza mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai professionisti della salute
26	Percorso per la Prevenzione Terziaria delle condizioni predisponenti MCI e Demenza per le persone con cognitiv� normale
26	Gestione del sovrappeso e obesit�
26	Gestione dell'ipertensione
27	Gestione del diabete

27	Gestione della dislipidemia
27	Gestione dei disturbi depressivi
28	Gestione della presbiacusia e ipoacusia
29	Intervento di Lifestyle Medicine per la prevenzione primaria di MCI
29	Adesione ad una alimentazione sana
30	Adesione al consumo di alcol non rischioso
31	Attività fisica e stile di vita attivo
33	Cessazione dell'abitudine al fumo
33	Supplementazione
33	Training cognitivo
34	Partecipazione Sociale
35	Intervento di promozione della salute nella popolazione generale e in ambiente di lavoro
35	Popolazione generale
36	Ambiente di lavoro
37	Raccomandazioni UPO per la programmazione di un piano di follow-up indirizzate ai professionisti della salute
37	Persone adulte con MCI o Demenza
37	Persone adulte con assetto cognitivo normale
38	Figura 1. UPO SoGuD Prevention: Processo Diagnostico Preventivo per MCI e Demenza
39	Lista sintetica delle raccomandazioni utilizzate per i professionisti della salute
62	Bibliografia

Premessa

Demenza

Con il termine demenza, noto anche come disturbo neurocognitivo maggiore, non si intende una specifica patologia, ma piuttosto un gruppo di disordini cronico degenerativi che si manifestano con sintomi che impattano su apprendimento, memoria, funzioni cognitive e comportamentali (linguaggio, pensiero, orientamento, comprensione, calcolo, capacità di giudizio) risparmiando inizialmente la coscienza. Tali sintomi interferiscono in modo significativo con la capacità di una persona di mantenere le proprie attività della vita quotidiana e sociali, limitando, con una progressione più o meno rapida, l'autonomia e l'indipendenza, tra le quali la capacità di guidare, prendersi cura della propria igiene, vestirsi, cucinare, gestire le finanze, rispondere al telefono (1-7).

Un lieve calo delle funzioni mentali e cognitive con il progredire dell'età è quasi universale ma non tale da influenzare le capacità e l'autonomia; nel disturbo neurocognitivo maggiore, il declino è molto più grave e non spiegabile come conseguenza fisiologica del processo biologico dell'invecchiamento (7).

La più comune causa di demenza è la **Demenza di Alzheimer (DA)**, o malattia di Alzheimer, la quale non rappresenta però l'unica causa di demenza, in **Tabella 1** sono sinteticamente riportate le cause principali di demenza (6).

Tabella 1: Principali cause di demenza e aspetti clinici/diagnostici (6)

Tipologia	Aspetti clinici/diagnostici
Demenza di Alzheimer (DA)	Presenza di sostanza beta-amiloide e agglomerati di proteina tau in sede cerebrale. Compromissione della memoria, del pensiero astratto, giudizio, comportamento, umore ed emozioni. Limitazioni nel controllo del movimento del corpo.
Demenza Vascolare (VaD)	Anamnesi positiva per ictus o eventi ischemici minori, fibrillazione atriale, aterosclerosi, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, tabagismo, sindrome metabolica, patologie trombotiche.
Demenza da Malattia di Parkinson (PDD)	Il profilo del decadimento cognitivo nelle persone affette da PDD è eterogeneo e tendenzialmente si manifesta dopo 10-15 anni dall'esordio dei sintomi motori tipici della Malattia di Parkinson. Inizialmente è presente una disfunzione esecutiva associata a alterazione della funzione visuo-spaziale con minore prevalenza dei disturbi cognitivi a carico della memoria, permettendo un certo mantenimento e conservazione del linguaggio. I deficit mnesici sono meno accentuati in confronto alla DA e si presentano tardivamente, principalmente a carico della memoria a breve termine, mentre l'afasia, l'aprassia e la perdita di memoria a lungo termine sono tendenzialmente assenti. Nelle fasi avanzate si manifestano sintomi comportamentali quali: apatia, modifiche del tono dell'umore (es.: depressione), allucinazioni visive, delusioni paranoiche, disturbi del sonno compreso inversione del ritmo sonno-veglia.

Tipologia	Aspetti clinici/diagnostici
Demenza a corpi di Lewy (DLB)	Forma caratterizzata da aspetti clinici compatibili con la DA e ridotte abilità motorie associate a malattia di Parkinson i cui sintomi motori si manifestano dopo l'insorgenza del disturbo cognitivo. Presenza di cluster a livello cerebrale di proteina alfa-sinucleina. In aggiunta ai sintomi caratteristici della DA, sono tipici allucinazioni ricorrenti, fluttuazioni del livello di attenzione e lucidità, declino nel problem-solving, problemi visuo-spaziali che rendono difficoltosa l'interpretazione di ciò che la persona vede, disturbi del sonno.
Demenza Frontotemporale (DF)	Atrofia della corteccia frontotemporale. Disturbi del linguaggio e della personalità, comportamenti impulsivi, perdita di coordinazione motoria.
Demenza ad esordio giovanile (Early onset Dementia – EOD)	Forma rara (3% dei casi) che può essere causata da una qualsiasi delle cause precedenti e presentare gli stessi sintomi, l'unica caratteristica differenziale è l'esordio prima dei 65 anni. In alcuni casi la malattia è presente come elemento eredo-familiare, dove può essere riconosciuta una base genetica.

Le stime relative al carico di malattia si riferiscono all'epoca pre-COVID-19, e dimostrano che, a livello mondiale, la demenza ha rappresentato una delle principali cause di disabilità e dipendenza tra le persone anziane con un impatto significativo non solo sugli individui affetti ma anche su chi si prende cura di loro: famiglie, comunità e società (1).

La pandemia causata da SARS-CoV-2, che ad oggi rappresenta per i sistemi sanitari, economici e sociali la più grande sfida degli ultimi 100 anni, ha causato un peggioramento in termini di mortalità e morbilità nella popolazione anziana, in particolare tra le persone affette da demenza, non solo per la loro particolare suscettibilità all'infezione, ma anche per la probabilità di sviluppare forme severe e in parte anche per l'impatto psico-sociale delle misure di Sanità Pubblica introdotte per contenere la pandemia. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS, in inglese World Health Organization - WHO (<https://www.who.int/>), alcuni report mostrano un eccesso di mortalità (83%) tra le persone con demenza, in aggiunta al numero di decessi avvenuti tra i servizi di Long Term Care. Questo eccesso potrebbe essere spiegato da fattori quali: interruzione dell'assistenza di routine, interruzione nella catena di fornitura dei medicinali con conseguente esaurimento delle scorte, ridotto accesso ai servizi specialistici e di emergenza (7).

Dall'inizio della pandemia ad ottobre 2021, in Italia, sono stati riportati, dai laboratori di riferimento regionali al sistema di sorveglianza integrata COVID-19, 4,7 milioni di casi confermati di COVID-19 e 130.508 decessi di persone positive al SARS-CoV-2, di cui complessivamente il 95% nella fascia di età ≥ 60 anni (8). La pandemia si è resa ad oggi responsabile di un eccesso di mortalità - *stimato, utilizzando i dati relativi alla mortalità specifica del 2020 e del 2021 calcolando la differenza tra il numero di decessi per tutte le cause rispetto alla media dei decessi totali a parità di periodo nel quinquennio 2015-2019* - pari al 15,6% (746.146 decessi totali, 100.526 decessi in più rispetto alla media 2015-2019). Questo dato risulta essere il più alto mai registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra, con un aumento del tasso di mortalità standardizzato del 9%. Osservando i dati relativi alle classi di età, il contributo più rilevante al numero elevato di decessi è dovuto all'incremento delle morti nella popolazione con 80+ anni, il quale spiega il 76,3% dell'eccesso di mortalità complessivo: in totale sono decedute 486.255 persone di 80+ anni (76.708 in più rispetto al quinquennio precedente) (9).

La pandemia causata da SARS-CoV-2 ha determinato una contrazione dell'aspettativa di vita portando la speranza di vita alla nascita, senza distinzione di genere, a 82,97 anni, ovvero 1,2 anni sotto il livello del 2019: per osservare un valore analogo occorre risalire al 2012 (9).

Ciononostante, l'Italia resta l'ottavo paese per longevità a livello mondiale, con un numero di anziani pari a 13,9 milioni (il 23,4% della popolazione totale) al 1° gennaio 2021 (10).

Osservando l'andamento dei decessi si può notare che nel periodo tra giugno-settembre 2020, ovvero tra la prima ondata (definita tra inizio marzo 2020 e fine maggio 2020) e la seconda ondata (definita a partire da inizio settembre 2020 e con picco a novembre 2020), la mortalità si è ridotta riportandosi ai livelli pre pandemia (del 2015-2019) (11).

Considerando che a partire da marzo 2021 per effetto della campagna vaccinale sia l'incidenza di nuovi casi sia la mortalità si sono significativamente ridotte, in particolare nelle fasce di età a maggior rischio (9,12), è ipotizzabile in futuro un ritorno ai livelli di mortalità e longevità pre pandemia.

Si stima che in Italia, degli anni di vita attesi alla nascita (82,97 anni), 72 anni siano trascorsi in buona salute, in inglese Healthy life expectancy at birth – HALE: questo significa che ad oggi in media almeno 10 anni di vita non corrispondano ad uno stato di salute ottimale (<https://www.who.int/data/global-health-estimates>) (13). Dal 2003 l'Italia risulta, inoltre, il Paese con il più alto indice di vecchiaia al mondo. L'indice di vecchiaia misura il numero di anziani (soggetti con 65+ anni) presenti in una popolazione ogni 100 giovani (soggetti <15 anni), permettendo di valutare il livello di invecchiamento degli abitanti. Con un valore pari a 1,83 che equivale a 183 anziani ogni 100 giovani, e osservando le proiezioni demografiche, che mostrano una progressione aritmetica dell'indicatore fino a raggiungere nel 2051 280 anziani per ogni 100 giovani (10), ne consegue che, nonostante la pandemia da COVID-19, le persone anziane che necessiteranno di cura e assistenza non sembrano destinate a comprimersi a causa del crescente invecchiamento della popolazione (14).

SARS-CoV-2 non ha esclusivamente avuto un impatto diretto in termini di salute ma anche in ambito sociale: lo stress persistente, la ristrettezza economica e l'isolamento sociale hanno caratterizzato la pandemia di cui il virus si è reso responsabile. Ne consegue un affaticamento del lavoro di cura di familiari e delle persone che si fanno carico dell'assistenza delle persone con demenza, con potenziali effetti negativi sugli outcome di salute dei caregiver in particolare la salute mentale, la qualità di vita e complessivamente il benessere e la salute in generale (7,15).

La demenza è un problema di salute pubblica globale in continua crescita. Nel 2019 la prevalenza a livello mondiale è stata stimata essere pari a 55,2 milioni, ovvero +5,2 milioni confrontando i dati relativi al 2015: circa il 7% della popolazione over 65 era affetta da demenza, con un'incidenza annuale di quasi 10 milioni di nuovi casi (1,16).

In Italia, seppur non siano considerati gli anziani istituzionalizzati, il numero totale di persone con demenza è stimato in oltre 1 milione, di cui circa 600.000 con DA (4,3% degli anziani), la quale rappresenta la causa più frequente. La prevalenza triplica tra le donne 85+ (15,4%) e tra i coetanei maschi (14,0%) (14,17,18).

Presupponendo che nelle prossime decadi non vi siano importanti cambiamenti nei tassi di prevalenza età-specifici, è stato stimato che nel 2030 circa 78 milioni di persone saranno affette da demenza ed entro il 2050 circa 139 milioni (1,16).

Complessivamente a livello mondiale 1,6 milioni (3,0%) di decessi sono attribuibili alle demenze. Considerando che la mortalità attribuibile alla demenza è aumentata del 182% in confronto al 2000, oggi questo disturbo risulta essere la settima causa di mortalità. Circa il 50% dei decessi è avvenuto nei paesi ad alto tenore socio-economico, e principalmente a carico del genere femminile (65%).

Prendendo in considerazione solo gli USA e l'Europa nel loro insieme le demenze rappresentano la terza causa di morte (19) e, secondo le più recenti stime disponibili del Global Burden of Disease Study (GBD), i decessi per demenza hanno rappresentato l'8,6% delle morti in individui di età superiore ai 70 anni (2,2 milioni di decessi), rendendo la demenza la seconda causa di morte in questa fascia di età dopo la cardiopatia ischemica (20). Secondo stime prodotte dall'Osservatorio Mondiale sulla Salute – in inglese, The Global Health Observatory - GHO (<https://www.who.int/data/gho>) e dal GBD (<http://www.healthdata.org/gbd/2019>), nel 2019 la demenza si è resa responsabile della perdita di 28,3 milioni di DALYs (Disability-adjusted life years, ovvero l'equivalente di anni di vita persi di buona salute) (7), rendendola così la 25° causa di perdita di DALYs, rispetto al 41° posto nel 1990 (20). Nel 2019 la demenza ha rappresentato l'1,2% della perdita di DALYs per tutte le età. Oltre i 70 anni questo dato aumenta al 6,3% dei DALYs (20). A livello mondiale l'incremento percentuale dal 2000 al 2019 è stato pari al 122%, superiore a quello di diabete, ipertensione arteriosa, malattia ischemica cardiaca, neoplasie polmonari, disordini depressivi e disturbi d'ansia, nonché delle cadute tipiche dell'anziano (7). In Italia, si stima che nel 2019 siano stati persi complessivamente 17,57 milioni di DALYs, di questi 15,64 (88,9%) sono attribuibili alle patologie croniche non trasmissibili e le demenze complessivamente rappresentano la 4° causa di perdita di DALYs (1.136,9 DALYs per 100.000 persone) preceduta solo da malattia ischemica cardiaca, ictus e diabete (20).

Si tratta di un grave problema perché, come detto, il progressivo decadimento delle funzioni cognitive comporta un carico assistenziale particolarmente oneroso anche per i conviventi e i caregiver direttamente o indirettamente coinvolti (3 milioni di persone solo in Italia) (14,17,18).

La demenza ha un impatto sproporzionato sulle donne: nelle ultime due decadi la mortalità nel genere femminile è incrementata, la DA e le altre demenze rientrano tra le principali cause, spiegando circa l'80% dei decessi in più e il 70% dei DALYs persi in più nel genere femminile in confronto a quello maschile (19). Inoltre, le donne forniscono la maggior parte dell'assistenza informale alle persone affette da demenza, rappresentando il 70% delle ore di assistenza (21).

Ancora oggi tra tutti gli stakeholders la conoscenza della malattia è lacunare, questo favorisce la stigmatizzazione della malattia (ovvero stereotipi, pregiudizi e discriminazioni) e crea barriere alla diagnosi, cura e assistenza (7,16). Ne deriva, quindi, un rischio per i sistemi sanitari e sociali di non essere preparati per far fronte al numero attuale e futuro di persone con disturbo cognitivo maggiore (7).

Per tutti questi motivi è assolutamente attuale ridiscutere dei processi di prevenzione, diagnosi e presa in carico per le persone con demenza.

La demenza comporta un aumento dei costi per governi, comunità, famiglie e individui, con una perdita di produttività per le economie.

Nel 2019 il costo sociale totale stimato della demenza è stato pari a 1,3 trilioni di dollari e si prevede che questi costi arriveranno a 2,8 trilioni di dollari entro il 2030 con l'aumento del numero di persone affette da demenza e dei costi di assistenza, un totale che potrebbe minare lo sviluppo sociale ed economico a livello globale e travolgere i servizi sanitari e sociali, in particolare i sistemi di assistenza a lungo termine (7,21,22).

Questa cifra comprende i costi sanitari diretti, i costi diretti sociali (derivanti dai servizi di assistenza) e anche una stima del costo per l'assistenza "informale", cioè quella derivante dai membri delle famiglie e da tutte quelle persone che si trovano ad accudire i propri genitori, mogli o mariti: si stima che il costo sanitario diretto rappresenti solo il 16%, il 50% del costo globale della demenza è attribuito

all'assistenza informale che insieme ai costi sociali diretti rappresenti circa l'84% del costo complessivo (7,21,22).

L'assistenza informale, stimata a livello mondiale per l'anno 2019, ammonta a circa 89 miliardi di ore (5 ore al giorno di assistenza informale), il 72% delle quali a carico dalle donne (7). Le pressioni fisiche, emotive e finanziarie possono causare grande stress alle famiglie e agli assistenti, ed è richiesto il supporto dei sistemi sanitari, sociali, finanziari e legali.

Le conseguenze sul piano economico e organizzativo sono facilmente immaginabili. Secondo il Censis (Centro Studi Investimenti Sociali) i costi diretti dell'assistenza per le persone con DA in Italia ammontano a oltre 11 miliardi di euro, di cui il 73% a carico delle famiglie. Il costo medio annuo per paziente (CMAP), comprensivo dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e della collettività, di quelli che ricadono direttamente sulle famiglie e dei costi indiretti (gli oneri di assistenza che pesano sui caregiver e i mancati redditi da lavoro dei pazienti), è pari a 70.587,00 euro di cui il 26,8% circa (18.941 euro) afferisce ai costi diretti e il 73,2% ai costi indiretti (51.645 euro) (17).

I costi diretti sono quelli legati alle spese direttamente monetizzabili sostenute per l'acquisto di beni e servizi, mentre i costi di tipo indiretto sono valutabili in termini di perdita di risorse per la collettività legata alla malattia ricorrendo al concetto di costo/opportunità, quindi considerando l'uso alternativo che la persona avrebbe potuto fare del tempo e applicando a questo un valore economico. Focalizzando l'attenzione sui costi diretti, emerge che la quota più significativa è rappresentata dai costi legati all'assistenza informale (60,1%) che è al 100% a carico delle famiglie (17).

Le spese sanitarie, totalmente a carico del SSN, legate agli accessi ai Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) e ai ricoveri in strutture ospedaliere rappresentano il 5,1% del totale dei costi diretti, mentre le spese per l'accesso ai servizi socio-sanitari costituiscono il 19,1% dei costi diretti e sono articolate tra quote più consistenti (70% e oltre) a carico del SSN per l'assistenza formale, l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e i centri diurni, e un carico equamente ripartito tra SSN e famiglie per i ricoveri in strutture socio-sanitarie e assistenziali come le RSA (17).

Altre categorie di spesa, come quelle per le attività ambulatoriali (visite e analisi) e attrezzature e ausili sanitari rappresentano il 7,7% del totale dei costi diretti e risultano principalmente a carico del SSN (78,3%). Le spese per i farmaci (3,9% del totale dei costi diretti) vanno distinte tra quelle relative a farmaci specifici per AD, che ricadono principalmente sul SSN, e quelle per farmaci non specifici la cui spesa appare quasi ripartita tra famiglie e SSN. Infine, sono stati considerati gli esborsi per le modifiche dell'abitazione, costi sostanzialmente a carico delle famiglie e che rappresentano il 3,1% dei costi diretti. I costi indiretti sono per definizione a carico della collettività e rappresentano la quota più consistente, pari al 73,2%, del totale. Sono costi stimati monetizzando gli oneri di assistenza che pesano sul caregiver, che rappresentano il 97% circa del totale dei costi indiretti, a cui si aggiunge anche la piccola quota rappresentata dai mancati redditi da lavoro delle persone che ne soffrono (17).

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Il declino cognitivo lieve o Mild Cognitive Impairment (MCI) è caratterizzato da una sfumata difficoltà in uno o più domini cognitivi (quali, ad esempio, memoria, attenzione o linguaggio), oggettivata attraverso i test neuropsicologici, che però non interferisce significativamente con le normali attività della vita quotidiana (23). Rappresenta, pertanto, uno stato intermedio tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza, e con questa ne condivide i fattori di rischio (23). Le stime di prevalenza indicano che il MCI interessa il 16-20% dei soggetti con età ≥ 65 anni e a causa del suo carattere potenzialmente progressivo verso la demenza il MCI è stato riconosciuto come una condizione patologica (2,24). Gli studi in letteratura indicano che è un fenomeno tutt'altro che unitario: i soggetti con diagnosi di MCI possono rimanere stabili (cioè non sviluppare la demenza) e una percentuale di

pazienti può persino tornare alla normalità, ma la progressione verso la demenza clinicamente diagnosticabile si verifica con un tasso più elevato rispetto ai soggetti con funzionalità cognitive conservate (23–25).

I fattori di rischio

Fattori di rischio non modificabili

I fattori di rischio non modificabili per la demenza comprendono tutte quelle condizioni predisponenti alla demenza su cui tuttavia non è possibile intervenire. A differenza dei fattori di rischio evitabili, quindi, non potranno essere ridotti, ma potranno essere utili per identificare i soggetti a maggior rischio su cui intensificare il monitoraggio.

✓ **Fattori genetici:** essendo la demenza di Alzheimer (DA), la forma più diffusa, le basi genetiche per la demenza sono meglio studiate nella DA. Una **storia familiare** di demenza è associata a un aumento di circa il doppio del rischio relativo di demenza e DA, indipendentemente da fattori genetici noti (hazard ratio [HR] 1,67; IC 95% 1.12-2.48) (26). I meccanismi genetici alla base della **DA a esordio precoce** sono stati chiariti: si tratta di una patologia genetica con pattern **autosomico dominante**, in cui è presente una mutazione genetica che altera la produzione, aggregazione ed eliminazione della proteina β -amiloide ($A\beta$), comprese la proteina precursore dell'amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Ancora non del tutto chiarito è il ruolo degli **alleli dell'apolipoproteina E (APOE)**. Il gene *APOE* è localizzato sul cromosoma 19 ed esistono 3 alleli: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. La frequenza di questi alleli varia notevolmente tra i gruppi etnici, nell'etnia caucasica l'allele più comune è $\epsilon 3$ che è stimato avere una prevalenza del 60%. Gli individui con **omozigosi per $\epsilon 4$** (presenza di due coppie di alleli $\epsilon 4$) sono considerati ad alto rischio di DA (RR 30,1; IC 95% 11,0-84,0). Questo significa che **APOE $\epsilon 4$** attribuisce una maggiore suscettibilità a sviluppare DA ma anche che coloro che hanno omozigosi $\epsilon 4$ non necessariamente svilupperanno DA, considerando che il 40% delle persone con DA non sono portatori di APOE $\epsilon 4$ (27). Da un punto di vista diagnostico l'utilizzo di APOE $\epsilon 4$ non è raccomandato se non per motivi di ricerca (28,29);

✓ **fattori socio-demografici:** età, genere e livello di istruzione sono tre fattori che influenzano sinergicamente il rischio di decadimento cognitivo e DA. La demenza è per definizione **condizione patologica età-correlata**, l'incidenza raddoppia approssimativamente ogni 10 anni dopo i 60 anni, complessivamente l'85% dei casi è riscontrabile nella popolazione over 75 con una prevalenza del 50% nella popolazione 90+ anni (30). La prevalenza nel genere femminile è maggiore in confronto a quello maschile, rispettivamente 7,13% (IC 95% 6,56–7,72) e 3,31% (IC 95% 2,85–3,80) (30). Il livello di istruzione definisce lo **stato socio-economico**: in coloro che hanno un'istruzione secondaria presentano un aumentato rischio di decadimento cognitivo e demenza in confronto a livelli di istruzione più elevati (**RR 1,6; IC 95% 1,26–2,01**). Tuttavia nelle persone con livelli di istruzione più elevati il declino, una volta instaurato, è più repentino. Si stima che la **frazione attribuibile (PAF)**, cioè la percentuale di casi che non si verificherebbe se il fattore di rischio venisse completamente rimosso, sia pari al **7,5%** (31).

Fattori di rischio modificabili

I fattori di rischio evitabili sono legati allo stile di vita e possono pertanto essere, almeno teoricamente, modificati:

✓ **alimentazione scorretta:** le abitudini e i comportamenti alimentari rivestono un ruolo cruciale nell'insorgenza e nella progressione di molte patologie, oltre a essere la principale causa dell'eccesso di peso. Una dieta bilanciata, varia ed equilibrata, ricca di alimenti di origine vegetale, è associata a una riduzione del rischio di malattie non trasmissibili, in inglese Noncommunicable Diseases – NCD. Al

contrario una dieta non salutare si associa a un aumentato rischio di NCD, tra le quali la demenza: **RR 1,92 (IC 95% 1,10–3,33), PAF 8,7% (31)**;

✓ **consumo di alcol**: numerosi studi hanno dimostrato che il consumo moderato di alcol può avere effetti protettivi anche in confronto alla totale astensione, nello specifico il **consumo compreso tra 1-6 drink/settimana**: OR 0,46 (IC 95% 0,27–0,77) (32);

Tra le bevande alcoliche il **vino** mostra un **effetto protettivo** (hazard ratio [HR] 0,55; IC 95% 0,34–0,89) in confronto a tutte le altre (33), in particolare i **superalcolici sembrano aumentare il rischio di decadimento cognitivo** (HR 1,5; IC 95% 1,0–2,2) (34). Secondo una meta-analisi di studi osservazionali la **soglia protettiva** risulterebbe essere 6 grammi di alcol, ovvero ½ drink/die, mentre un **consumo eccessivo** e pertanto associato a aumentato rischio di demenza potrebbe essere pari al consumo di 38 grammi di alcol/die, ovvero 3 drink/die (35);

✓ **fumo di sigaretta**: l'abitudine al fumo è associato a un aumentato rischio di qualsiasi demenza con **rischio relativo di 1,6 (IC 95% 1,15–2,20)** e **PAF pari a 5,5% (31)**. In alcuni studi è stata anche osservata un'associazione tra l'esposizione ambientale al fumo di tabacco e la demenza (36,37);

✓ **inattività fisica**: il rischio relativo di demenza per coloro che sono fisicamente inattivi è stimato essere pari a **RR 1,40 (IC 95% 1,16–1,67)**, la frazione attribuibile (**PAF**) è pari a **2,6% (30)**. Alti livelli di attività fisica conferiscono un effetto protettivo nei confronti del declino cognitivo (-38%; HR 0,62; IC 95% 0,54–0,70). È importante sottolineare che anche livelli bassi-moderati di attività fisica mostrano un effetto positivo sulla riduzione del rischio (-35%; HR 0,65; 95% IC 0,57–0,75) (38);

✓ **ridotta partecipazione sociale**: l'isolamento sociale può essere un sintomo prodromico della demenza, ma prove crescenti suggeriscono che potrebbe anche rappresentare un fattore di rischio per la demenza (**RR 1,60; IC 95% 1,32–1,85; PAF 2,3%**), probabilmente attraverso un aumento del rischio di ipertensione, malattia coronarica e depressione (31). Si deve considerare, interpretando questi dati, che non sono ancora disponibili, da quasi 2 anni, dati circa l'eventuale trend incrementale per quanto riguarda la prevalenza della demenza in seguito al suddetto incremento dell'isolamento sociale causato forzatamente dalla pandemia da COVID-19.

Condizioni predisponenti

✓ **Ipoacusia**: un numero crescente di studi mostra che la perdita dell'udito periferico favorisca il decadimento cognitivo, indipendentemente dall'età e da altri potenziali fattori confondenti (**RR 1,94 IC 95% 1,38–2,73; PAF 9,1%**) (31);

✓ **disturbi depressivi**: la probabilità di **demenza per tutte le cause** nelle persone con disturbo depressivo è pari a OR 1,96 (IC 95% 1,64–2,34), per **DA** OR 1,85 (IC 95% 1,45–2,37) e per **VaD** OR 2,53 (IC 95% 1,42–4,50). Si stima che la frazione attribuibile (**PAF**) sia **4,0%**. I sintomi depressivi potrebbero essere una manifestazione precoce o preclinica della demenza (31). Va anche, però, tenuto conto, di converso, che la depressione è uno dei principali determinanti di errata diagnosi di demenza, nel senso che molti soggetti erroneamente etichettati come affetti da decadimento cognitivo sono in realtà affetti da disturbi depressivi e, pertanto, andrebbero riconosciuti e trattati in tal senso;

✓ **fattori di rischio cardiometabolico**: tutte le forme di demenza sono favorite dalla presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare, **ipertensione arteriosa (RR 1,60; 95% IC 1,16–2,24; PAF 2,0%)**; **diabete mellito (RR 1,50; IC 95% 1,33–1,79; PAF 1,2%)**, **sovrappeso e obesità in età adulta (RR 1,60; IC 95% 1,34–1,92; PAF 0,8%)**; **dislipidemia**: l'ipercolesterolemia può aumentare il rischio di demenza, DA e demenza vascolare (HR 1,42; IC 95% 1,22–1,66) (31,38–40).

Raccomandazioni upo per valutazione del rischio di MCI e Demenza finalizzate agli interventi di prevenzione primaria indirizzate ai professionisti della salute

Razionale

Demenza

Con il termine demenza si definisce un gruppo di disordini cronico degenerativi caratterizzati dal progressivo declino del livello cognitivo (1). Il presente documento affronta le forme a esordio in età adulta.

Il progressivo declino cognitivo influisce negativamente sulle attività del vivere quotidiano e sul funzionamento sociale (1) ed è caratterizzato da perdita della memoria, difficoltà comunicative e di ragionamento, limitazioni dell'autonomia – ovvero della capacità del prendersi cura della propria igiene, del vestirsi, del cucinare (3) – e disturbi del comportamento (4). A causa della sua progressività, i sintomi peggiorano gradualmente nel tempo e con un andamento individuale (3). Il livello di dipendenza, determinato dalla perdita di autonomia e di autosufficienza (4), richiede sempre maggior supporto e assistenza (5) fino alla totale dipendenza quando la persona nella fase terminale risulterà immobilizzata a letto (4).

La demenza è una condizione patologica età-correlata e il progressivo incremento della popolazione anziana comporterà un aumento della prevalenza delle persone che ne saranno affette. In Italia, il numero totale dei soggetti con demenza è stimato in oltre un milione, di questi circa 600.000 con DA; circa 3 milioni sono, invece, le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza (18).

La maggioranza dei fattori di rischio della demenza sono legati allo stile di vita e pertanto potenzialmente modificabili. Per la DA il rischio attribuibile di popolazione (RAP: la frazione dell'incidenza totale della patologia in una popolazione che è dovuta al fattore di rischio) in Europa è riconducibile a 7 fattori: diabete, ipertensione, obesità, inattività fisica, depressione, fumo e basso livello di istruzione (41). Questi fattori agiscono sinergicamente e pertanto l'eliminazione totale di uno soltanto di loro non permetterebbe l'azzeramento dei casi attribuiti (42).

Si stima che in Italia il 45,20% dei casi totali di DA potrebbero essere dovuti all'azione congiunta dei sette fattori, mentre per VaD, con una prevalenza stimata pari a 193.000 casi, il 53,10% sarebbe potenzialmente attribuibile a essi. Le strategie di prevenzione primaria devono pertanto avere l'obiettivo di agire su tutti i fattori di rischio al fine di produrre una significativa riduzione del numero di casi (43).

Per questo motivo la prevenzione primaria della demenza dovrebbe essere raccomandata in tutti i documenti che mirano a prevenire le patologie croniche non-trasmissibili (es.: malattie cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, eventi cerebrovascolari e broncopneumopatia cronico-ostruttiva) (04.04) per ridurre la probabilità non solo di sviluppare tali condizioni croniche ma anche la demenza stessa (04.05; 04.06).

Considerando i forti risvolti sociali, la durata media di 8-10 anni, la necessità di un costante tutoraggio e la progressione fino alla difficoltà delle cure di fine vita, è necessario un sistema di servizi dedicati alle diverse fasi della malattia, ai problemi familiari e ai luoghi delle cure (44). Le risorse e il livello di

conoscenze dovrebbero essere condivisi a livello nazionale e locale per incrementare l'impatto delle misure di prevenzione ^(04.20), in particolare di promozione di corretti stili di vita, insieme a servizi per le varie fasi di malattia, resi disponibili e accessibili a tutti ^(04.20).

In un'ottica di prevenzione primaria, ma anche di diagnosi precoce e di appropriata gestione della demenza, del decadimento cognitivo, della disabilità e della fragilità, è necessario che tutti i professionisti della salute ricevano una formazione continua. I professionisti della salute adeguatamente formati dovrebbero essere in grado di ^(04.31; 04.32; 04.33):

- ✓ favorire la corretta presa in carico della persona con diagnosi di demenza da parte dei servizi territoriali specialistici, individuando il momento più opportuno;
- ✓ identificare le persone a rischio di decadimento cognitivo, disabilità e fragilità;
- ✓ fornire consigli brevi e supporto alle persone per motivare il cambiamento comportamentale aiutandole a ridurre i fattori di rischio;
- ✓ controllare i fattori di rischio e se necessario apportare salutari modifiche allo stile di vita sia della persona che del professionista stesso ^(04.33).

Per le persone con diagnosi nota di demenza, confermata con criteri internazionali standardizzati ^(03.20; 01.34), è necessario definire sulla base delle differenti tipologie e dei gradi di severità di demenza un progetto assistenziale idoneo per le necessità delle persone, fornendo anche un supporto per i familiari e per coloro che se ne prendono carico in ambito comunitario ^(01.26). Se è stato definito un idoneo progetto assistenziale, la persona affetta da demenza dovrebbe essere inserita in un piano di follow-up svolto in collaborazione tra servizi territoriali specialistici e il Medico di Medicina Generale (MMG), al fine di monitorare l'andamento dello stato cognitivo e degli altri segni di demenza, dei disturbi comportamentali e degli eventuali tratti psichiatrici (inclusi depressione e psicosi), delle comorbidità e dei fattori di rischio che non siano ancora stati eventualmente rimossi ^(01.27; 01.29).

In caso contrario se il progetto assistenziale non è stato ancora definito o non dovesse essere idoneo, le persone con diagnosi di demenza nota dovrebbero essere prese in carico dai servizi territoriali specialistici, ovvero, in Italia, dai Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) **(45)**.

I CDCD devono offrire un percorso diagnostico clinico e assistenziale **(45)** svolto da un team multidisciplinare, costituito almeno da un'equipe di specialisti in geriatria, neurologia, psichiatria, psicogeriatrica ^(01.25). I CDCD dovrebbero rappresentare i centri di riferimento a cui rivolgersi per definire attraverso un completo processo di valutazione, diagnosi e terapia un progetto riabilitativo/assistenziale idoneo per le necessità delle persone con differenti tipologie e gradi di severità di demenza ^(01.26). Al fine di definire l'intervento più adeguato, il progetto assistenziale deve essere condiviso e strutturato in accordo con gli interessati (persona affetta da demenza e caregiver) ^(01.25) **(5)**, prevedendo un supporto per coloro che se ne prendono carico in ambito comunitario e per i familiari ^(01.26). Infine, il progetto dovrebbe offrire un follow-up per le persone adulte con diagnosi demenza svolto in collaborazione con il MMG per le motivazioni sopra esposte ^(01.27; 01.29).

Per questi motivi è evidente che la gestione della persona con sospetta o confermata demenza necessita di un modello di gestione integrato **(4,44)**, ovvero di una rete organizzata in servizi sanitari e socio-sanitari a crescente livello di intensità assistenziale e in cui sia previsto un processo per migliorare continuamente l'efficacia del servizio ^(04.24). Il modello di gestione integrata consiste nella presa in carico della persona con demenza ma anche della sua famiglia e, al fine di essere reso accessibile, è consigliabile sviluppare servizi digitali a completamento di quelli tradizionali per rispondere anche alle necessità linguistiche e culturali ^(04.25). Quest'ultimo aspetto, che può essere

quindi più genericamente inquadrabile nell'ambito della telemedicina, ha assunto ancora maggiore importanza per le sopra citate limitazioni imposte dalla pandemia COVID-19.

Il "Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze" (PND) approvato con accordo del 30 ottobre 2014 dalla Conferenza Unificata tra il Governo, le Regioni e le Province autonome e pubblicato in G.U. n. 9 del 13 gennaio 2015, fornisce indicazioni strategiche per la promozione e il miglioramento degli interventi nel settore, non soltanto con riferimento agli aspetti terapeutici specialistici, ma anche al sostegno e all'accompagnamento del malato e dei familiari lungo tutto il percorso di cura (vedi **Box 1** per dettagli relativi al PND) (4).

Il modello di gestione integrata deve prevedere (vedi **Box 1**) (4,44,45):

- ✓ interventi e misure di politica sanitaria e sociosanitaria;
- ✓ servizi universali: in grado di poter promuovere e implementare programmi di intervento per la prevenzione, per favorire cambiamenti degli stili di vita e comportamentali e ridurre le discriminazioni favorendo politiche intersettoriali;
- ✓ servizi specialistici;
- ✓ team territoriali con specifiche competenze; e team di specialisti delle professioni sanitarie e sociali finalizzati alla consulenza per:
valutazione comprensiva,
definizione del progetto assistenziale,
trattamento appropriato,
monitoraggio,
gestione delle fasi di scompenso;
- ✓ servizi di assistenza socio-sanitaria:
servizi di assistenza domiciliare;
strutture socio-sanitarie dedicate all'accoglienza temporanea;
nuclei residenziali e semi-residenziali edificati secondo specifiche indicazioni architettoniche e organizzative.

Per una sintesi dell'algoritmo proposto di valutazione del rischio di MCI/Demenza, si prega di far riferimento alla **Figura 1** - UPO SoGuD Prevention: Processo Diagnostico Preventivo per MCI e Demenza.

Box 1: Contenuti del Piano Nazionale Demenze – PND (4)

Il PND focalizza la propria attenzione sulle misure di sanità pubblica che possano promuovere interventi appropriati e adeguati, di contrasto allo stigma sociale, di garanzia dei diritti, conoscenza aggiornata, coordinamento delle attività, finalizzati alla corretta gestione integrata della demenza.

Gli obiettivi principali del Piano Nazionale Demenze sono rappresentati da:

- ✓ Sviluppo di interventi e misure di politica sanitaria e sociosanitaria:
 - ✓ Aumentare le conoscenze della popolazione generale, delle persone con demenze e dei loro familiari e dei professionisti del settore, ciascuno per i propri livelli di competenza e coinvolgimento, su prevenzione, diagnosi tempestiva, trattamento e assistenza delle persone con demenza con attenzione anche alle forme a esordio precoce.
 - ✓ Conseguire, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi nella cura e nel miglioramento della qualità della vita delle persone con demenza e dei caregiver.
 - ✓ Organizzare e realizzare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione e al miglioramento dell'assistenza, per una gestione efficace ed efficiente della malattia.
 - ✓ Creazione di una rete integrata per le demenze e realizzazione della gestione integrata:
 - ✓ Promuovere la prevenzione, la diagnosi tempestiva, la presa in carico, anche al fine di ridurre le discriminazioni, favorendo adeguate politiche intersettoriali.
 - ✓ Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e vulnerabilità socio-sanitaria.
 - ✓ Implementazione di strategie e interventi per l'appropriatezza delle cure:
 - ✓ Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate.
 - ✓ Migliorare la qualità dell'assistenza delle persone con demenza al proprio domicilio, presso le strutture residenziali e semiresidenziali e in tutte le fasi di malattia.
 - ✓ Promuovere l'appropriatezza nell'uso dei farmaci, delle tecnologie e degli interventi psico-sociali.
 - ✓ Aumento della consapevolezza e riduzione dello stigma per un miglioramento della qualità della vita: supportare le persone con demenza e i loro familiari fornendo loro corrette informazioni sulla malattia e sui servizi disponibili per facilitare un accesso a essi quanto più tempestivo possibile.
 - ✓ Migliorare la qualità di vita e della cura e promuovere la piena integrazione sociale per le persone con demenze anche attraverso strategie di coinvolgimento personale e familiare.
 - ✓ Favorire tutte le forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento delle famiglie e delle Associazioni, sviluppando non solo l'empowerment delle persone ma anche quello della comunità. In questo contesto le amministrazioni regionali si attivano per il coinvolgimento anche delle Associazioni locali.
- A partire da febbraio 2015 l'implementazione del PND viene monitorata dal "Tavolo di monitoraggio dell'implementazione del Piano Nazionale per le Demenze (PND)", coordinato dal Ministero della Salute, che ha lo scopo rendere in azioni concrete gli obiettivi del Piano stesso.

Sono state redatte due Linee di indirizzo:

- ✓ Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=61581&parte=1%20&serie=null>)
- ✓ Linee di indirizzo Nazionali sull'uso dei Sistemi Informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4893_listaFile_itemName_1_file.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità, su mandato e con il finanziamento del Ministero della salute, sta conducendo delle attività che riflettono questo approccio e vengono pubblicate sul sito Osservatorio demenze (<https://demenze.iss.it/>).

MCI

Il declino cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment – MCI) è uno stato in cui è presente un disturbo cognitivo oggettivo per l'età, in una persona che presenta, però, ancora un funzionamento essenzialmente normale nelle attività quotidiane. Rappresenta quindi una condizione al limite tra la normalità e l'inizio della demenza. Il MCI non necessariamente progredisce verso la perdita della memoria: le evidenze dimostrano, infatti, che non tutti coloro con MCI svilupperanno una diagnosi di demenza, ma sono da considerarsi a maggior rischio di demenza (46,47).

Le persone over 60 sono più a rischio di MCI, sebbene si debba considerare che la frequenza di questo disturbo può ridursi sulla base di criteri diagnostici più stringenti, e si stima che la prevalenza sia pari al 6,70% per le persone comprese tra i 60-64 anni, 8,4% per coloro nella fascia di età 65-69 anni, 10,2% nella fascia tra 70-74 anni, 14,8% tra i 75-79 anni, 25,2% tra gli 80-84 anni e 37,6% per coloro che hanno più di 85 anni (03.01).

Come accennato, le persone che presentano MCI hanno un maggior rischio di progressione verso la demenza con un'incidenza cumulativa in coloro che hanno più di 65 anni pari al 14,9% ogni 2 anni. Il rischio relativo (RR) per la demenza (tutte le tipologie) in coloro che presentano MCI è di RR = 3,3 (IC 95% 2,5-4,5) e di RR = 3,0 (IC 95% 2,1-4,8) per la presunta diagnosi di malattia di Alzheimer (03.02).

Va considerato che le persone che ricevono diagnosi di MCI possono rimanere stabili, ritornare neurologicamente intatti o progredire verso la demenza: una percentuale variabile di persone compresa tra il 14,4% e il 55,6% riconverte verso la normalità (03.02).

Non essendo raccomandato eseguire uno screening per valutare il rischio di MCI a livello della popolazione generale (01.22), al fine di identificare le persone che potrebbero beneficiare di un intervento di prevenzione primaria mirato alla riduzione del rischio di MCI è necessario escludere la presenza di MCI ricorrendo alla strategia case-finding.

In Italia, il Medico di Medicina Generale (MMG) può identificare per primo i segni clinici del decadimento cognitivo (44) e valutare l'assetto cognitivo con l'ausilio di uno strumento di comprovata affidabilità e validità (01.28; 01.38), quali CPCOG, 3MS, MMSE (descritti nel dettaglio paragrafo 1.2 – **Identificazione dei soggetti a rischio di MCI - Box 2**). In questi soggetti una tempestiva conferma diagnostica deve essere posta dall'equipe di specialisti dei CDCD, pur restando il MMG il principale responsabile della salute delle persone nell'intero percorso di cura (44).

Per questo motivo i professionisti della salute che lavorano con la popolazione anziana, dovrebbero essere vigili e monitorare il declino cognitivo, soprattutto nelle persone di età ≥ 60 anni e in particolare ≥ 75 anni (01.24).

Identificazione dei soggetti a rischio di MCI

In assenza di una politica di screening applicabile a livello della popolazione generale ^(01.22), per identificare le persone a rischio di MCI i professionisti della salute dovrebbero utilizzare una strategia case-finding con l'obiettivo di identificare la presenza di sintomi sospetti, condizioni predisponenti e fattori di rischio per MCI ^(3.22) (1,5,48).

La perdita di memoria che tipicamente si presenta nella demenza e nel decadimento cognitivo frequentemente non è riconosciuta o riferita direttamente dal soggetto stesso: è un familiare, un parente stretto o chi conosce molto bene la persona che, insospettito, può presentare il problema al professionista della salute. Questo aspetto contribuisce comunque al ritardo con cui vengono riconosciuti i segni e sintomi della demenza che spesso vengono attribuiti, in modo inaccurato, all'invecchiamento sia dal soggetto stesso che dai familiari (49,50).

È pertanto importante indagare le seguenti funzioni e abilità (51):

- ✓ memoria: trattenere nuove informazioni o ricordare eventi;
- ✓ calcolo: eseguire compiti complessi come operazioni matematiche o gestire le proprie finanze;
- ✓ ragionamento: per esempio la capacità di problem-solving in presenza di eventi imprevisti;
- ✓ orientamento spazio-temporale: per esempio non riconoscere ambienti familiari, anamnesi positiva per fughe;
- ✓ eloquio: si dovrebbe valutare la ricchezza, la fluenza e l'adeguatezza o se vengono poste domande ripetitive;
- ✓ comportamento: vanno indagati, oltre a sintomi depressivi, la presenza di deliri o di wandering, la presenza di comportamenti socialmente inadeguati, ansia, aggressività fisica o verbale.

Si deve considerare che una valutazione completa della persona in cui si sospetta un decadimento cognitivo non possa essere completata in una singola visita di routine (stimata in 30 minuti), ma possa richiedere una serie di visite (52).

La valutazione del rischio di MCI dovrebbe iniziare con:

- ✓ anamnesi raccolta direttamente dall'assistito ^(01.28);
- ✓ anamnesi raccolta direttamente da una persona che possibilmente conosca molto bene l'assistito ^(01.28);
- ✓ esame obiettivo ^(01.28).

Dovrebbero essere sottoposti a valutazione dell'assetto cognitivo con l'ausilio di uno strumento di comprovata affidabilità e validità ^(01.28; 01.38) (vedi **Box 2**):

- ✓ tutte le persone di età ≥ 60 anni ^(03.01) in presenza di qualsiasi sintomo sospetto notato o riferito dalla persona, dal caregiver o familiare, in particolare se si registrano preoccupazioni relative alla memoria o alla cognitivtà, senza presumere siano correlati al fenomeno dell'invecchiamento ^(01.23; 03.17);
- ✓ si raccomanda di interpretare i punteggi ottenuti considerando i fattori che possono ridurre la performance, inclusi: età, scolarità, non essere madrelingua, pregresso livello di funzionamento, afasia, deficit sensoriali visivi o uditivi, malattie neurologiche e psichiatriche ^(01.38).

Box 2: Strumenti raccomandati per l'assessment dell'assetto cognitivo (5)

✓ **Modified Mini-Mental State Exam (3MS)**

Il 3MS è stato strutturato e validato per ovviare ad alcuni limiti presenti nel Mini-Mental State Examination (MMSE). Deve essere somministrato da personale sanitario qualificato e istruito almeno al MMSE. Intervista il paziente usando un set standard di domande. Richiede 15 minuti per la somministrazione e 5 per la valutazione. Indicato nel setting delle cure acute, primarie, di comunità e residenziali per valutare lo stato cognitivo globale in persone anziane. Il 3MS può essere impiegato per tracciare il trend cognitivo nel tempo. Lo strumento può essere impiegato ogni volta che si considera il MMSE e sia richiesta una misura precisa dello stato cognitivo.

✓ **Mini Mental State Exam (MMSE)**

Il MMSE è uno strumento standardizzato per la valutazione cognitiva globale in persone anziane ampiamente utilizzato. Deve essere somministrato da personale sanitario qualificato e istruito al suo utilizzo. Il soggetto viene intervistato utilizzando un set standardizzato di domande. Richiede 10-15 minuti. Raccomandato sia nella pratica clinica che per scopi di ricerca, è indicato nei setting delle cure primarie e acute, e nel setting di comunità e residenziali.

✓ **The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition (ADAS-Cog)**

Progettato per la valutazione del declino cognitivo nel sospetto di malattia di Alzheimer. Richiede formazione specialistica, quindi è raccomandato in contesti specialistici (neuropsicologi o psicologici specializzati) e/o ai fini di ricerca piuttosto che per nelle valutazioni di routine. Richiede 30-45 minuti.

✓ **General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)**

Questo strumento è raccomandato per la sua utilità nel setting delle cure primarie o nel setting residenziale, è uno strumento riproducibile, valido ed efficiente per una valutazione iniziale (screening) della demenza in questo contesto. Può essere somministrato da Medici di Medicina Generale e Infermieri. Richiede 4 minuti per la somministrazione al soggetto e 2 minuti per l'intervista ai familiari o al caregiver.

✓ **Psychogeriatric Assessment Scale (PAS)**

Strumento per la valutazione iniziale (screening) del livello di deficit/declino cognitivo, integrata alla valutazione di ictus e modifiche della personalità/comportamentali. Il questionario viene somministrato durante intervista con il paziente e i dati possono essere raccolti routinariamente dallo staff delle nursing home al momento dell'ingresso del paziente. È costituito da due sezioni, una finalizzata alla valutazione diretta del paziente, la seconda finalizzata alla raccolta delle informazioni tramite intervista con il familiare o il caregiver. Richiede 10-20 minuti.

✓ **Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS)**

Strumento costruito per consentire un'agevole traduzione degli item in altre lingue e per essere culture-fair, consigliato per la valutazione di persone provenienti da differenti background culturali e linguistici perché l'intervistato viene incoraggiato a rispondere nella propria lingua, pertanto è prevista la presenza di un interprete.

✓ **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

MoCA è raccomandato come strumento rapido per la valutazione del decadimento cognitivo lieve (MCI). È uno strumento che assicura riproducibilità ed è valido e efficiente ai fini di una prima valutazione (screening), diagnosi e monitoraggio per MCI. Non è applicabile nelle forme avanzate di Demenza di Alzheimer. Può essere somministrato dai professionisti della salute e richiede 10-20 minuti. Raccomandato nel setting delle cure primarie, cure acute, setting residenziale. MoCA è stato sviluppato per la valutazione rapida delle disfunzioni lievi-moderate, indaga differenti domini cognitivi: attenzione, concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-spaziali, il pensiero concettuale e l'orientamento spazio-temporale. Possiede proprietà psicometriche eccellenti ed è ampiamente utilizzato, disponibile in 31 lingue.

✓ **Frontal Assessment Battery (FAB)**

Offre la possibilità di differenziare in modo oggettivo la Demenza Frontotemporale (DF) dalla Demenza di Alzheimer (DA). Si tratta di un'intervista strutturata somministrata dai clinici al letto del paziente per valutare la presenza e il grado di severità sia della funzione cognitiva che motoria. Richiede 10 minuti.

✓ **EXIT 25**

Permette di valutare le funzioni cognitive direttamente al letto del paziente, richiede 15 minuti e il punteggio viene calcolato dai clinici. Maggiore è il punteggio al test EXIT 25 maggiore è la disfunzione della funzionalità esecutiva. I punteggi inoltre correlano con la probabilità di riscontro all'imaging con risonanza magnetica di lesioni a carico delle strutture del sistema frontale sinistro e alterazioni del flusso cerebrale alla tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT).

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R now replaced by ACE-III)

L'ACE-R è un test breve per la valutazione di 5 domini cognitivi (attenzione, orientamento, memoria, fluency verbale, linguaggio e abilità visuo-spaziali) del soggetto intervistato. Richiede 15 minuti.

Idoneo per la valutazione degli stadi iniziali di demenza, dotato di capacità di differenziare tra sottotipi di demenza come Alzheimer, Demenza Frontotemporale, paralisi progressiva sopranucleare e sindromi parkinsoniane.

Lo score utilizza sottoscale: V=fluency verbale, L=linguaggio, O=orientamento, M=memoria. Viene calcolato il rapporto tra $(V+L)/(O+M)$, un rapporto $VLOM > 3.2$ permette di differenziare tra DA e non DA, un rapporto < 2.2 permette di differenziare tra Demenza Frontotemporale e demenza non frontotemporale.

In presenza di un decadimento cognitivo oggettivo è necessario escludere le cause secondarie secondo le raccomandazioni riportate nel paragrafo **"1.3 Percorso Diagnostico"**.

Gli adulti che non presentano sintomi sospetti dovrebbero essere valutati per la presenza di condizioni predisponenti ^(03.18) quali **(1,5,48)**:

- ✓ sovrappeso o obesità
- ✓ ipertensione
- ✓ diabete
- ✓ dislipidemia
- ✓ depressione
- ✓ ipoacusia

In presenza di almeno una di queste condizioni, il professionista della salute deve valutare se sia appropriata una gestione ambulatoriale o se sia necessario demandare a una gestione specialistica.

Se fosse appropriato gestire la persona a livello ambulatoriale, il professionista della salute dovrebbe offrire al soggetto un percorso di prevenzione terziaria ^(03.18) per ridurre il rischio di declino cognitivo e la mortalità correlata alla condizione predisponente.

Gli adulti che non presentano sintomi sospetti o condizioni predisponenti dovrebbero essere valutati per la presenza di fattori di rischio per MCI, quali ^(03.22) (1,5,48):

- ✓ abitudine al fumo
- ✓ inattività fisica
- ✓ alimentazione scorretta
- ✓ consumo alcolico
- ✓ ridotta partecipazione sociale

In presenza di almeno uno di questi fattori di rischio dovrebbe essere offerto un percorso di Lifestyle Medicine mirato alla loro gestione e rimozione.

Percorso Diagnostico

Valutazione preliminare probabile MCI

Dopo aver sottoposto a valutazione dell'assetto cognitivo le persone con anamnesi ed esame obiettivo consistente per MCI, è necessario escludere le cause secondarie, tra le quali delirium e depressione ^(01.28). Il percorso diagnostico differenziale dovrebbe iniziare con ^(01.28):

- ✓ revisione della terapia:
- ✓ per identificare e minimizzare l'uso di farmaci, inclusi i farmaci da banco (over-the-counter – OTC), che possono influire negativamente sul funzionamento cognitivo o causare delirium e per semplificare il dosaggio farmacologico ^(01.28) (vedi **Tabella 2**).

Al fine di escludere tra le cause secondarie i disordini metabolici o endocrinologici, è consigliato eseguire una valutazione di screening di primo di livello, che dovrebbe includere i seguenti esami di laboratorio ^(01.30):

- ✓ ematochimici di routine: emocromo, conta leucocitaria, esame chimico fisico urine per escludere cause infettive ^(01.30);
- ✓ test biochimici: elettroliti, calcio, glucosio, funzionalità renale e funzionalità epatica per escludere cause metaboliche ^(01.30) ;
- ✓ vitamina B12 e folati per escludere deficit vitamina B12 o folati ^(01.30) ;
- ✓ test di funzionalità tiroidea per escludere ipotiroidismo ^(01.30) .

Se, tramite la raccolta dell'anamnesi sessuale o della storia di viaggi, sussiste il sospetto di rapporti a rischio o viaggi dove siano più comuni malattie sessualmente trasmissibili, sono indicati ^(01.31):

- ✓ test sierologici per sifilide o HIV ^(01.31) .

A seguire si raccomanda di eseguire, tramite l'uso di uno strumento validato, lo screening per i disturbi depressivi ^(01.28) .

Infine sono raccomandati, a seconda delle indicazioni, esami strumentali e di laboratorio specifici di primo e secondo livello.

Tabella 2: Farmaci che possono avere effetto negativo sul funzionamento cognitivo o causare delirium (53)

Farmaci che possono avere effetto negativo sul funzionamento cognitivo o causare delirium	
Analgesici	Corticosteroidi
FANS	Dopamino-Agonisti
Oppioidi	Amantadina
Antibiotici e antivirali	Bromocriptina
Aminoglicosidici	Levodopa
Amfotericina	Pergolide
Antimalarici	Pramipexolo
Cefalosporine	Ropinirolo
Cicloserine	Agenti Gastro-intestinali
Fluorochinolonici	Antiemetici
Isoniazide	Antispasmodici
Interferone	Bloccanti del Recettore dell'istamina-2
Linezolid	Loperamide
Macrolidi	Ipoglicemizzanti
Acido Nalidixico	Sedativi e ipnoinducenti
Penicilline	Barbiturati
Rifampicina	Benzodiazepine
Sulfonamidi	Miorilassanti
Anticolinergici	Baclofene
Atropina	Ciclobenzaprina
Bentropina	Altri agenti attivi a livello del SNC
Difenidramina	Inibitori della colinesterasi
Scopolamina	Interleuchina 2
Triesifenidile	Litio
Anticonvulsivanti	Fenotiazina
Carbamazepina	Erbe medicinali
Levetiracetam	Estratto di Atropa (Belladonna)
Fenitoina	Solenacee (Scopolamina)
Acido Valproico	Giusquiamo nero/bianco, Mandragora
Vigabatrin	Stramonio
Antidepressivi	Clusiaceae (Guttifere)
Mirtazapina	Erba di San Giovanni
Inibitori selettivi del re-uptake della Serotonina	Valeriana
Antidepressivi Triciclici	
Farmaci Cardiovascolari e Antipertensivi	
Antiarritmici	
Beta-bloccanti	
Clonidina	
Digossina	
Diuretici	
Metildopa	

Il ruolo degli esami strumentali nella diagnosi precoce di MCI

✓ Elettrocardiogramma (ECG):

per identificare la presenza di fibrillazione atriale (54,55);

l'ECG dovrebbe, comunque, essere considerato ai fini della possibile prescrizione di inibitori delle acetilcolinesterasi o degli antagonisti del recettore per il glutammato (01.32) poiché, nonostante nell'ambito del monitoraggio della tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici e della memantina, la nota AIFA 85 (56) non contempli l'effettuazione di esami strumentali, si deve comunque ricordare che, per il particolare profilo farmacologico e per il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento sono frequentemente soggetti anziani o molto anziani, è opportuno integrare la valutazione clinica a 3 e 6 mesi con l'esecuzione di un controllo ECG e un'indagine ematochimica di routine, da confrontare con gli esami effettuati prima del trattamento (14).

✓ Nonostante esuli dalla prevenzione primaria del MCI, si ricorda che gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, galantamina, rivastigmina) e gli antagonisti del recettore per il glutammato (memantina), sono rispettivamente indicati alle persone con Demenza di Alzheimer di grado lieve (MMSE tra 21 e 26) e moderato (MMSE tra 10 e 20), monitorando la risposta clinica a 1, 3 e 6 mesi (56).

✓ Rx torace:

è indicato sulla base della presentazione clinica per escludere cause trattabili polmonari (01.32)

✓ Imaging strutturale del cranio (con tomografia computerizzata [TC] o tramite risonanza magnetica [MRI]):

dovrebbe essere svolto abitualmente nella valutazione di persone con sospetta demenza per escludere altre patologie cerebrali e aiutare a stabilire la diagnosi del sottotipo, a meno che il giudizio clinico non indichi che sia controindicato. L'imaging strutturale potrebbe non essere sempre necessario nei casi che si presentano con una demenza da moderata a severa, se la diagnosi è chiara (01.43).

Il MMG ha il ruolo di educare i propri assistiti, informandoli che esistono ulteriori esami strumentali e di laboratorio che, in caso di sospetto di MCI o demenza, potranno essere richiesti se indicati dagli specialisti. Il **Box 3** riassume le indicazioni secondo le quali tali accertamenti trovano indicazione.

Box 3: Ruolo degli esami di laboratorio e strumentali di secondo livello nella diagnosi di MCI/DA

Il ruolo degli esami di laboratorio nella diagnosi precoce di MCI

✓ **Analisi del liquor cefalorachidiano (LCR):**

la ricerca di biomarcatori come beta-amiloide (A β) 42 o di biomarcatori per aggregati di proteina tau (tau totale e tau-fosforilata) trova indicazione nella diagnosi clinica di forme a insorgenza precoce e con presentazione atipica della malattia di Alzheimer. Il loro utilizzo routinario ai fini diagnostici è da considerarsi prematuro ^(01.37). Nello specifico, bassi livelli di (A β) 42 o un basso rapporto (A β) 42: (A β) 40 nel LCR, oppure elevati livelli di biomarcatori per aggregati di proteina tau (tau totale e tau-fosforilata nel LCR) possono essere utilizzati nella diagnosi differenziale di forme specifiche di DA (57). Sulla base di queste considerazioni i professionisti della salute dovrebbero informare i propri assistiti che richiedono di eseguire la ricerca di biomarkers per identificare MCI o DA che attualmente non vi sono biomarkers disponibili ^(03.23).

L'esame del liquido cefalorachidiano (LCR) è inoltre indicato nel caso si sospetti malattia di Creutzfeldt-Jakob o nella demenza rapidamente progressiva ^(1.33).

✓ **Genotipizzazione di apolipoproteina E (APOE):**

il gene APOE, l'unico gene attualmente noto essere in grado di attribuire suscettibilità allo sviluppo di DA, non ha attualmente alcun ruolo per predire la diagnosi di questa forma di demenza. Il National Institute on Aging (NIA) dichiara che la genotipizzazione di APOE resta confinata a fini di ricerca o per casi specifici (5,58).

✓ **Biopsia cerebrale:**

ha un ruolo marginale a causa della sua invasività, del profilo di complicanze, del suo basso indice diagnostico. Dovrebbe essere considerata solo in pazienti strettamente selezionati (per esempio in pazienti giovani e in coloro che presentano manifestazioni cliniche atipiche) in cui si pensa che la demenza sia data da una condizione potenzialmente reversibile e quindi trattabile che non può essere diagnosticata diversamente ^(01.36), come per esempio disordini infiammatori, infezioni del SNC, vasculiti o sclerosi multipla (59).

Il ruolo degli esami strumentali di secondo livello per la tipizzazione delle forme di demenza

✓ **Tomografia a emissione di positroni (PET):**

trova utilità nella diagnosi clinica di forme a insorgenza precoce e con presentazione atipica della DA. Il suo utilizzo routinario ai fini diagnostici è da considerarsi prematuro ^(01.37). Nello specifico una PET positiva eseguita utilizzando un tracciante per la sostanza amiloide oppure una PET positiva per tau (utilizzando il tracciante flortaucipir F-18) possono essere indicate nella diagnosi differenziale di forme specifiche di DA (57).

✓ **Elettroencefalogramma (EEG):**

non è indicato come esame di routine per la diagnosi di demenza ma potrebbe essere utile nel caso si sospetti malattia di Creutzfeldt-Jakob o nella demenza rapidamente progressiva ^(1.33) e per la valutazione di pazienti con epilessia associata a demenza ^(01.35).

✓ **Tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni con Tecnezio-99m esametilpropilene-amino-ossima (^{99m}Tc-HMPAO SPECT):**

non trova indicazione per la diagnosi di MCI, né per la diagnosi differenziale tra MCI e DA e le forme progressive o non progressive ^(01.44).

In presenza di sospetto di DA o di MCI e comunque anche in presenza di MCI confermata, i professionisti della salute dovrebbero inviare l'assistito a visita specialistica ^(03.21) per permettere una valutazione clinica comprensiva e formale ^(03.19), al fine di confermare la presenza di declino cognitivo funzionale secondo i criteri internazionali standardizzati ^(03.20; 01.34) e consentire un eventuale conferimento ai Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) (45) ^(01.26).

Occorre informare i propri assistiti che gli specialisti potrebbero ricorrere a test neuropsicologici formali ^(01.42) in quanto potrà essere necessario ricorrere a tali indagini con interpretazione basata su dati normativi appropriati al fine di valutare la funzione cognitiva principalmente deficitaria ⁽⁴³⁾.

Percorso Diagnostico Differenziale: i Servizi specialistici e territoriali (CDCD)

Presso i CDCD l'equipe di specialisti in geriatria, neurologia, psichiatria e psicogeriatrics, dopo aver svolto una valutazione comprensiva ^(01.25) **(5,45)**, hanno il compito di confermare la diagnosi utilizzando criteri internazionali standardizzati ^(03.20; 01.34) (vedi **Tabella 3**), ricorrendo se necessario a test neuropsicologici formali ^(01.42) (vedi **Tabella 4**). La diagnosi di MCI o demenza dovrebbe essere comunicata alla persona affetta direttamente dallo specialista ^(01.45). Alla persona presa in carico dal CDCD deve essere prescritto il trattamento e l'intervento più adeguato, definendo inoltre il progetto assistenziale ^(01.25).

Tabella 3: Criteri Diagnostici Internazionali raccomandati (5)

Tipologia di Demenza	Criteri Diagnostici
Demenza di Alzheimer	ICD-10 e DSM-5*
Demenza Vascolare	ICD-10 e DSM-5*
Demenza a corpi di Lewy	Consortium for DLB Diagnostic Criteria
Demenza Frontotemporale	Lund-Manchester Criteria, NINDS Criteria*
*DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition; ICD-10 International Classification of Diseases, 10th revision; NINCDS National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke	

Tabella 4: Rassegna di test neuropsicologici formali (60)

FUNZIONE COGNITIVA	TEST NEUROPSICOLOGICI FORMALI
MEMORIA	Digit Span (M. di lavoro)
	Test di Rey (M. semantica)
	Raccontino di Babcock (M. episodica)
RAGIONAMENTO LOGICO	Matrici progressive di Raven
PRODUZIONE DEL LINGUAGGIO SEMANTICO	Fluidità verbale (per lettera e categoria)
FUNZIONI ESECUTIVE	Trail making test (parte A e B)
	Clock drawing test
ATTENZIONE	Trail making test – parte A
ABILITA' VISUO-SPAZIALI	Clock drawing test
LINGUAGGIO-COMPRESIONE	Token test (test dei gettoni)
DISFUNZIONE FRONTALE	Frontal Assessment Battery

I professionisti della salute dovrebbero informare i propri assistiti con diagnosi di MCI e le rispettive famiglie e caregiver che non sono attualmente disponibili trattamenti farmacologici o interventi nutrizionali con supplementazioni che abbiano dimostrato effetti positivi sui sintomi cognitivi e non sono disponibili farmaci approvati dalle agenzie del farmaco a tal fine ^(03.27). In particolare gli inibitori dell'acetilcolinesterasi non dovrebbero essere prescritti a coloro che presentano MCI ^(01.75; 03.28).

I CDCD dovrebbero offrire un follow-up per le persone adulte con diagnosi di MCI o demenza svolto in collaborazione con il MMG per monitorare l'andamento dello stato cognitivo e altri segni di possibile demenza, gli eventuali tratti psichiatrici inclusi depressione e psicosi, e la gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio non ancora rimossi ^(01.25; 01.27; 01.29).

Raccomandazioni UPO per la prevenzione di MCI e Demenza mediante interventi sullo stile di vita indirizzate ai professionisti della salute

Per una sintesi dell'algoritmo proposto di Lifestyle Medicine per la prevenzione di MCI e demenza, si veda la **Figura 1 - UPO SoGuD Prevention: Processo Diagnostico Preventivo per MCI e demenza**.

Le seguenti raccomandazioni sono indirizzate a tutte le persone che non presentano sintomi di sospetta MCI o demenza.

Al fine di prevenire il decadimento cognitivo è necessario promuovere l'assunzione o il mantenimento di corretti stili di vita e gestire adeguatamente le condizioni e i fattori di rischio che ne predispongono l'insorgenza.

I consigli e gli interventi appropriati per ridurre il rischio di demenza, disabilità e fragilità devono essere forniti a ogni opportunità ^(04.26), personalizzati in base al livello di rischio della persona, ovvero in base all'età ^(04.22; 04.23), tipologia dei fattori di rischio e gravità delle condizioni predisponenti, tenendo in considerazione le sue necessità linguistiche e culturali ^(04.25).

Il gruppo di lavoro UPO SoGuD propone che i professionisti della salute utilizzino un approccio basato sul modello trans-teorico (TTM) secondo *DiClemente e Prochaska* (61,62) (vedi **Box 4**), per valutare l'intenzione al cambiamento, in particolare ^(04.22; 04.23; 04.26):

1. durante le visite o i contatti programmati e possibilmente almeno una volta all'anno
2. nei momenti della vita delle persone in cui è possibile avvengano sostanziali modifiche delle proprie abitudini, es. il pensionamento o quando i figli si rendono indipendenti e abbandonano la casa, o dopo lutti familiari
3. nei momenti della vita in cui si verificano eventi critici, in particolare quando incomincia la presa in carico della cura di un parente anziano o la menopausa.

Queste circostanze possono rappresentare delle finestre in cui l'individuo può considerare di adottare un nuovo stile di vita salutare, ma possono anche rappresentare momenti critici in cui possono essere scelti stili di vita non salutarì ^(04.26).

Per questo motivo, ogniqualvolta si presenti l'opportunità, i professionisti della salute devono essere in grado di poter fornire consigli e informazioni su come ridurre il rischio del proprio assistito e aiutare le persone a identificare le barriere personali che possono impedire il cambiamento ^(04.26).

Box 4: Modello Trans-Teorico (Stadi del cambiamento) di DiClemente e Prochaska (61,62)

Il modello trans-teorico (TTM) è stato sviluppato nel 1981 per spiegare il processo dei cambiamenti comportamentali nell'ambito degli aspetti connessi alla salute tra i quali le modifiche relative a fumo, problemi di controllo ponderale, HIV, alcol, attività fisica, delinquenza.

Il costrutto centrale del modello TTM è stato sviluppato basandosi su diverse teorie psicosociali: le persone modificano i propri comportamenti attraversando 5 fasi e la probabilità che il cambiamento possa avvenire è maggiore se le persone sono coinvolte in attività appropriate alla fase del cambiamento che in quel momento li caratterizza.

Le fasi o stadi che una persona attraversa sono:

✓ **pre-contemplazione:** la persona in questa fase non ha ancora preso in considerazione l'ipotesi di modificare il proprio comportamento (intenzione relativa ai 6 mesi successivi alla valutazione) oppure non è consapevole che un cambiamento sia necessario. Il soggetto non è informato o è mal informato rispetto al comportamento a rischio, oppure può aver fatto dei tentativi di cambiamento ed essere demoralizzato e aver perso fiducia nella propria concreta capacità di cambiare. Di solito i soggetti in questa fase evitano di leggere, parlare o pensare al comportamento a rischio. Sono i cosiddetti soggetti non motivati o resistenti al cambiamento;

✓ **contemplazione:** il soggetto comincia a prendere in considerazione l'ipotesi di modificare il proprio comportamento (intenzione relativa ai 6 mesi successivi). Per passare dallo stadio di pre-contemplazione allo stadio di contemplazione la persona deve sperimentare una preoccupazione "almeno" sufficiente. In questa fase, si può creare una situazione ambivalente, infatti, essendo la persona consapevole dei pro e dei contro connessi al cambiamento, questa fase può avere durata variabile e perdurare anche per lunghi periodi di tempo ("contemplazione cronica" o procrastinazione);

✓ **determinazione:** è stata presa la decisione di modificare il comportamento nell'immediato futuro (nel mese successivo), le modalità del cambiamento vengono strutturate, organizzate e pianificate (ad esempio può aver pianificato di consultare un esperto, partecipare a programmi strutturati, acquistare un volume di self-help). Il rischio di ripensamenti nelle successive fasi è dipendente dalla "forza" che ha motivato la decisione al termine della fase di contemplazione. Si parla, infatti, di "teachable moments", cioè di eventi importanti, transizioni nel ciclo di vita (gravidanza, parto, eventi traumatici etc.) che, se opportunamente sfruttati, possono ridurre il rischio di ripensamenti, se il passaggio in questo stadio avviene a seguito di una decisione "forte" presa al termine della fase;

✓ **azione:** la persona agisce modificando il proprio comportamento. L'azione è costituita da un insieme di attività volte a modificare il comportamento (atti singoli ed episodici, azioni ricorrenti, strategie semplici e complesse) e non necessariamente da una modificazione diretta del comportamento. Per considerare un comportamento come un'effettiva azione di cambiamento occorre che tale comportamento riduca in qualche modo il rischio di malattia (ad esempio l'astinenza dal fumo). Si deve considerare che le azioni possono avere breve durata e la persona può ritornare nello stadio/fase di contemplazione, per questo motivo si consiglia di considerare ed enfatizzare gli insuccessi e i tentativi fallimentari come opportunità di ulteriore apprendimento, non come ricadute o evidenze di sconfitta;

✓ **mantenimento:** il cambiamento è mantenuto nel tempo (almeno 6 mesi) e l'individuo tende a cercare di stabilizzare il cambiamento, le azioni sono ridotte e il soggetto non è impegnato attivamente come nella fase di azione. La durata presenta una discreta variabilità in relazione al comportamento e alle caratteristiche individuali (es. per il fumo questa fase può durare da 6 mesi a 5 anni).

Il processo è ciclico e le persone possono progredire verso uno stadio o tornare indietro prima che il cambiamento diventi stabile

È importante che i professionisti della salute siano in grado di identificare lo stadio del cambiamento, categorizzando la persona, in modo da poter offrire consigli su misura, ovvero appropriati per la fase in cui il soggetto si trova: è sufficiente porre delle domande semplici e registrare la risposta.

Percorso di Prevenzione Terziaria delle condizioni croniche predisponenti MCI e Demenza per le persone con cognitiv  normale

Le seguenti raccomandazioni sono indirizzate a tutte le persone di et  < di 60 anni che non presentano sintomi sospetti per MCI o disturbo neurocognitivo, ma che presentano almeno una condizione clinica, gestibile a livello ambulatoriale, che pone l'individuo ad aumentato rischio di decadimento cognitivo e demenza. Per questi individui   appropriato proporre un percorso di prevenzione terziaria, volto anche a ridurre la mortalit  correlata alla condizione predisponente e al decadimento cognitivo stesso.   opportuno ricordare che tali condizioni possono essere simultaneamente presenti.

Si raccomanda che il professionista della salute valuti la necessit  di ricorrere a interventi di tipo farmacologico riferendosi alle linee guida di riferimento nazionali e internazionali specifiche per le patologie che predispongono a un accelerato decadimento cognitivo. Ove non sia necessario ricorrere a terapie farmacologiche, si raccomanda che il professionista della salute offra almeno un'adeguata gestione della presbiacusia e ipoacusia.

Una volta adeguatamente gestite una o pi  di queste condizioni, il professionista dovrebbe valutare l'intenzione al cambiamento dell'individuo al fine di proporre, se l'individuo   in fase di determinazione, il percorso di Lifestyle Medicine in quanto le evidenze scientifiche supportano un effetto a favore dei componenti in esso presenti nella prevenzione del decadimento cognitivo.

Se l'individuo non fosse predisposto al cambiamento comportamentale, ovvero fosse in fase pre-contemplativa, si raccomanda di rivalutare il rischio di MCI della persona con periodicit  almeno annuale ^(03.18).

Di seguito vengono riportate le evidenze, raccolte dal gruppo di lavoro UPO SoGuD, a supporto degli interventi necessari per un'adeguata gestione delle condizioni individuate.

Gestione del sovrappeso/obesit 

Le evidenze suggeriscono che nella popolazione adulta e anziana esista un legame tra sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$) e decadimento cognitivo ⁽⁵⁹⁾. In aggiunta una revisione sistematica di studi osservazionali condotta complessivamente su un totale di 600.000 individui ha mostrato che l'obesit  ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) in et  medio-avanzata aumenta il rischio di demenza ($\text{RR} = 1.33$; $95\% \text{ CI: } 1.08\text{--}1.63$) ⁽⁶³⁾.

Per questo motivo interventi per il sovrappeso e l'obesit  dovrebbero essere offerti agli individui adulti per ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza ^(02.11). Gli interventi Lifestyle che includono sia la dieta che l'attivit  fisica e che mirano a ridurre il peso possono migliorare la funzione cognitiva, in particolare gli ambiti dell'attenzione, della memoria e del linguaggio, in assenza di effetti avversi. Non sono disponibili evidenze scientifiche che correlino direttamente o indirettamente un simile effetto riguardo interventi di tipo farmacologico mirati alla gestione del sovrappeso/obesit , ma si raccomanda di ricorrere a tali terapie dove indicato, al fine di ridurre la mortalit  correlata a sovrappeso o obesit  ⁽¹⁾. I professionisti della salute devono per  anche tenere in considerazione che la perdita di peso non intenzionale e la malnutrizione devono essere sempre indagate e investigate indipendentemente dall'et , dal momento che non possono mai essere considerate come espressione del fisiologico invecchiamento ⁽¹⁾.

Gestione dell'ipertensione

L'ipertensione è associata a un aumentato rischio di demenza vascolare in tarda età (64–66). Seppur la terapia antipertensiva, pur sempre in assenza di effetti negativi sulla qualità di vita o sul livello funzionale, non mostri avere effetti sul declino cognitivo (1), una corretta gestione dell'ipertensione, in accordo con le linee guida nazionali e internazionali, dovrebbe essere offerta per la dimostrata efficacia in termini di morbilità e mortalità correlata all'ipertensione (66) (2.12, 2.13). In aggiunta, valutando il rapporto rischio/beneficio, nonostante non siano presenti evidenze dirette, gli interventi Lifestyle mirati al trattamento dell'ipertensione sono raccomandati (1).

Gestione del diabete

Uno scarso controllo glicemico è associato a un peggioramento delle funzioni cognitive e rapido declino cognitivo (67), inoltre le complicanze correlate al diabete (nefropatia, retinopatia, problemi dell'udito e malattia cardiovascolare) sono associate a un aumentato rischio di demenza (68,69).

Una corretta gestione del diabete, sia farmacologica che tramite interventi Lifestyle, dovrebbe essere offerta agli adulti diabetici in accordo con le linee guida nazionali e internazionali, al fine di ridurre il declino cognitivo e/o la demenza (02.14; 02.15).

In particolare, nella popolazione adulta con livello cognitivo normale è preferibile seguire, nel trattamento farmacologico, un controllo glicemico standard piuttosto che intensivo, in quanto il trattamento intensivo non ha effetti sul declino cognitivo e pone un maggior rischio di episodi ipoglicemici (1).

Gestione della dislipidemia

Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato una stretta correlazione tra dislipidemia e declino cognitivo, insorgenza di demenza in generale o Demenza di Alzheimer (38,39,70–74).

Per la gestione della dislipidemia, la letteratura raccomanda interventi dietetici al fine di ridurre il peso corporeo e diminuire il consumo di grassi saturi di origine animale (75), ma anche una gestione farmacologica consigliando le statine tra i farmaci di prima scelta. Le evidenze dimostrano che le statine non hanno effetto sulla funzione cognitiva e sull'incidenza di demenza nella popolazione anziana (76), pertanto il loro utilizzo è appropriato nel rispetto delle raccomandazioni nazionali e internazionali (1).

I professionisti della salute dovrebbero offrire una gestione integrata farmacologica e tramite interventi Lifestyle della dislipidemia per la popolazione in età medio-avanzata (02.16).

Gestione dei disturbi depressivi

La depressione raddoppia il rischio di demenza (pooled effect size = 1,97, IC 95%: 1,67–2,32) a 5 anni (77). Attualmente non vi sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di antidepressivi al fine di ridurre il rischio di declino cognitivo e/o di demenza nelle persone con cognitiv  normale e disordine depressivo maggiore (02.17): una network meta-analisi mostra un effetto a favore della vortioxetina in confronto a tutti gli altri trattamenti, ma non sono disponibili dati riguardanti gli eventuali effetti avversi.

La gestione farmacologica ambulatoriale dei disturbi depressivi dovrebbe essere offerta agli adulti con depressione in accordo con le linee guida nazionali e internazionali (02.18).

Gestione della presbiacusia e ipoacusia

La perdita di udito è associata ad aumentato rischio di declino cognitivo o demenza (78,79), il rischio relativo per MCI è $RR = 2,82$ (IC 95% 1.47–5.42) (78), mentre per l'insorgenza di demenza è stato calcolato essere pari a 1.94 (IC 95% 1.38–2.73) (31). Non sono attualmente disponibili sufficienti evidenze per raccomandare apparecchi acustici in persone con cognitiv  normale e ipoacusia al fine di ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza (02.19). Queste tipologie di dispositivi possono per  migliorare la qualit  della vita, seppure le evidenze in supporto siano limitate (80), pertanto i professionisti della salute dovrebbero offrire alle persone anziane uno screening per la valutazione della presbiacusia seguito dalla fornitura di apparecchi acustici per gestire precocemente il problema attenuando le conseguenze sulle abilit  funzionali, sociali e sul benessere emotivo e migliorando la funzionalit  quotidiana (02.20).

In particolare, i professionisti della salute dovrebbero (81):

- ✓ periodicamente interrogare i propri assistiti riguardo a problemi relativi all'udito eseguendo il test della voce sussurrata, raccomandando visite audiologiche e accertamenti otoscopici;
- ✓ revisionare la terapia per identificare farmaci potenzialmente ototossici;
- ✓ riferire a uno specialista in otorinolaringoiatria i propri assistiti con otite media cronica o ipoacusia improvvisa e coloro che risultano positivi ai test di screening.

Interventi di Lifestyle Medicine per la prevenzione primaria di MCI

Le seguenti raccomandazioni sono indirizzate a tutti gli adulti di età < di 60 anni, che non presentano segni o sintomi compatibili con MCI e in fase di determinazione secondo il modello trans-teorico di Di Clemente e Prochaska, ove non altrimenti specificato (61,62).

Adesione ad una alimentazione sana

I professionisti della salute hanno il compito di favorire la comprensione di come sia costituita una dieta sana (04.19). Questa azione deve però essere inserita in un contesto di misure mirate alla promozione e supporto per gli utenti ad adottare stili alimentari sani come:

- ✓ riduzione o limitazione dei punti vendita dove sia possibile reperire alimenti che contribuiscono a una alimentazione non salutare;
- ✓ azioni che rendano accessibile e conveniente l'acquisto di vegetali e il loro corretto consumo, per esempio incoraggiando e supportando supermarket o altri rivenditori a promuovere offerte (es. offerte 2x1) su frutta e verdura (04.19).

Una dieta bilanciata basata sulle raccomandazioni della WHO dovrebbe essere suggerita a tutti gli adulti (02.05). Limitare il consumo di carni rosse, snack e bevande ricchi di sale, grassi e zuccheri, prediligendo frutta, verdura, legumi, cereali integrali e pesce attenendosi al consumo alcolico moderato raccomandato a livello nazionale (04.12; 04.13; 04.14; 04.15) migliora la salute (04.14).

In particolare la dieta mediterranea può essere indicata a tutti gli adulti con livello cognitivo normale o con MCI per ridurre il rischio di decadimento cognitivo e/o demenza (02.04).

Si raccomanda di seguire una dieta che includa (82):

- ✓ frutta, verdura, legumi (e.s. lenticchie e fagioli), frutta secca (es. noci, nocciole), cereali integrali (es: mais non raffinato, miglio, avena, grano e riso integrale) (83): almeno 400 g (cioè 5 porzioni) di frutta e verdura al giorno, fatta eccezione per le patate, patate dolci, manioca e altri tuberi/radici amidacee;
- ✓ zuccheri liberi (83,84): devono rappresentare meno del 10% dell'introito calorico complessivo (equivalente a 50 g o 12 cucchiaini da tè/caffè) in una persona con un peso corporeo salutare e che introduca 2000 calorie al giorno. Idealmente effetti salutari aggiuntivi possono essere raggiunti riducendo al 5% la quantità di calorie introdotte provenienti da zuccheri liberi. Per zuccheri liberi si intendono gli zuccheri aggiunti dal produttore, cuochi o consumatori a cibi e bevande, come anche zuccheri naturali presenti nel miele, sciroppi, succhi di frutta e succhi di frutta concentrati.
- ✓ grassi insaturi (82,85–89): in una dieta sana, il quantitativo totale di grassi dovrebbe rappresentare meno del 30% dell'introito calorico complessivo. È quindi preferibile prediligere grassi insaturi (presenti nell'olio di oliva, negli oli di semi, nella frutta secca e nel pesce);
- ✓ grassi saturi (contenuti nelle carni rosse fresche e trasformate, olio di palma o di cocco, burro, burro chiarificato, panna, formaggi e strutto) dovrebbero rappresentare meno del 10% dell'introito calorico complessivo;

✓ grassi trans dovrebbero rappresentare meno dell'1% dell'introito calorico complessivo, prediligendo quelli di origine naturale prodotti da ruminanti (come bovini, ovini, caprini) presenti nella carne e nei prodotti caseari;

dovrebbero essere evitati i grassi trans di derivazione industriale (presenti nei prodotti da forno o fritti, negli snack e cibi preconfezionati come la pizza surgelata, le torte, i biscotti secchi, i wafer, gli oli per friggere e le creme spalmabili) perché non fanno parte di una dieta salutare;

✓ sale (90):

non più di 5 g di sale (equivalenti ad un cucchiaino da tè/caffè) al giorno. Il sale dovrebbe essere iodato.

Adesione al consumo di alcol non rischioso

Il consumo alcolico raccomandato a livello nazionale viene definito come (91):

✓ soglia del consumo moderato per gli uomini = 2 unità alcoliche (UA) in media al giorno, corrispondenti a 60 UA negli ultimi 30 giorni;

✓ soglia del consumo moderato per le donne = 1 unità alcolica in media al giorno, corrispondenti a 30 UA negli ultimi 30 giorni;

✓ 1 unità alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml) di gradazione alcolica 4,5°, o un bicchiere di vino (125 ml) di gradazione alcolica 12°, o un bicchierino di liquore di gradazione alcolica 40° (40 ml).

A tutte le persone adulte che presentano un consumo alcolico rischioso o dannoso è raccomandato offrire interventi mirati alla riduzione o cessazione del consumo di alcol al fine di ridurre il rischio cognitivo e/o di demenza in aggiunta agli altri effetti benefici che possono avere in termini di salute (02.07).

Al fine di ridurre il rischio correlato al consumo alcolico, le azioni svolte dai professionisti della salute devono essere supportate da un contesto in cui le autorità lo rendano meno accessibile, conveniente e accettabile, continuando anche a prevenire la vendita illegale, sviluppando strategie di contenimento degli effetti alcol-correlati come restrizioni orarie, imposte per la vendita notturna, identificazione di aree pubbliche sottoposte a ordinanze restrittive (DPPO = designated public place orders), limitazioni al rilascio di licenze. Infine dovrebbero essere assicurati piani di screening e interventi brevi per coloro a rischio di danni alcol-correlati o che presentano consumi a rischio o dannosi di alcol (04.18).

In particolare, la WHO raccomanda le seguenti pratiche evidence based (92):

✓ In presenza di un consumo pericoloso/dannoso di alcol ma in assenza di dipendenza: favorire il consumo moderato o consigliare la completa astensione:

- ✓ indicando le motivazioni al fine di supportare la persona a farlo;
- ✓ esplorando le strategie per ridurre o cessare il consumo e le strategie per ridurre il danno;
- ✓ affrontando le necessità alimentari, sociali e lavorative;
- ✓ svolgere interviste motivazionali che indaghino le motivazioni che spingono al consumo alcolico;
- ✓ svolgere interventi psicoeducativi che enfatizzino gli effetti dannosi di un livello/pattern di consumi alcolico rischioso o pericoloso;
- ✓ offrire un regolare follow-up.

✓ In presenza di alcol dipendenza: terapia farmacologica:

- ✓ integrazione di tiamina durante il consumo di alcol;
- ✓ prescrizione di diazepam durante il periodo di detossificazione da alcol per trattare i sintomi delle crisi da astinenza;
- ✓ prescrizione di naltrexone, acamprosato o disulfiram per prevenire la recidiva dopo la detossificazione.
- ✓ Interventi psicosociali se disponibili, come:
 - ✓ terapia cognitivo-comportamentale;
 - ✓ counselling familiare o terapia familiare;
 - ✓ counselling basato sul problem-solving o terapia problem-solving;
 - ✓ gruppi di auto-aiuto.

Attività fisica e stile di vita attivo

Ai fini di formulare raccomandazioni univoche e chiare il gruppo di lavoro UPO SoGuD, in accordo con il glossario utilizzato dalla WHO, definisce attività fisica, esercizio fisico, esercizio aerobico come segue (1):

- ✓ **attività fisica:** qualsiasi tipologia di movimento prodotto dai muscoli scheletrici che richiede un dispendio energetico (includere attività ricreazionale, attività fisica svolta nel tempo libero o contestualmente agli spostamenti, camminando o utilizzando la bicicletta, attività occupazionale, svolgimento delle faccende domestiche, giochi, sport ed esercizio pianificato nel contesto delle attività quotidiane, familiari o di comunità);
- ✓ **esercizio fisico:** sottocategoria dell'attività fisica pianificata, strutturata e ripetitiva che mira a migliorare e mantenere una o più componenti necessarie per il suo svolgimento (fitness fisica) (93);
- ✓ **esercizio aerobico:** tipologia di esercizio fisico durante il quale l'ossigeno riesce a soddisfare le richieste metaboliche corporee utilizzando il metabolismo aerobico. In questo modo acidi grassi e glucosio vengono consumati per produrre adenosina trifosfato (ATP), l'elemento essenziale di base per le spese energetiche di tutte le cellule. L'esercizio aerobico migliora la fitness fisica;
- ✓ **allenamento di resistenza:** forma di esercizio fisico in cui il movimento degli arti viene svolto sotto un carico o contro resistenza causando una contrazione dei muscoli scheletrici e rafforzandoli, migliorando la resistenza anaerobica e favorendo l'ipertrofia muscolare.

Al fine di ridurre il rischio di declino cognitivo l'attività fisica e uno stile di vita attivo dovrebbero essere raccomandati a tutti gli adulti (02.01; 02.02). Per poter raggiungere la loro massima efficacia è necessario siano implementate delle politiche intersettoriali al fine di creare un contesto in cui siano disponibili e facilmente accessibili le opportunità per essere fisicamente attivi. Per poter incoraggiare attività ricreative, spostamenti attivi (04.27) e la partecipazione a gruppi e classi di esercizio (04.28), le azioni dei professionisti della salute devono trovare supporto da parte delle autorità e dei decisori politici che dovrebbero favorire l'apertura e la facile accessibilità a parchi e aree verdi (04.28), alle infrastrutture ed alle informazioni (04.28; 04.29) per supportare l'attività fisica sia per i residenti che per i visitatori (04.29), modificare la gestione del traffico favorendo e rendendo più sicura e appetibile la mobilità attiva, adeguare le vecchie strutture e progettare quelle nuove al fine di permettere di essere fisicamente attivi nella vita quotidiana (04.17). Il gruppo di lavoro UPO SoGuD ritiene che tutti i setting assistenziali possano rappresentare un vettore per diffondere queste informazioni, incluso dove trovare queste opportunità e chi contattare per ottenere dettagli su come aderire (04.30).

Per promuovere uno stile di vita attivo, i professionisti della salute dovrebbero illustrare come molte attività domestiche, di svago e occupazionali possano aiutare le persone a raggiungere questo obiettivo, spiegando che anche modesti incrementi di attività fisica, a qualsiasi età, possano avere

effetti benefici e includendo messaggi che sottolineino che l'attività fisica riduce il rischio di malattia sia a breve che lungo termine, preserva le abilità mnestiche e cognitive, riduce il rischio di cadute, può avere benefici anche sociali ed essere una componente della vita quotidiana di una persona lungo l'intero percorso della propria vita ^(04.11).

Seppur la probabilità di danno muscolo-scheletrico svolgendo attività fisica a livello moderato-intenso non sia comune, si raccomanda di valutare la presenza di limitazioni della mobilità per personalizzare gli esercizi e l'attività fisica sulla base delle caratteristiche individuali **(1,3,5,48)**.

Al fine di prevenire il declino cognitivo, il rischio di patologie croniche, il rischio di depressione e di migliorare la fitness cardiorespiratoria e muscolare, la salute ossea e funzionale, il gruppo di lavoro UPO SoGuD raccomanda di promuovere uno stile di vita attivo svolgendo esercizio fisico, con le seguenti caratteristiche:

regolare esercizio fisico seguendo programmi di allenamento della durata di almeno 6 mesi ^(03.15), preferibilmente strutturati come programmi di esercizio multicomponenti con sedute di 90 minuti/die, 2-3 die/settimana, 40 volte in almeno 6 mesi prevedendo allenamento di resistenza, aerobico, di equilibrio e tono muscolare **(48)**.

Nel caso in cui la persona non abbia intenzione di partecipare o non siano disponibili programmi multicomponenti si raccomanda di promuovere uno stile di vita attivo svolgendo esercizio fisico con le seguenti caratteristiche **(1)**:

✓ 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica moderata-intensa o almeno 75 minuti/settimana di attività aerobica intensa-vigorosa o una forma equivalente di attività aerobica combinata moderata–vigorosa-intensa;

✓ singole sessioni di attività aerobica della durata minima di 10 minuti:

si consiglia di incoraggiare ad iniziare con livelli moderati e progredire verso livelli di intensità maggiore gradualmente, al fine di ottenere un effetto aggiuntivo positivo sulla propria salute e raggiungere un livello moderato-intenso per 300 minuti/settimana, oppure 150 minuti/settimana se l'attività fosse di intensità vigorosa-intensa o una combinazione equivalente di attività moderata-vigorosa-intensa;

✓ allenamento di resistenza: esercizi di rafforzamento muscolare dovrebbero essere svolti almeno 2 giorni/settimana, utilizzando i gruppi muscolari maggiori.

Gli adulti con limitazioni della mobilità dovrebbero comunque svolgere attività fisica per almeno 3 giorni/settimana, per migliorare l'equilibrio e prevenire le cadute: se per motivi di salute dovute alle condizioni cliniche non fossero in grado di raggiungere i livelli di attività fisica raccomandata dovrebbero comunque mantenersi attivi sulla base delle proprie abilità e condizioni **(1)**.

Le evidenze scientifiche mostrano che la dimensione dell'effetto in termini di prevenzione del decadimento cognitivo sia maggiore per l'attività aerobica in confronto all'allenamento di resistenza e pertanto si dovrebbe raccomandare di prediligere la prima **(1)**.

Cessazione abitudine al fumo

Si dovrebbe incoraggiare tutti gli adulti a smettere di fumare ^(04.11), informando i fumatori riguardo agli effetti positivi a lungo termine e illustrando chiaramente il legame tra abitudine al fumo e demenza, disabilità e fragilità ^(04.10).

Gli interventi di cessazione all'abitudine al fumo dovrebbero essere offerti a tutti gli adulti fumatori perché in grado di ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza in aggiunta agli altri effetti benefici sulla salute ^(02.03). Tali interventi andrebbero proposti contestualmente alle misure di prevenzione e controllo attuate a livello comunitario e di popolazione, quali rendere il tabacco meno accessibile, conveniente e accettabile, rafforzando le politiche di lotta alla vendita illegale, le ordinanze e politiche smoke-free, estendendole anche a luoghi pubblici come parchi, mercati all'aperto e ambienti sportivi, agli ambienti domestici, alle auto e ai mezzi pubblici, e rendendo i servizi sanitari e sociali smoke-free ^(04.16).

L'uso di cerotti transdermici di nicotina (15 mg/die) per favorire la cessazione dal fumo di tabacco è indicato dalle raccomandazioni presenti nelle linee guida specifiche. Secondo alcuni studi il loro utilizzo per 6 mesi nelle persone con MCI può migliorare la performance ad alcuni test cognitivi ^(03.08), ma non vi sono evidenze a riguardo nella popolazione con cognitività normale. Il professionista della salute dovrebbe illustrare che l'uso di tali dispositivi medici trova indicazione nella cessazione al fumo di tabacco.

Supplementazione

I professionisti della salute dovrebbero informare i propri assistiti, i familiari e i caregiver riguardo l'uso di supplementazioni nell'ambito della prevenzione del declino cognitivo. In particolare è importante sottolineare che:

- ✓ l'efficacia di integratori orali combinati di vitamina E (300 mg) e vitamina C (400 mg) assunti quotidianamente per più di 12 mesi è incerta ^(03.14);
- ✓ supplementazioni a base di vitamine del complesso B e/o vitamina E, acidi grassi polinsaturi e supplementazioni multi-componenti non dovrebbero essere raccomandate a tal fine ^(02.06), in particolare l'uso quotidiano di integratori a base di vitamina E (2.000 UI) potrebbe essere inefficace nel ridurre la progressione da MCI a malattia di Alzheimer ^(03.13);
- ✓ non sono disponibili attualmente sufficienti prove in supporto o contro l'integrazione con bevande ad alte dosi di flavonoidi (990 mg) nel migliorare la funzionalità cognitiva a 8 mesi ^(03.06);
- ✓ non esistono sufficienti prove a supporto o contro l'uso di terapie in grado di abbassare i livelli di omocisteina ^(03.07);
- ✓ non ci sono sufficienti evidenze per poter raccomandare supplementi nutrizionali orali, tra i quali Souvenaid[®], sia nella popolazione generale che nelle persone con DA di grado lieve ed in particolare non dovrebbe essere raccomandato nelle persone con DA di grado moderato o severo ^(01.76).

Training cognitivo

Il declino cognitivo precede lo sviluppo della demenza, comunque non tutti coloro che sono esposti ai fattori di rischio sviluppano un decadimento o deficit cognitivo, per questo motivo è stato introdotto il concetto di riserva cognitiva. La riserva cognitiva è definita come il fattore protettivo che può ridurre il rischio di esordio di demenza o declino cognitivo ed è rappresentata dalle capacità del sistema nervoso centrale di fronteggiare o compensare le patologie neurologiche o un danno neurologico ⁽⁹⁴⁾. Un incremento dell'attività cognitiva può stimolare o aumentare la riserva cognitiva tamponando gli

effetti del decadimento cognitivo stesso (95) e quindi del rischio di avere una successiva diagnosi di MCI o DA (OR = 0,38; IC 95% 0;15–0;99) (96).

In letteratura si ipotizza che sia possibile incrementare l'attività cognitiva attraverso terapia di stimolazione cognitiva e/o il training cognitivo. Per terapia di stimolazione cognitiva si intende la partecipazione ad attività che mirano a migliorare il funzionamento cognitivo e sociale (94), mentre il training cognitivo è costituito da pratiche progettate per migliorare specifiche funzioni cognitive, costituite da specifici compiti standardizzati (96).

I professionisti della salute potrebbero raccomandare il training cognitivo agli adulti in età avanzata al fine di ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza (02.08; 03.34), considerando che attualmente comunque la qualità delle evidenze è bassa ma l'effetto desiderato dell'intervento supera gli effetti non desiderati (1).

Le evidenze relative agli interventi di stimolazione cognitiva sono insufficienti e pertanto non è possibile formulare una raccomandazione a favore o contro queste tipologie di intervento (1) (03.16).

Partecipazione Sociale

Le attività sociali sono varie e non facilmente definibili, possono essere rappresentate da attività come frequentare amici e i propri pari, partecipare a eventi, cerimonie, volontariato, attività connesse ai doveri occupazionali o momenti ricreativi di gruppo (1).

Attualmente le evidenze a favore di queste attività nel ridurre il rischio di declino cognitivo e/o demenza sono insufficienti per poter formulare una raccomandazione (02.09), si deve però tenere in considerazione che la partecipazione sociale e il supporto sociale sono strettamente connesse con il benessere sociale e dello stato di salute, pertanto l'inclusione sociale dovrebbe essere favorita durante il corso della vita (02.10). Il gruppo di lavoro UPO SoGuD ritiene quindi che i professionisti della salute dovrebbero promuovere la partecipazione sociale e l'impegno sociale (social engagement) ai propri assistiti (1). Per le persone con cognitivtà normale il social engagement è un importante predittore del benessere (97), al contrario il disimpegno sociale (social disengagement) espone le persone anziane a un rischio maggiore di declino cognitivo e demenza (98): una revisione sistematica di studi longitudinali di coorte mostra, infatti, come un basso livello di partecipazione sociale, l'isolamento sociale o scarsi contatti sociali sono associati a tassi di incidenza più alti di demenza (99).

Intervento di promozione della salute nella popolazione generale e in ambiente di lavoro

Le seguenti raccomandazioni sono indirizzate a tutti gli adulti di età < 60 anni, senza sintomi compatibili con MCI o con disturbo neurocognitivo maggiore (ove non altrimenti specificato), in fase di contemplazione secondo il modello trans-teorico di DiClemente e Prochaska (61,62).

Popolazione generale

Tutti i professionisti della salute, a qualsiasi livello (cioè indipendentemente dalla branca specialistica) dovrebbero:

1. incoraggiare l'adesione a comportamenti salutari,
2. promuovere le campagne nazionali, regionali e locali che incoraggiano la riduzione del rischio di demenza e della conseguente disabilità e fragilità mantenendo abitudini di vita salutari con impatto favorevole sia sulla salute fisica che mentale (04.02; 04.03; 04.07)
3. indirizzare i propri assistiti a partecipare alle iniziative volte a (04.01):
 - a. promuovere una alimentazione sana
 - b. favorire un pattern di consumo alcolico non rischioso
 - c. adottare uno stile di vita attivo
 - d. conservare un peso salutare
 - e. mantenere la non abitudine al tabagismo
 - f. aumentare la consapevolezza del rischio di MCI.

Si raccomanda, di conseguenza, di offrire informazioni dettagliate ai propri assistiti riguardo ai fattori che correlano con un aumentato rischio di decadimento cognitivo (04.12; 04.13; 04.14; 04.15) e di illustrare i servizi che possano prendere in gestione i loro fattori di rischio qualora se ne presentasse la necessità (04.21).

I professionisti della salute dovrebbero privilegiare le campagne che forniscono messaggi come (04.08):

- ✓ invecchiare in cattiva salute è evitabile e il rischio di demenza, disabilità e fragilità può essere ridotto e per alcuni l'esordio può essere ritardato e la gravità della condizione ridotta;
- ✓ l'abitudine al fumo, l'inattività fisica, il consumo rischioso di alcol, l'alimentazione scorretta, essere sovrappeso o obeso, la ridotta partecipazione sociale sono fattori di rischio per demenza, disabilità e fragilità;
- ✓ più precocemente in età si adotta uno stile di vita salutare maggiore è la riduzione del rischio di demenza, disabilità e fragilità;
- ✓ i cambiamenti comportamentali in età adulta avanzata (45-65 anni) offrono comunque un guadagno in salute;
- ✓ è più probabile che i comportamenti salutari siano mantenuti se strutturati o integrati nella vita quotidiana.

I professionisti della salute, nel fornire consigli, dovrebbero assicurarsi di utilizzare messaggi o materiale informativo che non stigmatizzino le persone, evitando di suggerire per esempio che le persone che sviluppano demenza, disabilità o fragilità siano compromesse. Si raccomanda di sottolineare che, anche se i principali fattori di rischio sono modificabili, resta comunque una suscettibilità genetica che non può essere modificata, ma proprio agendo sui fattori di rischio modificabili è possibile incrementare gli anni di vita trascorsi in buona salute (04.09; 04.26).

Ambiente di lavoro

I contenuti delle campagne mirate alla promozione della riduzione del rischio di sviluppare demenza, disabilità e fragilità a livello della popolazione generale sono applicabili anche nel contesto della promozione di stili di vita salutari in ambiente di lavoro. Per le caratteristiche del setting tali campagne dovrebbero però essere integrate con messaggi e interventi specifici come [\(04.34; 04.35\)](#):

- ✓ promuovere la preparazione di diete equilibrate e sane nei contratti dei ristoranti, bar/caffè e mense;
- ✓ incoraggiare la restrizione di alimenti ricchi di sale, grassi saturi e di grassi trans artificiali, di bevande zuccherate e di bevande sugar-free;
- ✓ fornire risorse e supporto ai dipendenti che modificano il proprio stile di vita (es: cessazione dall'abitudine tabagica);
- ✓ sostenere e facilitare il rientro all'attività lavorativa anche dopo periodi di lunga assenza per malattia.

Raccomandazioni UPO per la programmazione di un piano di follow-up indirizzate ai professionisti della salute

Per una sintesi dell'algoritmo proposto di follow-up si prega di far riferimento alla **Figura 1 - UPO SoGuD Prevention: Processo Diagnostico Preventivo per MCI e Demenza**.

Persone adulte con MCI o Demenza

I CDCD o gli specialisti che hanno in carico le persone con MCI o demenza dovrebbero offrire un follow-up svolto in sinergia tra il servizio stesso e il MMG per monitorare l'andamento dello stato cognitivo e altri segni di possibile demenza, comorbidità e tratti psichiatrici ogni 6 - 18 mesi ^(01.27; 01.29).

Il piano di follow-up dovrebbe prevedere:

- ✓ rivalutazione sistematica delle persone con MCI o demenza per monitorare cambiamenti dello stato cognitivo ^(03.25);
- ✓ rivalutazione dei sintomi comportamentali ^(03.25) ;
- ✓ rivalutazione delle comorbidità ^(03.25) ;
- ✓ rivalutazione dei fattori di rischio eventualmente non ancora rimossi ^(03.25).

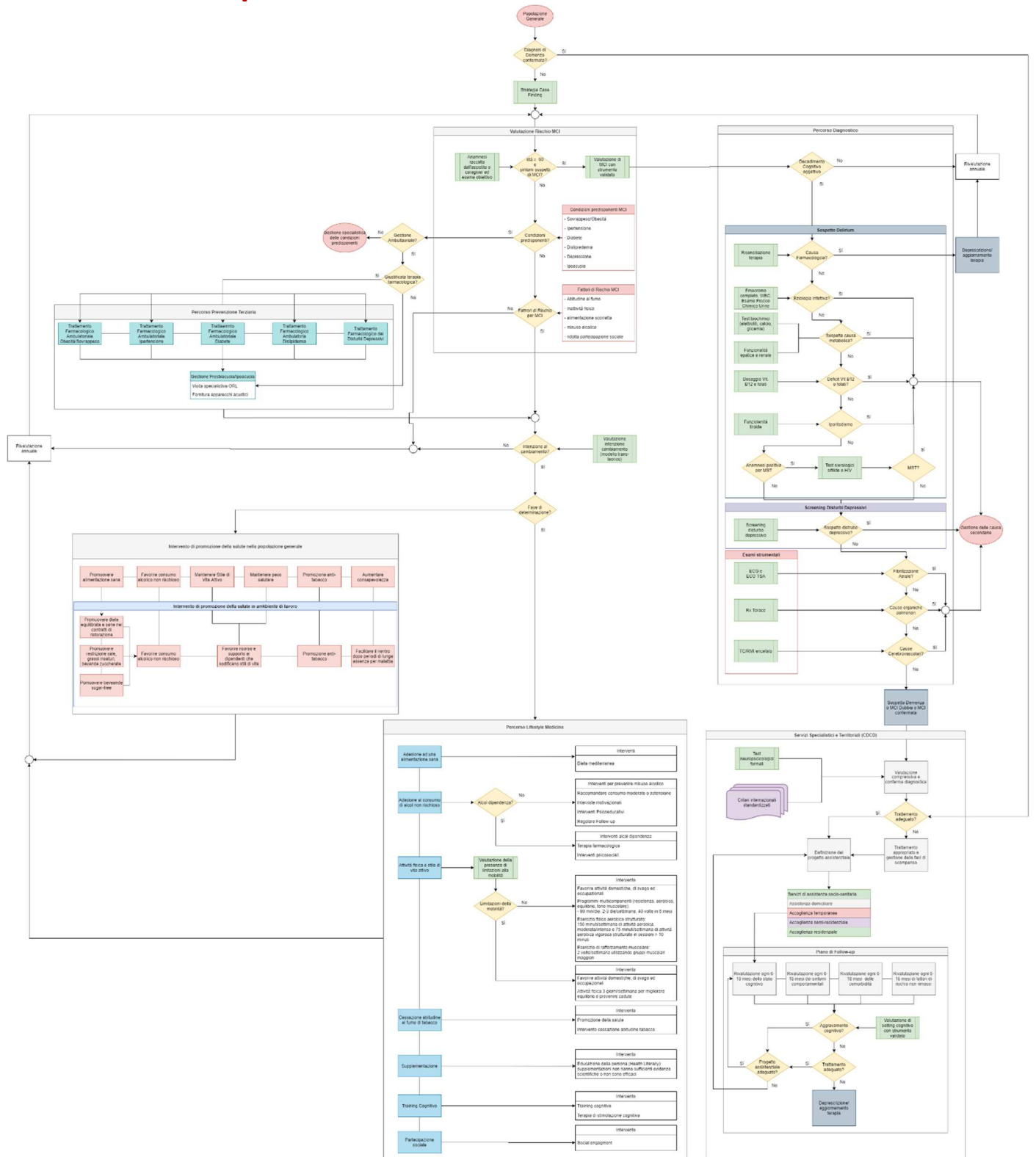
In presenza di un aggravamento, oggettivato tramite valutazione dell'assetto cognitivo con l'ausilio di uno strumento di comprovata affidabilità e validità ^(01.28; 01.38), i professionisti della salute dovrebbero rivalutare il trattamento, e se opportuno revisionare la terapia al fine di deprescrivere farmaci che possano contribuire al decadimento cognitivo, se fattibile e appropriato ^(03.26). I professionisti della salute dovrebbero informare i propri assistiti con diagnosi di MCI e le rispettive famiglie che non sono attualmente disponibili interventi nutrizionali con supplementazioni che abbiano dimostrato effetti positivi sui sintomi cognitivi e non sono disponibili farmaci approvati dalle agenzie del farmaco a tal fine ^(03.27). In particolare gli inibitori dell'acetilcolinesterasi non dovrebbero essere prescritti a coloro che presentano MCI ^(01.75; 03.28). Pertanto, rivalutando i sintomi comportamentali e neuropsichiatrici delle persone con diagnosi MCI, i professionisti della salute dovrebbero intervenire sia con trattamenti farmacologici, ove indicato, sia con approcci non-farmacologici ^(03.33).

Il gruppo di lavoro UPO SoGuD ritiene opportuno rivalutare il progetto assistenziale ogni 6 -18 mesi per verificarne l'adeguatezza, anche in assenza di aggravamenti cognitivi o di modifiche del trattamento farmacologico o non-farmacologico, e apportare le eventuali modifiche necessarie sulla base delle abilità residue nel vivere quotidiano.

Persone adulte con assetto cognitivo normale

L'insieme delle raccomandazioni identificate permette di consigliare la rivalutazione delle persone con setting cognitivo normale con una frequenza almeno annuale ^(03.18), al fine non solo di identificare precocemente segni e sintomi compatibili con MCI o l'esordio di condizioni che predispongono a un aumentato rischio di MCI, ma anche di monitorare gli stadi del cambiamento secondo il modello teorico di DiClemente e Prochaska ^(61,62), pianificare l'opportuno intervento al fine di impedire che le persone possano assumere stili di vita non salutari, e di favorire la rimozione di fattori di rischio non ancora completamente rimossi.

Figura 1. UPO SoGuD Prevention: Processo Diagnostico Preventivo per MCI e Demenza



Lista sintetica delle raccomandazioni utilizzate per i professionisti della salute

Nella **Tabella 5** sono riportate, in modo sintetico, le 99 raccomandazioni utilizzate dal panel di esperti di UPO SoGuD Prevention per la stesura dell'intero Processo Diagnostico Preventivo.

Tabella 5: UPO SoGuD Prevention: sinossi delle raccomandazioni utilizzate

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
1.22	General population screening for dementia should not be undertaken.	6	1	80.80	2
01.23	Concerns or symptoms should be explored when first raised, noted or reported by the person, carer(s) or family and should not be dismissed as 'part of ageing'.	10	1	80.80	8
01.24	Medical practitioners working with older people should be alert to cognitive decline, especially in those aged 75 years and older	10	1	80.80	8
01.25	People with a possible diagnosis of dementia should be offered referral to memory assessment specialists or services for a comprehensive assessment.	10	2	80.80	10
01.26	Memory assessment specialists and services should offer a responsive service to aid timely diagnosis and should be able to organise a full range of assessment, diagnostic, therapeutic and rehabilitation services to accommodate the needs of people with different types and severities of dementia as well as the needs of their carer(s) and families living in the community. Referrals for required health and aged care services should be made directly by the specialists or the memory assessment service	10	1	80.80	10
01.27	Memory assessment services or specialists that identify people with mild cognitive impairment should typically offer follow-up either at the memory assessment service or with a general practitioner, other medical practitioner or nurse practitioner after six to 18 months to monitor cognitive changes and other signs of possible dementia.	10	1	80.80	8

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
01.28	<p>A diagnosis of dementia should be made only after a comprehensive assessment, which should include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • history taking from the person • history taking from a person who knows the person well, if possible • cognitive and mental state examination with a validated instrument • physical examination • a review of medication in order to identify and minimise use of medications, including over-the-counter products, that may adversely affect cognitive functioning and to simplify medication dosing • consideration of other causes (including delirium or depression). 	10	1	80.80	8
01.29	<p>At the time of diagnosis of dementia, and at regular intervals subsequently, assessment should be made for medical comorbidities and key psychiatric features associated with dementia, including depression and psychosis, to ensure optimal management of coexisting conditions.</p>	10	1	80.80	8
01.30	<p>A basic dementia screen should be performed at the time of presentation, usually within primary care. It should include the following blood tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> - routine haematology - biochemistry tests (including electrolytes, calcium, glucose, and renal and liver function) - thyroid function tests - serum vitamin B12 and folate levels. 	10	1	80.80	2
01.31	<p>Testing for syphilis serology or HIV should be undertaken only in those with histories suggesting they are at risk.</p>	10	1	80.80	2
01.32	<p>Clinical presentation should determine whether investigations such as chest X-ray or electrocardiogram are needed. An electrocardiogram should be considered if intending to prescribe acetylcholinesterase inhibitors.</p>	10	1	80.80	2

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
01.33	Cerebrospinal fluid examination should not be performed as a routine investigation for dementia. Cerebrospinal fluid examination may be indicated if Creutzfeldt–Jakob disease is suspected or in rapidly progressive dementia.	10	1	80.80	2
01.34	A diagnosis of subtype of dementia should be made by healthcare professionals with expertise in differential diagnosis using international standardised criteria (see Appendix 2).	10	1	80.80	2
01.35	Electroencephalography should not be used as a routine investigation in people with dementia. Electroencephalography should be considered if a diagnosis of delirium or Creutzfeldt–Jakob disease is suspected, or in the assessment of associated seizure disorder in those with dementia.	10	1	80.80	2
01.36	Brain biopsy for diagnostic purposes should be considered only in highly selected people whose dementia is thought to be due to a potentially reversible condition that cannot be diagnosed in any other way.	10	1	80.80	2
01.37	Many diagnostic technologies including biomarkers for β -amyloid or neuronal injury (eg. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography [FDG-PET] or CSF tau) are currently being evaluated and may prove to be useful in the assessment of dementia in the future. The routine use of these technologies in clinical practice is considered to be premature.	10	1	80.80	2
01.38	Clinical cognitive assessment in those with suspected dementia should include examination using an instrument with established reliability and validity. Health and aged care professionals should take full account of other factors known to affect performance, including age, educational level, non-English speaking background, prior level of functioning, aphasia, hearing or visual impairments, psychiatric illness or physical/neurological problems when interpreting scores.	10	1	80.80	2

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
01.42	Formal neuropsychological testing may form part of the assessment in cases where a dementia diagnosis is uncertain.	10	1	80.80	2
01.43	Structural imaging (with computed tomography [CT] or magnetic resonance imaging [MRI]) should usually be used in the assessment of people with suspected dementia to exclude other cerebral pathologies and to help establish the subtype diagnosis, unless clinical judgement indicates this inappropriate. Structural imaging may not always be needed in those presenting with moderate-to-severe dementia, if the diagnosis is already clear	10	1	80.80	2
01.44	HMPAO SPECT should not be used in people with mild cognitive impairment (MCI) either for the differentiation of dementia from MCI or for the differentiation of progressive from non-progressive MCI.	10	2	80.80	2
01.45	The diagnosis of dementia should be communicated to the person with dementia by a medical practitioner.	10	1	80.80	2
01.75	Acetylcholinesterase inhibitors should not be prescribed for people with mild cognitive impairment.	10	2	80.80	4
01.76	A number of nutritional drinks are currently being investigated to reduce the symptoms of mild cognitive impairment or dementia, of which one (Souvenaid®) is marketed in Australia. There is currently insufficient evidence to recommend the routine use of Souvenaid® in people with mild Alzheimer's disease. Souvenaid® should not be recommended for people with moderate or severe Alzheimer's disease.	10	2	80.80	2
02.01	Physical activity should be recommended to adults with normal cognition to reduce the risk of cognitive decline.	6	3	78.99	6
02.02	Physical activity may be recommended to adults with MCI to reduce the risk of cognitive decline.	10	2	78.99	6

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
02.03	Interventions for tobacco cessation should be offered to adults who use tobacco since they may reduce the risk of cognitive decline and dementia in addition to other health benefits.	6	3	78.99	6
02.04	The Mediterranean-like diet may be recommended to adults with normal cognition and MCI to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	6	2	78.99	4
02.05	Healthy, balanced diet should be recommended to all adults based on WHO recommendations on healthy diet.	6	3	78.99	6
02.06	Vitamins B and E, PUFA and multi-complex supplementation should not be recommended to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	10	3	78.99	2
02.07	Interventions aimed at reducing or ceasing hazardous and harmful drinking should be offered to adults with normal cognition and MCI to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia in addition to other health benefits.	6	2	78.99	6
02.08	Cognitive training may be offered to older adults with normal cognition and with MCI to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	10	2	78.99	4
02.09	There is insufficient evidence for social activity and reduction of risk of cognitive decline/dementia.	6	1	78.99	4
02.10	Social participation and social support are strongly connected to good health and well-being throughout life and social inclusion should be supported over the life-course.	6	1	78.99	6
02.11	Interventions for mid-life overweight and/or obesity may be offered to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	10	2	78.99	8
02.12	Management of hypertension should be offered to adults with hypertension according to existing WHO guidelines.	10	3	78.99	10

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
02.13	Management of hypertension may be offered to adults with hypertension to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	10	2	78.99	8
02.14	Management of diabetes in the form of medications and/or lifestyle interventions should be offered to adults with diabetes according to existing WHO guidelines.	10	3	78.99	10
02.15	Management of diabetes may be offered to adults with diabetes to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	10	2	78.99	8
02.16	Management of dyslipidaemia at mid-life may be offered to reduce the risk of cognitive decline and dementia.	10	2	78.99	8
02.19	There is insufficient evidence to recommend use of hearing aids to reduce the risk of cognitive decline and/or dementia.	6	1	78.99	2
02.20	Screening followed by provision of hearing aids should be offered to older people for timely identification and management of hearing loss as recommended in the WHO ICOPE guidelines.	6	1	78.99	4
03.01	Patients with MCI and CIND are present worldwide in populations aged 60 years and older. Prevalence was 6.7% for those aged 60–64 years, 8.4% for those aged 65–69 years, 10.17% for those aged 70–74 years, 14.8% for those aged 75–79 years, 25.2% for those aged 80–84 years, and 37.6% for those aged 85 years and older (95% CI 28.1%–48.0%, $I^2= 24.8$). MCI is common in older populations, and its prevalence increases with age and lower educational level . More stringent criteria for MCI diagnosis reduce the frequency of reported MCI in patients aged 65 years and older	8	3	78.26	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
03.02	Persons with MCI are at higher risk of progressing to dementia than age-matched controls. In individuals with MCI/CIND older than age 65 years followed for 2 years, the cumulative incidence for the development of dementia is 14.9% (95% CI 11.6%–19.1%, random-effects analysis, I ² = 0). In those with MCI/CIND vs age-matched participants at 2–5 years after, the RR of dementia (all types) is 3.3 I ² (95% CI 2.5–4.5, I ² = 4.9). In those with MCI/CIND vs age-matched participants at 2–5 years after, the RR of the diagnosis of presumed Alzheimer dementia is 3.0 (95% CI 2.1–4.8, I ² = 17.3). Persons diagnosed with MCI may remain stable, return to neurologically intact, or progress to dementia (14.4%–55.6% reverting to normal).	8	3	78.2608696	6
03.06	Conclusion In patients with MCI, there is insufficient evidence to support or refute the cognitive benefits of a drink with high-dose flavonoids (about 990 mg) on an integrated measure (cognitive z score) of overall cognitive function at 8 weeks	6	1	78.2608696	4
03.07	In patients with MCI, there is insufficient evidence to support or refute the use of homocysteine-lowering therapies in patients with MCI	6	1	78.2608696	4
03.08	Six months of transdermal nicotine (15 mg/d) use possibly improves cognitive test performance but not Clinical Global Impression of Change (CGIC) in patients with a MCI who do not smoke	6	2	78.2608696	4
03.13	In patients with MCI, use of vitamin E 2,000 IU daily is possibly ineffective for reducing progression to AD	8	2	78.2608696	4
03.14	In patients with MCI, combined use of oral vitamin E 300 mg and vitamin C 400 mg daily over 12 months is of uncertain efficacy	8	1	78.2608696	4
03.15	In patients with MCI, treatment with exercise training for 6 months is likely to improve cognitive measures	8	2	78.2608696	6
03.16	There is insufficient evidence to support or refute the use of any individual cognitive intervention strategy	8	1	78.2608696	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
03.17	For patients for whom the patient or a close contact voices concern about memory or impaired cognition, clinicians should assess for MCI and not assume the concerns are related to normal aging	10	2	78.26	6
03.18	When performing a Medicare Annual Wellness Visit, clinicians should not rely on historical report of subjective memory concerns alone when assessing for cognitive impairment	6	2	78.26	2
03.19	For patients who test positive for MCI, clinicians should perform a more formal clinical assessment for diagnosis of MCI	10	2	78.26	4
03.20	For patients with MCI, clinicians should assess for the presence of functional impairment related to cognition before giving a diagnosis of dementia (Level B).	10	2	78.26	6
03.21	For patients suspected to have MCI, clinicians who themselves lack the necessary experience should refer these patients to a specialist with experience in cognition	10	2	78.26	4
03.22	For patients diagnosed with MCI, clinicians should perform a medical evaluation for MCI risk factors that are potentially modifiable	10	2	78.26	4
03.23	For patients and families asking about biomarkers in MCI, clinicians should counsel that there are no accepted biomarkers available at this time	6	2	78.26	2
03.25	For patients diagnosed with MCI, clinicians should perform serial assessments over time to monitor for changes in cognitive status	10	2	78.26	4
03.26	For patients diagnosed with MCI, clinicians should wean patients from medications that can contribute to cognitive impairment (where feasible and medically appropriate) and treat modifiable risk factors that may be contributing	10	2	78.26	4
03.27	For patients diagnosed with MCI, clinicians should counsel the patients and families that there are no pharmacologic or dietary agents currently shown to have symptomatic cognitive benefit in MCI and that no medications are FDA approved for this purpose	6	2	78.26	6

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
03.28	For patients diagnosed with MCI, clinicians may choose not to offer cholinesterase inhibitors	6	2	78.26	4
03.31	For patients diagnosed with MCI, clinicians should recommend regular exercise (twice/week) as part of an overall approach to management	10	2	78.26	6
03.33	Clinicians should assess for behavioral and neuropsychiatric symptoms in MCI and treat with both pharmacologic and nonpharmacologic approaches when indicated	10	2	78.26	4
03.34	In patients with MCI, clinicians may recommend cognitive interventions	10	2	78.26	4
04.01	Encouraging healthy behaviours: National organisations and local government departments that influence public health should continue to: 1 Develop and support population-level initiatives to reduce the risk of dementia, disability and frailty by making it easier for people to: - stop smoking - be more physically active - reduce their alcohol consumption - adopt a healthy diet - achieve and/or maintain a healthy weight.	6	2	71.38	10
04.02	Encouraging healthy behaviours: National organisations and local government departments that influence public health should continue to: 2 Use the local regulatory options and legal powers available to encourage increased adoption of healthy behaviours, and risk reduction. For example, as outlined on websites such as Healthy Places.	6	2	71.38	6
04.03	Encouraging healthy behaviours: National organisations and local government departments that influence public health should continue to: 3 Make physical activity, adopting a healthy diet and achieving and maintaining a healthy weight as accessible, affordable and acceptable as possible.	10	2	71.38	10

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.04	Integrating dementia risk reduction prevention policies Public Health England, NHS England, relevant national third-sector organisations and health and social care commissioners should: 1 Include dementia in strategy documents aimed at preventing other non-communicable chronic conditions (for example cardiovascular disease, type 2 diabetes, stroke and chronic obstructive pulmonary disease) see NICE's guideline on preventing type 2 diabetes: population and community-level interventions.	6	2	71.38	8
04.05	Integrating dementia risk reduction prevention policies Public Health England, NHS England, relevant national third-sector organisations and health and social care commissioners should: 2 Make it clear that some common unhealthy behaviours can increase the risk of dementia and that addressing those behaviours will reduce the likelihood of developing dementia and other non-communicable chronic conditions.	6	2	71.38	4
04.06	Integrating dementia risk reduction prevention policies Public Health England, NHS England, relevant national third-sector organisations and health and social care commissioners should: 3 Ensure interventions and programmes to prevent non-communicable chronic conditions state that the risk of dementia can be reduced by encouraging healthy behaviours (see recommendation from 04.01 to 04.03), including reducing loneliness, by leading a physically and mentally active life.	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.07	<p>Raising awareness of risk of dementia, disability and frailty Public Health England, Health Education England and NHS England should:</p> <p>1 Commission national, regional and local campaigns aimed at the public and health and social care professionals to show how the risk of dementia, disability and frailty can be reduced and to promote the concept of keeping mentally and physically healthy. Campaigns should use a range of media and formats to reach as many people as possible. See NICE's pathway on preventing type 2 diabetes: population and community interventions.</p>	6	2	71.38	8
04.08	<p>Raising awareness of risk of dementia, disability and frailty Public Health England, Health Education England and NHS England should:</p> <p>2 Use the campaigns to provide messages such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sustained ill health in old age is not inevitable. The risk of developing dementia, disability and frailty may be reduced and, for some, onset can be delayed and the severity of the conditions reduced. - Smoking, lack of physical activity, alcohol consumption, poor diet, being overweight or obese and loneliness are all avoidable risk factors for dementia, disability and frailty. - The earlier in life that healthy changes are made, the greater the likelihood of reducing the risk of dementia, disability and frailty. - There are health gains that can be made by changing behaviours even in mid-life. - Healthy behaviours are more likely to be maintained if they are built into everyday life. 	6	2	71.38	8

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.09	<p>Raising awareness of risk of dementia, disability and frailty Public Health England, Health Education England and NHS England should:</p> <p>3 Ensure messages do not stigmatise people by suggesting that people who develop dementia, disability or frailty are at fault. Tell people that although some important risks can be reduced, there may be others such as genetic susceptibility that cannot be changed. It is still worth reducing risks where possible, even if there are unmodifiable risks, as this can increase the years spent in good health.</p>	6	2	71.38	4
04.10	<p>Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should:</p> <p>1 Encourage smokers to quit or use harm reduction measures by highlighting the immediate and long-term benefits. In particular, make it clear that there is a link between smoking and dementia, disability and frailty.</p>	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.11	<p>Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should:</p> <p>2 Show how a wide range of domestic, leisure and work activities can help people to be physically active and explain how even modest increases in physical activity, at any age, can be beneficial. Include information on how physical activity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reduces the risk of illness in both the short and long term, preserves memory and cognitive ability, reduces risk of falls and leads to a healthier old age, improving wellbeing and quality of life - is enjoyable and can have social benefits - should be a part of everyday life for a person's whole life course. 	6	2	71.38	4
04.12	<p>Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should:</p> <p>3 Explain that alcohol consumption can increase the risk of dementia, disability and frailty and encourage people to reduce the amount they drink as much as possible.</p>	10	2	71.38	10
04.13	<p>Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should:</p> <p>4 Explain that regularly consuming meals, snacks and beverages high in salt, fats and sugars is bad for health.</p>	8	2	71.38	8

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.14	Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should: 5 Explain that a diet mainly based on vegetables, fruits, beans and pulses, wholegrains and fish, is likely to improve their health (see NICE's pathway on diet).	8	2	71.38	8
04.15	Producing information on reducing the risks of dementia, disability and frailty Public Health England and NHS England should produce detailed information to promote specific behaviours that can improve someone's health and discourage those that can lead to poor health in later life. For example, it should: 6 Advise people to aim to maintain a healthy body weight (see NICE's pathway on overweight and obese adults – lifestyle weight management).	10	2	71.38	8

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.16	<p>Preventing tobacco use: Local government, Public Health England, NHS England and the National Trading Standards Board should continue to develop, deliver and enforce comprehensive local tobacco control strategies, in line with current policy. They should:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Make smoking tobacco less accessible, affordable and acceptable. 2 Continue to work to prevent illegal tobacco sales. 3 Enforce smoke-free laws and tobacco display provisions. 4 Extend smoke-free policies into a wider range of public places, for example, public parks, open-air markets and sports grounds. 5 Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset (NG16) 6 Promote, and support people to establish and maintain, smoke-free homes and cars. 7 Make all health and social care services smoke free (see NICE's pathways on smoking and smoking cessation in secondary care: acute, maternity and mental health services). 	6	2	71.38	10
04.17	<p>Improving the environment to promote physical activity Local government, local enterprise partnerships, transport professionals and other organisations involved with the built and natural environment or with road safety (see who should take action?), should improve environments where people live and work to encourage and enable everyone to build physical activity into their daily lives. This should include:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Using new and existing traffic management and highway schemes to make walking and cycling safe and attractive options (see NICE's pathways on physical activity and the environment and walking and cycling). 2 Improving the existing built environment, and designing new developments, to promote physical activity (see NICE's pathway on physical activity and the environment). 	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.18	<p>Reducing alcohol-related risk Local government, Public Health England, the National Trading Standards Board and licensing authorities should continue to develop and implement guidance and policies to reduce alcohol consumption across the population. They could include:</p> <p>1 Making alcohol less accessible, affordable and acceptable (see also NICE's guideline on alcohol-use disorders: prevention).</p> <p>2 Continuing to work to prevent illicit alcohol sales (see also recommendation 3 in NICE's guideline on alcohol-use disorders: prevention).</p> <p>3 Making best use of local information such as alcohol-related injuries and crime, to develop the local alcohol strategy. For example, use early morning restriction orders, the late night levy, designated public place orders and the cumulative impact policy as necessary to reduce alcohol related harm (see also recommendation 2 in NICE's guideline on alcohol-use disorders: Prevention).</p> <p>4 Ensuring plans include screening and brief interventions for people at risk of an alcohol-related harm, hazardous drinkers (increasing risk drinkers) and harmful drinkers (high risk drinkers); see NICE's guideline on alcohol-use disorders: prevention).</p>	6	2	71.38	6

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.19	<p>Supporting people to eat healthily Local government, Public Health England and NHS England should help and support people to eat healthily by:</p> <p>1 Reducing availability and promotion of foods that can contribute to an unhealthy diet. For example, by reducing or limiting the number of food outlets in a given area selling foods high in salt, saturated fat, artificial trans fats and free sugars. (See recommendation 23 in NICE's guideline on prevention of cardiovascular disease, and NICE's pathway on preventing type 2 diabetes: population and community interventions).</p> <p>2 Helping people to understand what constitutes a healthy diet. (See NICE's pathways on prevention of cardiovascular disease and preventing type 2 diabetes: population and community interventions.)</p> <p>3 Improving access to affordable fruit and vegetables and information on how to prepare them.</p> <p>4 Encouraging supermarkets and other retailers to offer promotions, such as 2-for-1 deals, on fruit and vegetables.</p>	6	2	71.38	6
04.20	<p>Delivering services to promote behaviour change Public Health England, commissioners, local authorities, providers of NHS services, NHS Health Checks and other providers of behaviour change programmes should:</p> <p>1 Ensure programmes to prevent non-communicable chronic diseases share resources and expertise nationally and locally to maximise coverage and impact (see NICE's pathways on preventing type 2 diabetes: population and community interventions and behaviour change: individual approaches).</p>	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.21	<p>Delivering services to promote behaviour change Public Health England, commissioners, local authorities, providers of NHS services, NHS Health Checks and other providers of behaviour change programmes should:</p> <p>2 Work together to deliver services that address the needs of people with multiple risk factors as well as for those with single risk factors.</p> <p>Emphasise the need for, and help people to maintain, healthy behaviours throughout life (such as stopping smoking, being physically active, drinking less alcohol, eating healthily and being a healthy weight).</p>	6	2	71.38	2
04.22	<p>Delivering services to promote behaviour change Public Health England, commissioners, local authorities, providers of NHS services, NHS Health Checks and other providers of behaviour change programmes should:</p> <p>3 Help people identify and address their personal barriers that prevent them from making changes to improve their health. Make information and services available to all (see the Equality Act 2010). Additionally, target these towards those with the greatest need whenever possible.</p>	6	2	71.38	2
04.23	<p>Delivering services to promote behaviour change Public Health England, commissioners, local authorities, providers of NHS services, NHS Health Checks and other providers of behaviour change programmes should:</p> <p>4 Develop the NHS Health Check programme to promote opportunities in mid-life to reduce the behavioural risk factors for dementia, disability and frailty by:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tailoring the advice component of the NHS Health Check programme for different age groups - adding dementia prevention advice to all health checks. 	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.24	<p>Delivering services to promote behaviour change Public Health England, commissioners, local authorities, providers of NHS services, NHS Health Checks and other providers of behaviour change programmes should:</p> <p>5 Use audit to help improve the effectiveness of services.</p>	6	2	71.38	2
04.25	<p>Providing accessible services Commissioners and providers of local services should:</p> <p>1 Work with local communities to understand the range of services that they need to reduce the risks of dementia, disability and frailty.</p> <p>2 Provide services at convenient times and in easily accessible places. They should offer some outside office hours, and some in workplaces and community settings (for example, community and faith centres).</p> <p>3 Provide digital services to complement traditional services when appropriate.</p> <p>4 Provide information in a range of languages and culturally acceptable styles, and offer translation and interpretation facilities if appropriate.</p>	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.26	<p>Providing advice on reducing the risks of dementia, disability and frailty at every appropriate opportunity Public and third sector providers (such as local authorities, leisure services, emergency services and health and social care providers) should:</p> <p>1 Use routine appointments and contacts to identify people at risk of dementia, disability and frailty (for example, appointments with a GP or practice nurse, when attending leisure centre classes, or visiting a community pharmacy).</p> <p>2 Take advantage of times in people's lives when substantial change occurs. (Examples include: retirement, when children leave home, when starting to care for older relatives or grandchildren, or during the menopause.)</p> <p>3 These are times when people may consider adopting new healthy behaviours, or may be at risk of adopting unhealthy ones.</p> <p>4 Whenever the opportunity arises give people advice on how to reduce the risk factors for dementia, disability and frailty or refer them to specialist services when necessary (see recommendation 9 in NICE's guideline on behaviour change: individual approaches).</p>	6	2	71.38	6
04.27	<p>Providing physical activity opportunities Local authorities and third-sector organisations with a responsibility for, or who support, public health services should:</p> <p>1 Encourage both recreational activities and active travel (for example, walking, cycling) for local journeys.</p>	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.28	Providing physical activity opportunities Local authorities and third-sector organisations with a responsibility for, or who support, public health services should: 2 Provide supervised activities and exercise classes and an infrastructure to support walking and cycling. They should also maintain parks and open green spaces. The aim is to help people in mid-life to be physically active in different ways – and at different levels of intensity (see NICE's pathways on physical activity and walking and cycling).	6	2	71.38	4
04.29	Providing physical activity opportunities Local authorities and third-sector organisations with a responsibility for, or who support, public health services should: 3 Ensure that venues provide easily accessible information for visitors using forms of active travel, such as cycle parking locations and links to local online journey planners and mapping (See NICE's pathway on walking and cycling).	6	2	71.38	4
04.30	Providing physical activity opportunities Local authorities and third-sector organisations with a responsibility for, or who support, public health services should: 4 Publicise these opportunities, including where they can be found and who to contact for more information (see NICE's pathways on physical activity: brief advice for adults in primary care, behaviour change: individual approaches and risk identification and interventions for individuals at high risk in NICE's pathway on preventing type 2 diabetes).	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.31	Provide training Training commissioners and providers should: 1 Commission or provide training and continuing professional development programmes for local authority staff, all health and social care professionals, relevant third-sector staff and community volunteers to help to reduce the risk factors for dementia, disability and frailty in later life. Training should include how to identify people at most risk and how to advise and support people to change behaviour (see NICE's pathway on behaviour change: individual approaches).	6	2	71.38	6
04.32	Provide training Training commissioners and providers should: 2 Train participants to provide brief advice and when and how to refer people to other services to address behaviour change.	6	2	71.38	4
04.33	Provide training Training commissioners and providers should: 3 Help participants reduce their own health risks, if necessary, by changing their own behaviour (see recommendation 10 in NICE's guideline on tobacco: harm-reduction approaches to smoking and recommendation 13 in NICE's guideline on smoking cessation in secondary care: acute, maternity and mental health services; also see NICE's pathway on physical activity: brief advice for adults in primary care).	6	2	71.38	4
04.34	Leading by example in the public sector Public sector organisations should: Set an example by ensuring their procurement, commissioning and other policies encourage and support healthy living. For example, by: - specifying the need to encourage a healthy diet in contracts for on-site cafes and shops - by restricting foods high in salt, saturated fat, artificial trans fats and free sugars and drinks high in sugar - by providing resources and support to help employees make behavioural changes (see recommendation 15).	6	2	71.38	4

Lista delle raccomandazioni utilizzate per sintesi Professionisti Salute					
Rec. ID	Original Text	Delphi HP	Grading	AGREE II SCORE (%)	Priority
04.35	<p>Providing support in the workplace all employers should:</p> <p>1 Develop policies and provide information and support in the workplace to help employees:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stop smoking (see NICE's pathways on workplace interventions to promote smoking cessation, smoking cessation in secondary care: acute, maternity and mental health services, and tobacco: harm-reduction approaches to smoking). - Be more physically active (see NICE's pathway on promoting physical activity in the workplace). - Improve their mental wellbeing (see NICE's pathway on promoting mental wellbeing at work). - Return to work after long-term sick leave (see NICE's pathway on managing long-term sickness and incapacity for work). - Eat healthily (see recommendation 10 in NICE's guideline on prevention of cardiovascular disease). - Reduce alcohol consumption (see prevention and screening for alcohol use disorders in NICE's pathway on alcohol use disorders). 	6	2	71.38	6

Bibliografia

1. World Health Organization; Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. Geneva; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>
2. APA - American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia, disability and frailty in later life – mid-life approaches to delay or prevent onset - NICE Guideline [NG16] [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng16>
4. GU Serie Generale n.9 del 13-01-2015. Piano nazionale demenze - Strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze [Internet]. 2015. Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-01-13&atto.codiceRedazionale=15A00130&elenco30giorni=false
5. Guideline Adaptation Committee. Guideline Adaptation Committee. Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia [Internet]. Sidney; 2016. Available from: <https://cdpc.sydney.edu.au/research/clinical-guidelines-for-dementia/>
6. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais J, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. [Internet]. London, England; 2021. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
7. WHO - World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
8. Task force COVID-19 del Dipartimento Malattie Infettive e Servizio di Informatica Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale: 6 ottobre 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-ottobre-2021.pdf
9. ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). IMPATTO DELL'EPIDEMIA COVID-19 SULLA MORTALITÀ TOTALE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE. ANNO 2020 E GENNAIO-APRILE 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://www.iss.it/documents/20126/0/Report_ISS_Istat_2021_10_giugno+%281%29.pdf/3df35cd3-edd5-56e1-5867-d274f5032fb5?t=1623336923282
10. ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). I.STAT - Il tuo accesso diretto alla statistica italiana [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=42869#>
11. ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). Rapporto BES 2020 - Il benessere equo e sostenibile in Italia [Internet]. 2020th ed. 2021. 240 p. Available from: https://www.istat.it/it/files//2021/03/BES_2020.pdf
12. Istituto Superiore di Sanità. Report N.° 4 - Impact of COVID-19 vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization and death in Italy (27.12.2020 - 29.08.2021) - Combined analysis of data from the National Vaccination Registry and the COVID-19 Integrated Surveillance [Internet].

2021. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/report-valutazione-impatto-vaccinazione-covid-19-6-ott-2021.pdf>
13. WHO - World Health Organization. Global Health Estimates [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/data/global-health-estimates>
14. ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica). Le Condizioni di Salute della Popolazione Anziana Italiana - Anno 2019 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.istat.it/it/files/2021/07/Report-anziani-2019.pdf>
15. Suárez-González A, Rajagopalan J, Livingston G, Alladi S. The effect of Covid-19 isolation measures on the cognition and mental health of people living with dementia: a rapid systematic review of one year of evidence. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.03.17.21253805. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/03/20/2021.03.17.21253805.abstract>
16. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia [Internet]. London; 2019. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
17. CENSIS -Centro Studi Investimenti Sociali, AIMA - Associazione Italiana Malattia di Alzheimer. L'impatto economico e sociale della malattia di Alzheimer. Rifare il punto dopo 16 anni. Sintesi dei risultati [Internet]. Roma; 2016. Available from: http://www.alzheimer-aima.it/img/iniziative/Aima-Censis-24-febbraio_Sintesi-dei-risultati.pdf
18. Istituto Superiore Sanità. Osservatorio demenze dell'Istituto Superiore della Sanità [Internet]. [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://demenze.iss.it/>
19. WHO - World Health Organization. Leading causes of death and disability - A visual summary of global and regional trends 2000-2019 [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>
20. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(5):459–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30879893>
21. WHO - World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. [Internet]. Geneva; 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>
22. WHO - World Health Organization. Dementia - Fact Sheets [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
23. Kasper S, Bancher C, Eckert A, Förstl H, Frölich L, Hort J, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 13;21(8):579–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2019.1696473>
24. WHO - World Health Organization. ICD-11. International Classification of Diseases 11th Revision [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://icd.who.int/en>
25. Petersen RC. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment [Internet]. UpToDate, Post

TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA; [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mild-cognitive-impairment-prognosis-and-treatment?search=mci&topicRef=5081&source=see_link#

26. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Ikram MK, et al. Parental family history of dementia in relation to subclinical brain disease and dementia risk. *Neurology* [Internet]. 2017 Apr 25;88(17):1642–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356461>

27. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology* [Internet]. 1996 Mar;46(3):673–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618665>

28. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med* [Internet]. 1998 Feb 19;338(8):506–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468467>

29. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* [Internet]. 1995 Apr 26;273(16):1274–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7646655>

30. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* [Internet]. 2017 Oct;32(8):523–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130306>

31. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735855>

32. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* [Internet]. 2003 Mar 19;289(11):1405–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636463>

33. Luchsinger JA, Tang M-X, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Apr;52(4):540–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066068>

34. Mehlig K, Skoog I, Guo X, Schütze M, Gustafson D, Waern M, et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2008 Mar 15;167(6):684–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222934>

35. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2017;32(1):31–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097521>

36. Chen R, Wilson K, Chen Y, Zhang D, Qin X, He M, et al. Association between environmental tobacco smoke exposure and dementia syndromes. *Occup Environ Med* [Internet]. 2013 Jan;70(1):63–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104731>

37. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Naughton F, Matthews FE. Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. *BMJ* [Internet]. 2009 Feb 12;338:b462. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213767>
38. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* [Internet]. 2005 Jan 25;64(2):277–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668425>
39. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* [Internet]. 2007 Mar 6;68(10):751–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339582>
40. Alonso A, Mosley TH, Gottesman RF, Catellier D, Sharrett AR, Coresh J. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Nov;80(11):1194–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692426>
41. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Aug;13(8):788–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030513>
42. Mayer F, Vanacore N. Demenze e attività fisica [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/demenza/demenze-attivita-fisica>
43. Mayer F, Di Pucchio A, Lacorte E, Bacigalupo I, Marzolini F, Ferrante G, et al. An Estimate of Attributable Cases of Alzheimer Disease and Vascular Dementia due to Modifiable Risk Factors: The Impact of Primary Prevention in Europe and in Italy. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* [Internet]. 2018;8(1):60–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606955>
44. SNLG - Consiglio sanitario regionale Toscana - Toscana Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale - Bavazzano Antonio. *Sindrome Demenza Diagnosi e trattamento - SNLG Regioni 15* [Internet]. 2015. Available from: <https://www.regione.toscana.it/-/sindrome-demenza-diagnosi-e-trattamento-risorsa-elettronica->
45. Tavolo per il monitoraggio del recepimento ed implementazione del Piano Nazionale Demenze. Linee di indirizzo Nazionali sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze [Internet]. 2017. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4893_listaFile_itemName_0_file.pdf
46. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* [Internet]. 2004 Sep;256(3):183–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324362>
47. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* [Internet]. 2004 Sep;256(3):240–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324367>
48. Petersen RC. Practice guideline update: Mild cognitive impairment [Internet]. 2017. Available from: <https://n.neurology.org/content/neurology/90/3/126.full.pdf>
49. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of

memory impairment in early dementia. *Neurology* [Internet]. 2000 Dec 12;55(11):1724–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113230>

50. Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin CH, et al. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2000 Mar;48(3):295–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733056>

51. AHCPR. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. *Clinical Practice Guidelines, Number 19* [Internet]. 1996. Available from: <https://catalogue.nla.gov.au/Record/4137476>

52. Larson EB. Evaluation of cognitive impairment and dementia [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed). [cited 2021 Oct 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia?search=diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

53. Francis J. Diagnosis of delirium and confusional states [Internet]. UpToDate, Post TW (Ed) . UpToDate, Waltham, MA. [cited 2021 Oct 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-delirium-and-confusional-states?search=delirium&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

54. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Hear Rhythm* [Internet]. 2012 Nov;9(11):1761-1768.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527112008399>

55. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Mar 5;158(5_Part_1):338. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>

56. Commissione Regionale Farmaco - Regione Emilia-Romagna. Criteri di applicazione della NOTA AIFA 85 e piano terapeutico [Internet]. 2009. Available from: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/piani-terapeutici-e-rmp-ptr>

57. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2011 May;7(3):263–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514250>

58. NIA - National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet [Internet]. [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>

59. Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, et al. Brain biopsy in dementia. *Brain* [Internet]. 2005 Sep;128(Pt 9):2016–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901648>

60. SIGG - Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Manuale di Competenze in Geriatria. In. Available from: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Item-7_Valutazione-delle-performance-cognitive.pdf

61. Rippe JM. Lifestyle Medicine [Internet]. 3rd ed. Rippe JM, editor. Vol. 7, American Journal of Lifestyle Medicine. Third edition. | Boca Raton : Taylor & Francis, 2019.: CRC Press; 2019. 350–351 p. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781351781008>
62. Dors Centro Regionale di Documentazione per la Promozione della Salute. Gli Stadi del Cambiamento: storia, teoria e applicazioni - Modello Trans-Teorico di DiClemente e Prochaska [Internet]. 2014. Available from: https://www.dors.it/alleg/0200/ragazzoni_quaderno.pdf
63. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2017 Jan 20;8(1):165–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.dadm.2017.05.007>
64. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* [Internet]. 2001 Jun 16;322(7300):1447–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408299>
65. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2000;21(1):49–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10794848>
66. Stewart R, Xue Q-L, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in Blood Pressure and Incident Dementia. *Hypertension* [Internet]. 2009 Aug;54(2):233–40. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744>
67. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz A V., Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, Glucose Control, and 9-Year Cognitive Decline Among Older Adults Without Dementia. *Arch Neurol* [Internet]. 2012 Sep 1;69(9). Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2012.1117>
68. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. Mid-Life Predictors of Cognitive Impairment and Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: The Fremantle Diabetes Study. *Korczyn AD, editor. J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2014 Sep 2;42(s3):S63–70. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-132654>
69. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2013 Nov;1(3):183–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858713700482>
70. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 Aug 6;137(3):149–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160362>
71. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 17;9(1):10. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0237-y>
72. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset

and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* [Internet]. 2017 Jul;61:143–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X17300554>

73. Reitz C. Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2013 Mar 18;15(3):307. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-012-0307-3>

74. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2013 Oct;13(4):817–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ggi.12044>

75. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Jul 1;33(13):1635–701. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs092>

76. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jan 4; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003160.pub3>

77. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable risk factors [Internet]. London; 2014. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf>

78. Lin FR, Yaffe K, Xia J, Xue Q-L, Harris TB, Purchase-Helzner E, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med*. 2013;173(4):293–9.

79. Zheng Y, Fan S, Liao W, Fang W, Xiao S, Liu J. Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci* [Internet]. 2017 Feb;38(2):233–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896493>

80. Cherko M, Hickson L, Bhutta M. Auditory deprivation and health in the elderly. *Maturitas* [Internet]. 2016 Jun;88:52–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512216300391>

81. WHO - World Health Organization. WHO Guidelines on Integrated Care for Older People (ICOPE) [Internet]. 2017. Available from: WHO Guidelines on Integrated Care for Older People (ICOPE)

82. WHO - World Health Organization. Healthy diet [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>

83. WHO - World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 [Internet]. Geneva; 2003. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/>

84. WHO - World Health Organization. Sugars intake for adults and children [Internet]. Geneva; 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>

85. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Aug 7;(8):CD011834. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250104>

86. FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. [Internet]. Vol. 91, FAO food and nutrition paper. Rome; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812367>
87. WHO - World Health Organization. Guidelines: Saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children [Internet]. Geneva; 2018. Available from: [https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/666752/files/Draft_WHO_SFA-TFA_guidelines_04052018_Public_Consultation\(1\).pdf](https://extranet.who.int/dataform/upload/surveys/666752/files/Draft_WHO_SFA-TFA_guidelines_04052018_Public_Consultation(1).pdf)
88. Nishida C, Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2009 May;63 Suppl 2:S1-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424215>
89. WHO - World Health Organization. REPLACE: An action package to eliminate industrially-produced trans-fatty acids. WHO/NMH/NHD/18.4 [Internet]. Geneva; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331301/WHO-NMH-NHD-18.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
90. WHO - World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children [Internet]. Geneva; 2012. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>
91. Epicentro - Il portale di epidemiologia per la sanità pubblica. Indicatori Passi: consumo di bevande alcoliche [Internet]. [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/passi/indicatori/alcol>
92. WHO - World Health Organization. mhGAP Intervention Guide - Version 2.0 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/mhgap-intervention-guide---version-2.0>
93. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* [Internet]. 1985;100(2):126–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3920711>
94. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Nov;11(11):1006–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442212701916>
95. Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia. *Int J Evid Based Healthc* [Internet]. 2010 Mar;8(1):2–17. Available from: <https://journals.lww.com/01258363-201003000-00002>
96. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychol Rehabil* [Internet]. 2004 Sep;14(4):385–401. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09602010443000074>
97. Cherry KE, Walker EJ, Brown JS, Volaufova J, LaMotte LR, Welsh DA, et al. Social Engagement and Health in Younger, Older, and Oldest-Old Adults in the Louisiana Healthy Aging Study. *J Appl Gerontol* [Internet]. 2013 Feb 6;32(1):51–75. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0733464811409034>
98. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* [Internet]. 2004 Jun;3(6):343–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442204007677>

99. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015 Jul;22:39–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956016>



Il lavoro per la realizzazione di questo prodotto è stato parzialmente finanziato con i fondi dell'Aging Project, DIMET, Dipartimento di Eccellenza dell'Università del Piemonte Orientale