

Demenze: prevenzione, riconoscimento precoce e prima ipotesi di diagnosi

Il ruolo del medico di medicina generale

Stefano Cappa^{1,2}, Nicola Allegri³, Federica Del Signore³, Alessia Rosi⁴, Stefano Govoni⁵

¹ Istituto Neurologico Fondazione IRCCS Mondino, Pavia; ² Istituto Universitario di Studi Superiori, Pavia; ³ CEFAT, Centro di Economia e Valutazione del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie; ⁴ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento;

⁵ Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze del Farmaco

Riassunto

Prevenzione e diagnosi precoce delle patologie neurodegenerative a carattere dementigeno sono oggi in primo piano sia per ridurre il rischio di esordio della patologia e ritardarne la comparsa, sia per migliorare la prognosi clinico-assistenziale del paziente e la qualità di vita dei suoi caregiver. Il medico di medicina generale ha un ruolo essenziale ai fini di una corretta prevenzione e di un tempestivo invio ai servizi dedicati alla diagnosi per una precoce presa a carico.

La prevenzione delle demenze

Il concetto di prevenzione della demenza è di origine relativamente recente ed è in netto contrasto con la visione pessimistica che tradizionalmente si associa alle malattie legate all'invecchiamento, sia nella popolazione generale che in una parte consistente degli operatori sanitari. Il fondamento di questo atteggiamento negativo, ancora prevalente, si può far risalire alla classica concezione biologica della "perdita dei neuroni" che si manifesta nell'invecchiamento normale e, in forma accelerata e aumentata, nelle malattie degenerative legate all'età. Le ovvie differenze interindividuali nel funzionamento cognitivo in età avanzata, secondo questa visione strettamente deterministica, dipendono in modo esclusivo o comunque predominante da fattori non modificabili,

come, ad esempio, il patrimonio genetico. La possibilità di prevenzione è strettamente legata allo sviluppo del concetto di plasticità cerebrale, ovvero della modificabilità strutturale e funzionale del cervello in seguito a fattori ed esperienze ambientali. Nel caso della malattia di Alzheimer il contributo di fattori potenzialmente modificabili alla comparsa di demenza ha un peso stimato del 35%¹. I fattori principali sono nove: bassi livelli di scolarità, ipertensione e obesità nelle fasi intermedie della vita, sordità, depressione in età avanzata, diabete, sedentarietà, fumo e isolamento sociale. Gli elementi che compongono la lista non sono certamente una sorpresa per un medico, ma forse sorprendente è l'entità del loro contributo: nel caso di una patologia a impatto epidemiologico così elevato, la possibilità di ridurre o comunque ritardare la comparsa delle

manifestazioni cliniche a livello di prevenzione primaria o secondaria (in soggetti anziani con iniziali deficit cognitivi) in misura così ragguardevole non è certamente trascurabile. Un concetto fondamentale è quello di riserva cognitiva². La comparsa della sindrome clinica della demenza non è che la manifestazione a livello del cervello di un processo di progressiva insufficienza d'organo. Nel caso della malattia di Alzheimer, la progressiva compromissione della funzione sinaptica e la morte neuronale conseguono alla complessa sequenza di eventi patogenetici che vedono nella comparsa di placche di beta amiloide e di grovigli neurofibrillari i principali marcatori a livello neuropatologico. Questo processo inizia molti anni prima della comparsa di manifestazioni cliniche, il cui presentarsi indica il superamento di una soglia critica di compromissione del

Conflitto di interessi

Stefano Cappa, Nicola Allegri, Federica Del Signore, Alessia Rosi e Stefano Govoni dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cappa S, Allegri N, Del Signore F, et al. Demenze: prevenzione, riconoscimento precoce e prima ipotesi di diagnosi. Il ruolo del medico di medicina generale. Rivista SIMG 2020;27(4):36-41.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

funzionamento dell'organo. Per usare una metafora, ciò che noi osserviamo a livello di funzionamento cognitivo e di comportamento è la risultante di una continua battaglia, il cui esito dipende dall'equilibrio dinamico tra processi degenerativi, stato di efficienza dell'organo e livello delle richieste da parte dell'ambiente. Un'osservazione fondamentale deriva da un classico studio post mortem³, in cui si è riscontrato che alcuni individui avevano manifestato deficit cognitivi meno gravi rispetto ad altri che presentavano un carico di alterazioni neuropatologiche del tutto comparabile. Questa osservazione è stata confermata in seguito da studi di neuroimmagine, che consentivano di valutare *in vivo* la correlazione tra la gravità dei deficit presentati e il livello di compromissione cerebrale⁴. Tali ricerche hanno consentito di indagare quali potessero essere i fattori responsabili di questa disparità di effetti: in primo luogo, è stato possibile dimostrare il ruolo del livello di istruzione come modulatore del rapporto tra patologia cerebrale e gravità dell'espressione clinica. La Figura 1 presenta un quadro riassuntivo dei fattori in gioco e del loro complesso bilanciamento⁵. Una prima fondamentale distinzione è tra resistenza e resilienza cerebrale. Il concetto di riserva cognitiva viene inquadrato nell'ambito dei meccanismi di "resilienza", ovvero di capacità di adattamento alla comparsa

e progressione della neuropatologia. Essi comprendono: la riserva cerebrale, ovvero le differenze individuali nella struttura del cervello che possono condizionare una maggiore capacità di "assorbire" il carico di patologia; la riserva cognitiva, ovvero la capacità di compensare gli effetti della patologia attraverso la riorganizzazione funzionale del cervello; e la "manutenzione cerebrale", che si riferisce alla modificazione di parametri cerebrali, sia strutturali che funzionali, indotti dall'esperienza nel corso del tempo. Accanto a questi meccanismi di compensazione, va considerata la probabile presenza di differenze individuali nella resistenza alla patologia, che determinano la sua mancata o ridotta comparsa. Dal punto di vista pratico, una distinzione fondamentale è tra i fattori di incremento di resistenza e resilienza che sono modificabili e quelli che non lo sono. A questo punto i concetti teorici sinora sviluppati si integrano con i dati provenienti dall'epidemiologia, che hanno evidenziato fattori di rischio e fattori di protezione per la malattia di Alzheimer (Fig. 2). Questi dati sono alla base degli studi di prevenzione, che devono rispondere a una domanda fondamentale per la pratica clinica, ovvero se l'intervento in soggetti a rischio, ove sia possibile, possa essere efficace. Infatti, l'osservazione che, ad esempio, l'attività fisica riduce il rischio di declino cognitivo in età avanzata

deriva da studi dove i soggetti hanno fornito informazioni sul loro "stile di vita", cioè su scelte e comportamenti che possono essere una caratteristica individuale perdurante nel tempo, spesso associata ad altri elementi di "vivere sano" e frequentemente condizionata da fattori di tipo etnico e culturale (tipico esempio è la dieta mediterranea). Il quesito clinicamente rilevante è se l'introduzione di un cambiamento, in una fase di regola avanzata della vita, possa determinare una riduzione del rischio in soggetti che sino a quel punto hanno seguito stili di vita differenti e meno "protettivi". Le evidenze a questo proposito si stanno accumulando, con risultati in larga misura incoraggianti.

- **Livello di istruzione:** come abbiamo visto, è il primo fattore che è stato associato a un incremento della riserva cognitiva. L'aspetto preventivo in questo caso si può applicare a due livelli differenti. Da un'attenzione agli aspetti educativi come indirizzo politico e sociale ci si può attendere un effetto preventivo sulla popolazione generale. Non a caso i dati recenti che dimostrano una tendenza alla diminuzione dell'incidenza di demenza nei Paesi sviluppati attribuiscono all'incremento della scolarità un possibile ruolo rilevante. A livello del singolo soggetto questo aspetto è collegato all'esito protettivo dell'attività cognitiva: è possibile che l'impegno in attività di istruzione nell'età adulta possa avere un effetto di "manutenzione cerebrale", incrementando la riserva cognitiva. Numerosi studi sono in corso per verificare questa ipotesi, in contesti come le "università della terza età" o i corsi di lingue.
- **Attività fisica, cognitiva e sociale:** le evidenze forse più solide di efficacia protettiva sono a favore di questa triade di fattori. In questo caso, oltre ai dati epidemiologici, abbiamo a disposizione anche i risultati di studi interventistici. Uno dei più solidi è lo studio FINGER, in cui 1.200 soggetti (sopra i 60 anni, con fattori di rischio vascolare) hanno seguito per due anni un programma di intervento basato, oltre che sulla dieta (vedi in seguito), su esercizio fisico, training cognitivo e attività sociali. I risultati dello studio

FIGURA 1.

Uno schema dei molteplici meccanismi che regolano il rapporto tra patologia e manifestazioni cliniche nella malattia di Alzheimer (AD).

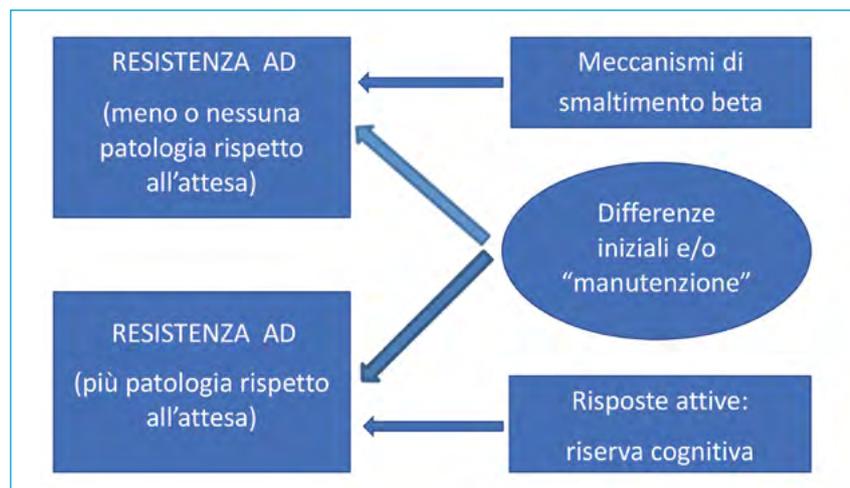


FIGURA 2.

Fattori di rischio per demenza e malattia di Alzheimer durante l'arco di vita.



hanno dimostrato effetti positivi sul funzionamento cognitivo, in particolare a carico delle funzioni esecutive ⁶.

- **Dieta:** l'intervento dietetico del progetto FINGER si basa su una dieta di tipo mediterraneo, caratterizzata dall'assunzione di elevate quantità di frutta e verdura, cereali e legumi e ridotto apporto di carne, latticini e dolci. Le evidenze per un effetto protettivo di diete con queste caratteristiche sono numerose (vedi Wu et al., 2017 per una meta-analisi) ⁷.
- **Controllo dei fattori di rischio:** il rischio di demenza è aumentato dai fattori di rischio vascolare, con evidenze consistenti per la presenza di diabete e di ipertensione e obesità nell'età mediana. L'effetto protettivo del loro controllo non sembra essere limitato alla demenza vascolare, ma si estende alla malattia di Alzheimer ⁸.
- **Depressione:** una storia clinica di depressione maggiore aumenta il rischio di decadimento cognitivo in età avanzata. La possibile efficacia preventiva di adeguati interventi terapeutici non è facile da dimostrare, data la complessa relazione patogenetica tra depressione, demenza e terapie far-

macologiche: si tratta di un importante argomento di ricerca clinica ⁹.

- **Sonno:** i disturbi del sonno associati a possibile ipossia sono frequenti in età avanzata e possono contribuire al declino cognitivo. Una diagnosi precoce costituisce un possibile intervento a carattere protettivo che non deve essere trascurato ¹⁰.
- **Ipoacusia:** anche in questo caso l'asso-

ciazione tra presbiacusia e deficit cognitivi è indicata da studi epidemiologici ¹¹ ed è plausibile che la diagnosi e l'intervento precoce possano avere effetto preventivo.

In sintesi, esistono evidenze sufficienti per suggerire che il medico fornisca una serie di consigli a tutti i pazienti che lamentano disturbi cognitivi, indipendentemente dalle decisioni sui successivi percorsi diagnostici e terapeutici (Tab. I).

TABELLA I.

Decalogo per la prevenzione del declino cognitivo.

1. Faccia esercizio fisico
2. Tenga il cervello occupato
3. Frequenti i suoi familiari e amici ed eviti l'isolamento
4. Controlli regolarmente la pressione
5. Faccia regolarmente gli esami del sangue, secondo i consigli del medico
6. Faccia attenzione alla dieta
7. Eviti il fumo e l'eccesso di alcool
8. Se è giù di morale, ne parli con il medico
9. Se non dorme bene, ne parli con il medico
10. Se non ci sente o non ci vede bene, ne parli con il medico

La diagnosi delle demenze: il ruolo del MMG

L'introduzione del progetto Cronos in Italia ha visto, a partire dal 2001, la strutturazione di centri altamente specializzati* (oggi denominati CDCD, Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze) deputati alla diagnosi e al trattamento delle demenze. Il termine demenza si riferisce a una sindrome clinica caratterizzata da un esordio insidioso che racchiude un eterogeneo gruppo di sintomi cognitivi e comportamentali lentamente ingravescenti. Tale eterogeneità sintomatologica sottolinea, da una parte, come il termine demenza indichi un folto gruppo di sottostanti processi patologici con differenti manifestazioni fenotipiche e, dall'altra, come il rilevamento di questi sintomi, che possono mimare altre patologie, possa risultare estremamente complesso. Sebbene negli ultimi 20 anni siano stati fatti importanti progressi in merito alla definizione diagnostica delle varie forme di demenza, tale percorso risulta ancora costellato da numerose difficoltà, tanto da essere definito "*diagnosis of dementia: no easy job*" da un articolo di Buntinx del 2011¹². Tali difficoltà diagnostiche appaiono confermate dal fatto che molti pazienti non riescono ancora a ottenere una diagnosi formale. Una recente ricerca¹³ ha evidenziato come negli Stati Uniti circa il 40% dei pazienti affetti da demenza non riceva una diagnosi formale e come, quando tale diagnosi occorre, i pazienti si trovino in una fase già avanzata della patologia e quindi con attività di vita quotidiana, capacità relazionali e qualità di vita già altamente compromesse¹⁴. Esiste pertanto una peculiare fragilità dei servizi dedicati alla diagnosi che, non riuscendo a intercettare un'importante fetta di pazienti, soprattutto in fase precoce, può ingenerare significative ricadute negative a livello sanitario, assistenziale ed economico.

Il ruolo del MMG

Il medico di medicina generale (MMG) assume, quindi, un ruolo di assoluta cen-

tralità nella diagnosi precoce delle demenze data la profonda conoscenza clinico-biografica del suo assistito e la sua distribuzione capillare sul territorio. Essendo il MMG la maggior parte delle volte il primo punto di contatto della persona potenzialmente affetta da demenza, il suo ruolo, prima di un possibile invio ai CDCD, è quello di escludere potenziali cause reversibili di deficit cognitivo come, per esempio, depressione, disturbi d'ansia, deficienza da vitamina B12, disturbi metabolici e della tiroide e forme tumorali (tramite TAC-cerebrale senza contrasto). Come accennato sopra, questo processo appare però inficiato dalla natura insidiosa del processo neurodegenerativo, dalle sue molteplici forme e dalla scarsa consapevolezza che il paziente a volte può avere circa i suoi disturbi (è importante un'attenta valutazione anche del caregiver del paziente). I maggiori trigger per il sospetto di demenza sono per lo più segni e sintomi sottili di natura cognitivo-comportamentale, piccole alterazioni nella vita quotidiana che vanno a innestarsi violentemente o meno nella vita dell'assistito. Esempi, non esaustivi, possono essere episodi di disorientamento spaziale in luoghi conosciuti, assidue dimenticanze in persone che non hanno mai avuto problemi di memoria o alterazioni dell'umore in pazienti senza storia di pregresse diagnosi psichiatriche. Particolare attenzione dovrà essere posta, come abbiamo visto nella sezione precedente, a persone con patologie che aumentano il rischio di sviluppare demenza o a eventi intercorrenti che possono innescare una rapida caduta cognitiva. Ne sono da esempio ospedalizzazioni traumatiche e/o operazioni chirurgiche in grado di indebolire una riserva cognitiva che, prima dell'evento "traumatico", compensava piuttosto bene le alterazioni non ancora evidenti.

Le manifestazioni precoci delle demenze

Sebbene, come accennato in precedenza, la demenza di Alzheimer sia la forma più prevalente, dove il deficit mnesico anterograde è un marker fondamentale per la diagnosi, esistono altre precoci manifestazioni sintomatologiche a cui porre attenzione, sia come manifestazioni atipiche di malattia di Alzheimer sia come espressioni di altre

forme neurodegenerative (Tab. II; per una revisione dettagliata delle varie manifestazioni sintomatologiche delle demenze si rimanda a Sorbi et al., 2012)¹⁵. Entrando nello specifico, la malattia di Alzheimer, nelle sue forme atipiche, si può palesare tramite sottili disturbi del linguaggio (difficoltà nel recupero di singole parole nel linguaggio spontaneo e/o difficoltà nella ripetizione di frasi lunghe e complesse, in assenza di disturbi articolatori), attraverso disturbi a carattere visuo-percettivo (ad esempio, atassia ottica, agnosia e/o prosopagnosia) o attraverso disturbi esecutivo-frontali (disinibizione, difficoltà di *problem solving* e pianificazione), in assenza di marcate difficoltà mnesiche. Appare interessante notare come le forme atipiche alzheimeriane, date le loro peculiari caratteristiche extramnesiche poco conosciute, e avendo spesso un esordio precoce, prima dei 65 anni, siano quelle che risentono maggiormente di errori e ritardi diagnostici^{16,17}. A complicare il quadro, come accade per esempio nella forma atipica di malattia di Alzheimer, conosciuta come atrofia corticale posteriore, è la possibile co-presenza di disturbi sensoriali che "schermano" il deficit cognitivo¹⁸ e il *mismatching* tra quanto riferisce il paziente e il deficit cognitivo¹⁹.

Rilevare precocemente un deficit cognitivo significa iniziare un percorso diagnostico prima che possa essere posta diagnosi di demenza, quando il deficit cognitivo e il suo riverbero sulle attività di vita quotidiana non sono così marcati da porre diagnosi di demenza (declino cognitivo lieve - *Mild Cognitive Impairment*, MCI). Come vedremo nella parte finale dell'articolo, una diagnosi tempestiva, sebbene non esista a tutt'oggi un farmaco *disease-modifying*, può apportare numerosi benefici a livello della qualità di vita del paziente e del suo caregiver.

Altro dato importante nella rilevazione di precoci forme neurodegenerative sono i disturbi della sfera emotivo-comportamentale. Sebbene sia ben risaputo come alcune forme neurodegenerative inizino con tali disturbi (allucinazioni visive ben strutturate nella demenza da corpi di Lewy; apatia e disinibizione nella forma comportamentale della demenza fronto-temporale), una recente area di ricerca ha sottolineato che lievi

* Per la ricerca del centro territoriale più vicino consultare la mappa online dei servizi dell'Osservatorio Demenze dell'Istituto Superiore della Sanità: <https://demenze.iss.it/mappaservizi>

TABELLA II.

Sintomi e correlati di neuroimaging delle principali forme neurodegenerative.

Forma neurodegenerativa	Sintomi principali	Neuroimaging
Alzheimer atipico: variante linguistica (afasia progressiva primaria logopenica)	<ul style="list-style-type: none"> Deficit nel recupero di singole parole nel linguaggio spontaneo Deficit di ripetizione di frasi Errori fonologici Buona articolazione e comprensione di parole 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia fronto-parietale sx PET-FDG: ipometabolismo frontoparietale sx
Alzheimer atipico: variante visiva: atrofia corticale posteriore	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome di Balint Sindrome di Gerstmann Agnosia Prosopagnosia 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia parieto-occipitale PET-FDG: ipometabolismo parieto-occipitale
Alzheimer atipico: variante esecutivo frontale	<ul style="list-style-type: none"> Deficit esecutivo-frontale Deficit mnesico 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia frontale e temporo-mediale PET-FDG: ipometabolismo frontale bilaterale
Demenza fronto-temporale: afasia progressiva primaria, variante non fluente agrammatica	<ul style="list-style-type: none"> Agrammatismo Difficoltà di produzione linguistica con distorsioni del suono (aprassia del linguaggio) Deficit nella comprensione di frasi sintatticamente complesse Risparmio della comprensione di singole parole 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia fronto-insulare sx PET-FDG: ipometabolismo fronto-insulare sx
Demenza fronto-temporale: afasia progressiva primaria, variante semantica	<ul style="list-style-type: none"> Deficit di denominazione e di comprensione di singole parole Deficit nel riconoscimento di oggetti 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia temporale anteriore PET-FDG: ipometabolismo lobo temporale anteriore
Demenza fronto-temporale: variante comportamentale	<ul style="list-style-type: none"> Disturbi del comportamento (disinibizione, apatia, stereotipie, iperoralità) Deficit attentivo-esecutivi 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia del lobo frontale e temporale PET-FDG: ipometabolismo fronto temporale
Demenza vascolare	<ul style="list-style-type: none"> Disturbi dell'andatura, instabilità e cadute frequenti Modificazioni della personalità e dell'umore con abulia, depressione, incontinenza emotiva Alterazioni di natura sottocorticale quali ritardo psicomotorio, anormalità delle funzioni esecutive 	<ul style="list-style-type: none"> RM: evidenza di malattia cerebrovascolare
Demenza a corpi di Lewy	<ul style="list-style-type: none"> Deficit attentivi, esecutivi, visuo-spaziali Fluttuazioni cognitive Allucinazioni Parkinsonismo 	<ul style="list-style-type: none"> RM: atrofia generalizzata
Idrocefalo normoteso	<ul style="list-style-type: none"> Difficoltà di deambulazione Difficoltà cognitive Incontinenza urinaria 	<ul style="list-style-type: none"> RM: allargamento dei corni temporali

alterazioni sub-sindromiche dell'umore e dell'ansia (*Mild Behavioral Impairment*, MBI) possono essere considerate sintomi ancora più precoci dei classici disturbi mnesici dei pazienti con Alzheimer o di marker di *neuroimaging*. L'accumularsi di tali evidenze ha portato a una modifica sostanziale del ruolo dei disturbi neuropsichiatrici nella diagnosi precoce di Alzheimer, passando da una considerazione di epifenomeni di importanza secondaria a sintomi necessari per la diagnosi di malattia. In ultimo, sebbene la let-

teratura scientifica abbia sconsigliato screening di massa, l'utilizzo di test di screening (ad esempio MMSE) come *case-finding* può migliorare l'accuratezza diagnostica. Oltre al MMSE, un test appositamente designato all'uso in Medicina Generale è il GPCOG, che oltre a una valutazione cognitiva del paziente fornisce utili informazioni del caregiver di riferimento ²⁰.

Per concludere, come sottolineato dal report dell'*Alzheimer Disease International* del 2011 ²¹, una diagnosi precoce può por-

tere a indubbi vantaggi a livello di qualità di vita del paziente e del caregiver tra cui:

- ottimizzazione della gestione medica:** sintomi simili alla demenza o declino lieve possono essere dovuti a cause reversibili che se individuate precocemente possono regredire o stabilizzarsi. Inoltre, la presenza di un deficit cognitivo può alertare un medico a evitare farmaci con effetti anticolinergici e sedativi;
- accesso ai servizi e miglioramento dell'outcome clinico:** invio precoce

ai servizi specialistici per una diagnosi differenziale per avviare un trattamento farmacologico (anche nuovi trial clinici) e non farmacologico. Vi è un largo consenso che una precoce identificazione possa portare a un appropriato intervento terapeutico atto a ridurre/stabilizzare il deficit cognitivo del paziente, migliorando la sua qualità di vita e quella del caregiver;

3. **riduzioni dei rischi:** il non rilevamento di un possibile decadimento cognitivo pone il paziente maggiormente a rischio di delirium, incidenti automobilistici, trattamenti farmacologici inappropriati e difficoltà finanziarie (ad esempio nomina dell'amministratore di sostegno);
4. **massimizzare l'autonomia decisionale e pianificazione del futuro:** posta la diagnosi il paziente può decidere in anticipo una pianificazione anticipata del suo trattamento e dell'assistenza (*Advanced Care Planning* e amministratore di sostegno).

Bibliografia

- 1 Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention and care. *Lancet* 2017;390:2673-734.
- 2 Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2018;S1552-5260(18)33491-5.
- 3 Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
- 4 Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1728-33.
- 5 Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology* 2018;90:695-703.
- 6 Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-63.
- 7 Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2017;7:1-9.
- 8 Takeda S, Rakugi H, Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res* 2019;1-6.
- 9 Dafsari FS, Jessen F. Depression - an under-recognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry* 2020;10:1-13.
- 10 Spira AP, Gottesman RF. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? *Int Psychogeriatr* 2017;29:529-31.
- 11 Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment - a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neuro* 2015;11:166.
- 12 Buntinx F, De Lepeleire J, Paquay L, et al. Diagnosing dementia: no easy job. *BMC Fam Pract* 2011;12:60.
- 13 Amjad H, Roth DL, Sheehan OC, et al. Underdiagnosis of dementia: an observational study of patterns in diagnosis and awareness in US older adults. *J Gen Intern Med* 2018;33:1131-8.
- 14 Brooker D, Fontaine JL, Evans S, et al. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer's cooperative valuation in Europe recommendations *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:682-93.
- 15 Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012;19:1159-79.
- 16 Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, et al. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis* 2010;19:1401-8.
- 17 Balasa M, Gelpi E, Antonel A, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1720-5.
- 18 Han DY, Shandera-Ochsner AL, Bell BD, et al. Diagnosis of posterior cortical atrophy delayed by coexisting fuchs' endothelial corneal dystrophy. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®* 2014;29:138-41.
- 19 Guerrier L, Cransac C, Saint-Aubert L, et al. Posterior cortical atrophy: does complaint match the impairment? A neuropsychological and FDG-PET Study. *Front Neurol* 2019;10:1010.
- 20 Pirani A, Brodaty H, Martini E, et al. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): a contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *Int Psychogeriatr* 2010;22:82-90.
- 21 Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: the benefits of early diagnosis and intervention. London, England: Alzheimer's Disease International 2011.