



NICOLETTA BERARDI

Invecchiamento: l'Europa e l'*ageing society*

L'invecchiamento è una condizione fisiologica caratterizzata da numerosi cambiamenti nelle funzioni sensoriali, motorie e cognitive, che interessa una crescente fetta della popolazione. Infatti, la frazione di anziani sta aumentando in tutte le nazioni, in particolare in quelle altamente sviluppate. L'Europa non fa eccezione: nel 2015 il rapporto *World population prospects* del Dipartimento Affari economici e sociali delle Nazioni Unite (United Nations 2015) stimava che in Europa sei Paesi, tra cui l'Italia, avessero un numero di anziani (a partire dai 65 anni) maggiore del 20% rispetto al totale della popolazione, mentre gli altri Paesi europei erano tutti sopra il 15%, con l'eccezione del-

l'Irlanda e dell'Islanda (fig. 1); per contro, in Asia solo il Giappone aveva una frazione di anziani maggiore del 20%; in Africa, Oceania e Americhe nessuno. Lo stesso documento riportava:

Si stima un significativo invecchiamento della popolazione nelle prossime decadi per la maggior parte delle regioni nel mondo, a cominciare dall'Europa, dove si stima che il 34% della popolazione avrà più di 60 anni nel 2050» (p. 8).

Il rapporto *World population prospects* (United Nations 2017) stima che l'Europa abbia già la più alta percentuale di anziani nel mondo (oltre il 25%) e che

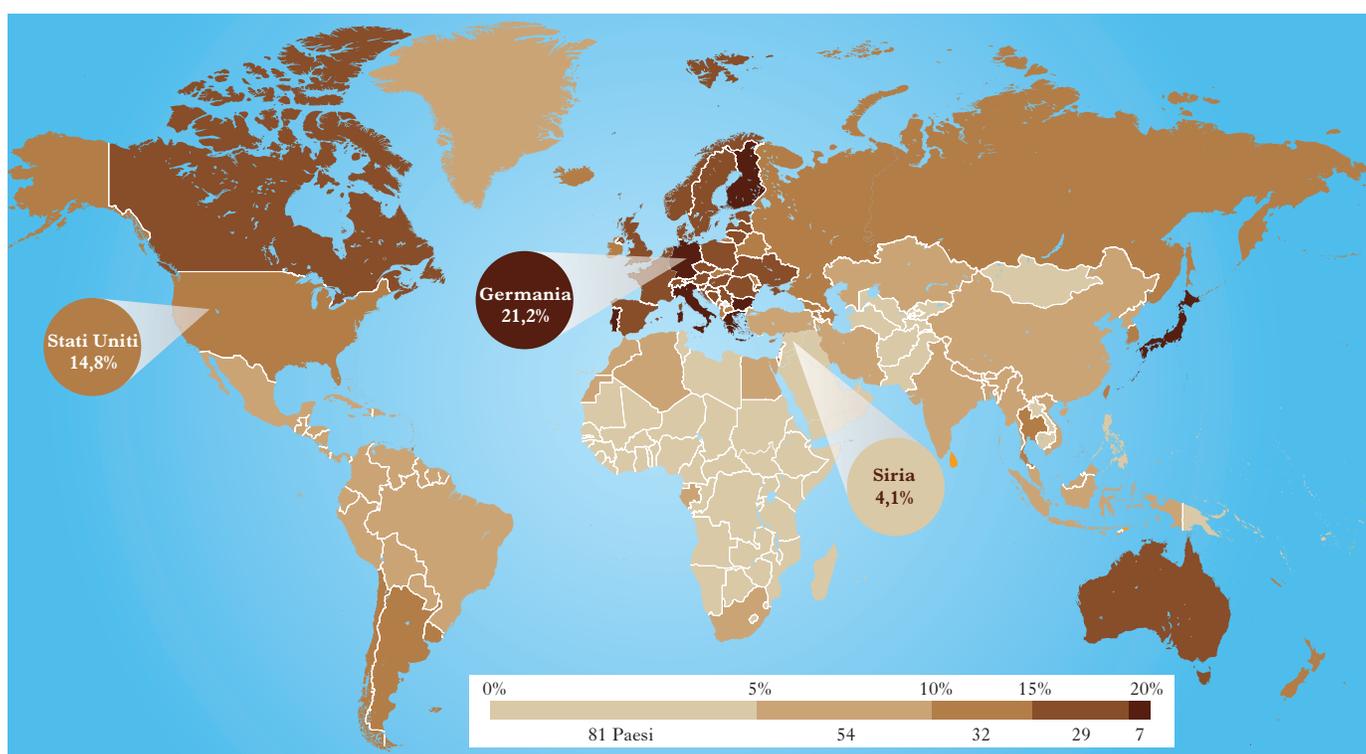


Fig. 1 – Percentuale di individui con più di 65 anni (Paesi con almeno 90.000 abitanti) nel mondo nel 2015. Per Groenlandia e Taiwan i dati sono del 2010.

Fonte: United Nations 2015



NICOLETTA BERARDI

le proiezioni al 2050 e al 2100 siano rispettivamente del 35% e del 36%.

In particolare, otto nazioni europee, fra cui la Germania e l'Italia, sono collocate fra i primi dieci Paesi OCSE con la maggior frazione di popolazione di ultrottantenni prevista nel 2050: Germania in seconda posizione, preceduta dal Giappone, Italia in quarta posizione, dopo la Corea (OECD, Labour force and demographic database 2010; Colombo, Llena-Nozal, Mercier, Tjadens 2011). Possiamo quindi senz'altro parlare di un'*ageing society* o, come spesso si dice, di una *silver society* in Europa. L'invecchiamento della popolazione rappresenta un'opportunità per la società, ma anche un problema. L'opportunità viene dall'enorme riserva di capitale umano e di esperienza costituita dai cittadini più anziani. Il problema emerge dalle fragilità associate con l'invecchiamento, in particolare dall'elevato rischio di declino cognitivo e di demenza, il cui costo in termini economici e affettivi è molto alto, sia per le famiglie sia per la società. Tra le fragilità legate all'invecchiamento, quella cognitiva e l'aumento del rischio di demenza sono considerati la più grande minaccia a un invecchiamento di successo. Le demenze rappresentano una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale e sono un problema sempre più rilevante in termini di sanità pubblica.

Le proiezioni al 2050 sul numero di persone con demenza nel mondo sono estremamente preoccupanti: il *World Alzheimer report* (ADI 2016) ha stimato che il numero globale di persone con demenza passerà dai 46,8 milioni del 2015 a 131,5 milioni nel 2050, a meno che non vengano introdotti mezzi efficaci per ridurre l'incidenza di questa malattia (Mangialasche, Kivipelto, Solomon, Fratiglioni 2012).

I costi globali legati a una così elevata presenza di persone con demenza nel mondo sono stati stimati a circa 818 miliardi di dollari nel 2015, con un aumento del 35% rispetto al 2010. Se nulla cambia, la soglia dei mille miliardi di dollari dovrebbe essere superata nel 2018 (Wimo, Guerchet, Ali et al. 2017).

Che cosa è possibile fare per intervenire su questa cupa prospettiva? Il primo passo è comprendere meglio i fattori di rischio e di resilienza nei confronti di un invecchiamento cognitivo patologico e trarne indicazioni per interventi volti a favorire un invecchiamento sano e a ridurre l'incidenza della demenza.

Esiste una notevole variabilità nel grado di declino cognitivo associato con l'invecchiamento fisiologico, ed è evidente che alcuni individui mantengono sorprendenti capacità intellettive ben oltre i novant'anni, basti pensare alla neurologa italiana Rita Levi-Montalcini. Mentre alcuni fattori associati a un invecchiamento di successo sembrano legati al patrimonio genetico o ad aspetti dell'esperienza infantile o giovanile, come la scolarità, altri sono legati allo stile di vita, e includono la nutrizione, il non fumare, il praticare attività fisica, l'essere coinvolti in attività cognitivamente stimolanti. Molti di questi fattori sono modificabili e

I principali fattori modificabili di rischio per la malattia di Alzheimer *

Diabete mellito
Ipertensione (iniziata dai 40-50 anni)
Obesità (iniziata dai 40-50 anni)
Inattività fisica
Depressione
Fumo
Bassa scolarità

* Nell'anziano possono essere modificati, con interventi di prevenzione, tutti i fattori elencati, tranne la bassa scolarità.

Fonte: Norton, Matthews, Barnes et al. 2014

potrebbero quindi diventare il bersaglio di interventi volti a promuovere un invecchiamento sano. Secondo uno studio del 2014, infatti, un terzo dei casi di malattia di Alzheimer nel mondo sarebbe attribuibile a sette fattori modificabili (v. tabella), su alcuni dei quali si potrebbe intervenire anche in tarda età (Norton, Matthews, Barnes et al. 2014).

In questo contributo sono riassunte le evidenze scientifiche, provenienti da studi sull'uomo e sull'animale, che hanno mostrato come specifici fattori dello stile di vita possano essere protettivi nei confronti del declino cognitivo nell'anziano e nei confronti delle demenze neurodegenerative legate all'età, e che hanno definito i possibili meccanismi d'azione di tali fattori. Sarà inoltre evidenziato quanto i programmi dell'Unione Europea e gli studi europei abbiano contribuito all'avanzamento delle conoscenze in questo campo. Vedremo che alla base degli effetti dello stile di vita sull'invecchiamento cognitivo ci sono la plasticità neurale e l'azione di molteplici fattori molecolari che traducono l'attività fisica e cognitiva in cambiamenti adattivi e protettivi a livello cerebrale, consentendo alle persone anziane di fronteggiare meglio i cambiamenti cognitivi legati all'età.

La traduzione di queste evidenze scientifiche in buone pratiche di politica della salute pubblica richiederà cooperazione sia in progetti di singoli Paesi sia in progetti finanziati e coordinati a livello europeo, così da implementare azioni efficaci volte a promuovere e sostenere il cambiamento nello stile di vita delle persone anziane, in modo che la loro presenza sia sempre più un'opportunità e sempre meno un problema.

Invecchiamento cognitivo e plasticità neurale

Plasticità neurale

La plasticità neurale è la capacità dei neuroni e dei circuiti neurali di cambiare, strutturalmente e funzionalmente, in risposta all'esperienza. Questa proprietà è fondamentale per la flessibilità del nostro comportamento, per apprendere nuove informazioni e

nuove abilità, per ricordare il passato e per il recupero da danni cerebrali. La forma principale di plasticità neurale è quella sinaptica, ovvero la plasticità di quelle strutture specializzate volte a consentire la comunicazione fra neuroni dette *sinapsi*. Essa coinvolge il cambiamento nell'efficacia di contatti sinaptici già esistenti, la formazione di nuovi contatti sinaptici o l'eliminazione di altri. La plasticità neurale comprende inoltre la produzione di nuovi neuroni nell'ippocampo, una struttura cerebrale cruciale per quella forma di memoria, detta *memoria dichiarativa*, che ci consente di ricordare, per es., cosa è successo ieri a pranzo o dove abbiamo lasciato le chiavi di casa (Sale, Berardi, Maffei 2014; per una rassegna bibliografica, Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~), la neurogenesi ippocampale è presente nel giro dentato dell'ippocampo di tutti i mammiferi, uomo incluso, come mostrato da un importante studio svedese (Spalding, Bergmann, Alkass et al. 2013).

Quando abbiamo imparato ad andare in bicicletta, o abbiamo imparato a memoria un canto della *Divina commedia*, in specifiche aree del nostro cervello è cambiato qualcosa, ed è il permanere di questo cambiamento che ci consente di sapere ancora pedalare allegramente o di potere declamare il canto del conte Ugolino anche se da anni non l'abbiamo più fatto. Durante l'apprendimento, l'esperienza cambia l'efficacia sinaptica nei circuiti del sistema di memoria specifico per quel tipo di apprendimento e memoria, per es., nell'ippocampo quando formiamo la mappa di un percorso spaziale, nella corteccia visiva quando impariamo a discriminare finemente i colori, nel cervelletto quando impariamo a stare in equilibrio sui pattini.

I meccanismi e i fattori alla base della capacità dell'esperienza di cambiare il cervello sono gli stessi in aree cerebrali diverse: i cambiamenti cerebrali, i fenomeni di plasticità che ci consentono di imparare a sciare o di imparare a memoria una poesia sono gli stessi, solo avvengono in aree cerebrali diverse. Alterazioni nei meccanismi di plasticità sinaptica danneggiano quindi i processi di apprendimento e memoria.

Anche la neurogenesi ippocampale è importante per specifici aspetti della memoria dichiarativa, in particolare per la capacità di contestualizzare, nel tempo e nello spazio, le memorie, evitando di confondere eventi accaduti in luoghi o tempi simili, una capacità chiamata *pattern separation*.

Invecchiamento cognitivo

Il declino cognitivo con l'età è molto maggiore per alcuni tipi di memoria che per altri: gli aspetti più colpiti sono la memoria dichiarativa, in particolare quella spaziale ed episodica, che coinvolge l'ippocampo e altre strutture del lobo temporale mediale, e la velocità di elaborazione, la flessibilità e la memoria di lavoro, che fanno affidamento sulla corteccia prefrontale (Park, Reuter-Lorenz 2009). Molti lavori scientifici hanno studiato le alterazioni nel lobo temporale mediale e

nella corteccia prefrontale presenti nell'invecchiamento normale e hanno discusso come queste alterazioni possano contribuire ai danni cognitivi selettivi che si osservano nell'anziano. Molti di questi studi mostrano che tali alterazioni non possono essere giustificate da una generalizzata perdita di neuroni. Con l'eccezione di alcune strutture sottocorticali e di un'area prefrontale, una significativa riduzione del numero di cellule nervose cerebrali non è tipica dell'invecchiamento sano; piuttosto, si osservano cambiamenti nella funzione, densità e plasticità sinaptica (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

Invecchiamento e plasticità neurale

Con l'invecchiamento, studi in modelli animali mostrano che la plasticità neurale diminuisce, e questo è evidente sia nella plasticità sinaptica sia nella neurogenesi ippocampale. Per la prima si osservano soprattutto riduzioni della durata nel tempo del cambiamento di efficacia sinaptica, in ottima correlazione con la ridotta capacità di mantenere in memoria un evento o un percorso spaziale; per la seconda, è stato mostrato che l'invecchiamento riduce la neurogenesi in tutte le specie. In particolare, nell'uomo è stata stimata una riduzione della neurogenesi di circa il 4% tra anziano e giovane (Spalding, Bergmann, Alkass et al. 2013). La ridotta neurogenesi potrebbe contribuire all'atrofia dell'ippocampo e a deficit nella capacità di *pattern separation* con l'invecchiamento (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

In parallelo alla diminuzione della plasticità neurale, ci sono numerosi esempi di quella che possiamo chiamare *plasticità compensativa* durante l'invecchiamento. Essa si manifesta con l'attivazione di un maggior numero di aree cerebrali durante l'esecuzione di un compito cognitivo in soggetti anziani rispetto a quanto accade in soggetti giovani. Questa attivazione cerebrale più estesa correla con una migliore prestazione negli anziani (Park, Reuter-Lorenz 2009).

Il cervello anziano può dunque mantenere un buon livello di prestazioni attraverso la pur ridotta plasticità neurale; tuttavia, non tutti i soggetti anziani hanno la capacità di attivare la plasticità compensativa. Sembra probabile che tale capacità sia promossa dall'attività neuronale; potrebbe quindi essere possibile aumentare la plasticità neuronale nel cervello anziano, sia quella alla base di apprendimento e memoria sia quella alla base dell'attivazione compensativa, rimanendo attivi, quindi attraverso fattori dello stile di vita (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

L'Europa e la società che invecchia

L'Europa si è mossa velocemente e prima di altri nel campo degli studi e degli interventi per un invecchiamento sano e contro la demenza. Dopo le sollecitazioni

NICOLETTA BERARDI

dell'Organizzazione mondiale della sanità del 2008, la Comunità europea ha lanciato numerosi progetti collaborativi (Joint programming initiatives, JPIs), fra cui il Joint programme neurodegenerative disease research (JPND), presentato già nel 2009, il More years, better lives (MYBL), l' Ambient assisted living (AAL) e l' Healthy diet for healthy life (HDHL), nei quali l'Italia gioca un ruolo molto importante.

I programmi JPI sono un'iniziativa europea che si propone di affrontare le grandi sfide alla società attraverso il coordinamento dei programmi di ricerca nazionali nell'Unione Europea, in modo da aumentare l'impatto e l'efficacia degli sforzi della ricerca nel campo e da ridurre la frammentazione e la duplicazione degli studi finanziati a livello nazionale.

Il JPND è un'iniziativa su larga scala che coinvolge 23 Paesi europei, con lo scopo di aumentare la capacità di ricerca nel settore delle malattie neurodegenerative e migliorare i risultati della prevenzione, della diagnosi, del trattamento e della presa in carico dell'anziano con demenza in Europa. Nel 2012 il JPND ha lanciato un'agenda strategica di ricerca che individua cinque priorità tematiche: origini delle malattie neurodegenerative; meccanismi e modelli delle malattie; definizione delle malattie e criteri di diagnosi; sviluppo di terapie, di strategie preventive e di intervento; attenzione alla salute e al sociale. Va anche detto che il JPND è l'azione di più lunga durata nel mondo contro la demenza.

Il JPI More years better lives cerca di potenziare il coordinamento e la collaborazione tra programmi di ricerca europei e nazionali in relazione all'*ageing society*. L'agenda strategica di ricerca del progetto prevede quattro principali domini: qualità della vita, salute e benessere; produzione economica e sociale; *governance* e istituzioni; welfare sostenibile.

Il JPI Healthy diet for healthy life fornisce una mappa per la ricerca nei campi di cibo, nutrizione, salute e attività fisica. L'agenda strategica di ricerca di questo progetto prevede le seguenti tre priorità: dieta e attività fisica, mirante a migliorare la salute pubblica attraverso interventi volti a motivare la popolazione ad adottare e mantenere comportamenti alimentari e di attività fisica sani; dieta e produzione alimentare, mirante a sviluppare una produzione e un consumo di cibi sani, di alta qualità, sicuri e sostenibili; dieta e malattie croniche, mirante a prevenire malattie croniche collegate alla nutrizione e a migliorare la qualità della vita.

Il JPI Ambient assisted living ha come obiettivi principali quelli di promuovere l'emergere di prodotti, servizi e sistemi innovativi, basati su tecnologie dell'informazione e della comunicazione, che consentano di invecchiare bene a casa, nella comunità, al lavoro, aumentando la qualità della vita, l'autonomia, la partecipazione alla vita sociale e l'utilizzazione delle persone anziane, contribuendo così ad accrescere sia i fattori di protezione sociale sia il contributo che le persone

anziane danno alla società; fornire una piattaforma europea coerente per sviluppare approcci comuni compatibili con le diverse preferenze sociali e aspetti legislativi a livello nazionale o regionale in Europa.

Una particolare menzione va allo svedese Kungsholmen project, iniziato nel 1987, un vero studio pionieristico nel campo. Lo scopo di questo progetto, durato dal 1987 al 2000, è stato quello di raccogliere informazioni sull'invecchiamento e sulle demenze e sulle conseguenze sociali della demenza. I partecipanti sono stati 2368 persone di 74 anni e oltre, residenti nel distretto Kungsholmen di Stoccolma, esaminati periodicamente per il loro stato cognitivo e clinico generale. Molti risultati epidemiologici che saranno discussi in seguito vengono da questo progetto, fra cui un lavoro che per primo ha mostrato evidenze di effetti additivi dei fattori protettivi contro la demenza (Paillard-Borg, Fratiglioni, Xu et al. 2012). Il Kungsholmen project è stato il precursore di progetti analoghi in Europa e nel resto del mondo. In Svezia è ora in corso lo SNAC-K project. Questo studio è parte dello Swedish national study on aging and care (SNAC) e riguarda anch'esso soggetti anziani provenienti dal distretto di Kungsholmen. SNAC-K si propone di migliorare la loro salute e la loro presa in carico e di identificare strategie che possano prevenire i loro problemi di salute. I partecipanti sono persone di 60 o più anni, i quali, ogni sei anni fino a 81 anni e in seguito ogni tre anni, per una mezza giornata sono sottoposti a esami clinici, test di memoria e colloqui sul loro stile di vita.

I risultati di questi e altri progetti europei, tra cui SHARE (*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*), un'indagine interdisciplinare e longitudinale sulle condizioni economiche e sociali, la salute e il benessere dei soggetti con più di 50 anni, gli studi italiani ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e InChianti (*Invecchiare in Chianti*) o il recente studio finlandese FINGER (*FINnish GERiatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability*), di cui parleremo più in esteso nelle prossime sezioni, sono molto rilevanti, in particolare per la messa a punto di possibili biomarcatori per l'evoluzione della patologia cerebrale in correlazione con il declino cognitivo, per la qualità della vita dell'anziano e per l'identificazione di fattori protettivi contro il declino cognitivo.

L'Europa, a livello di singoli Paesi o come frutto di progetti collaborativi, ha inoltre curato la pubblicazione di documenti di sintesi sulla società che invecchia, proponendo una grande varietà di azioni, dalla revisione dei criteri diagnostici per la malattia di Alzheimer (presente nell'agenda strategica del JPND) alla proposta di progetti locali in linea con le linee guida del summit G8 sulla demenza (dicembre 2013), anticipatrici della conferenza organizzata dalla WHO (*World Health Organization*) per un'azione globale contro la demenza (2015).

In particolare, il 19 novembre 2014, presso l'Accademia nazionale dei Lincei, è stato presentato il documento di sintesi italiano *Moving forward for an ageing society: bridging the distances*. Il documento, coordinato dal ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca ed elaborato di concerto con una parte significativa della comunità scientifica italiana, rappresenta un importante contributo alla discussione internazionale e nazionale sul tema dell'*ageing society*. In questo documento l'Italia propone un nuovo approccio integrato per cercare di trasformare la presenza degli anziani nella società da un problema a un'opportunità.

Andiamo ora a esaminare le conoscenze sui fattori protettivi contro un invecchiamento cognitivo patologico legati allo stile di vita, cui la ricerca europea ha dato un contributo determinante.

Effetti dello stile di vita

In base a studi epidemiologici sull'uomo sono stati identificati fattori di rischio e fattori che proteggono da un forte declino cognitivo e dallo sviluppo di demenza con l'età, tra cui fattori genetici, quali la presenza dell'allele $\epsilon 4$ per l'apolipoproteina E (APOE4), e fattori influenzati dall'ambiente e dallo stile di vita, quali: scolarità, dieta, diabete mellito, ipertensione, obesità, praticare attività cognitivamente e socialmente stimolanti e svolgere attività fisica (Fratiglioni, Paillard-Borg, Winblad 2004; Norton, Matthews, Barnes et al. 2014).

Tra i fattori di rischio, quelli genetici non possono a tutt'oggi essere modificati. I fattori ambientali sono invece modificabili e, come sottolineato in precedenza, possono essere bersaglio di interventi sia preventivi sia di recupero nei confronti del declino cognitivo con l'età (tabella).

Di questi fattori modificabili legati all'ambiente e allo stile di vita, alcuni sono legati all'ambiente precoce, come la scolarità. Come discusso in un lavoro del 2014 (Norton, Matthews, Barnes et al. 2014), l'incidenza della malattia di Alzheimer potrebbe essere ridotta migliorando l'accesso all'istruzione; tuttavia, poiché un intervento volto ad aumentare in media gli anni di istruzione richiede una popolazione in età scolare, i risultati saranno evidenti quando questa popolazione diventerà anziana, mentre non ci saranno effetti sulle persone già anziane e a rischio di demenza. D'altro canto, intervenire sui fattori modificabili anche nell'adulto o in età anziana potrebbe dare effetti benefici nella riduzione dell'incidenza della demenza in coloro che sono adesso a rischio di declino cognitivo patologico e di demenza o lo saranno per il 2050.

Nutrizione e declino cognitivo nell'anziano

Numerose evidenze epidemiologiche sostengono una relazione fra dieta, declino cognitivo e rischio di

demenza nell'anziano. Adottare uno stile alimentare sano potrebbe ritardare l'esordio della demenza sia per l'effetto di miglioramento della funzione cardiovascolare sia per la riduzione dell'obesità, entrambi fattori di rischio per un declino cognitivo patologico e per la demenza.

Tuttavia, gli effetti di una dieta sana non sono semplicemente legati alla quantità di cibo ingerito, ma anche alle capacità di specifici componenti della dieta. Alcuni elementi nutritivi e stili dietetici sembrano essere in relazione con lo sviluppo di declino cognitivo forte e di demenza. In particolare, studi europei hanno mostrato l'importanza della tradizionale dieta mediterranea, caratterizzata da un elevato consumo di frutta, verdura e pesce, con l'olio di oliva come fonte principale di grassi, nel ridurre l'incidenza della demenza (Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

Particolarmente importante in questo campo lo studio spagnolo PREDIMED (*PREvención con DIeta MEDiterránea*), un intervento di prevenzione primaria: i numerosi risultati di questo studio mostrano che il consumo di specifici cibi è correlato con una migliore funzione cognitiva in soggetti (età 55-80 anni) senza danni cognitivi e ad alto rischio cardiovascolare (Martínez-Lapiscina, Clavero, Toledo et al. 2013).

Attività cognitiva, attività fisica e declino cognitivo nell'anziano

A parità di danno cerebrale si osservano soggetti con danno cognitivo molto differente. Per spiegare la discrepanza fra l'entità del danno cerebrale e l'entità delle manifestazioni cliniche è stato proposto il concetto di riserva cognitiva (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~). Una ipotesi prevede che soggetti con maggior riserva cognitiva possono tollerare un danno cerebrale maggiore prima di mostrare un danno cognitivo significativo. Tra i fattori che contribuiscono alla riserva cognitiva, i primi a essere identificati sono stati la scolarità e la tipologia di lavoro svolto, entrambi implicanti attività cognitive stimolanti durante la fase giovanile e adulta della vita.

Successivamente, è stato mostrato che praticare attività cognitive stimolanti è associato a una significativa riduzione del rischio di declino cognitivo e di demenza, anche se tali attività sono praticate in età anziana, sotto forma di attività di svago. Come riferimento c'è la grande meta-analisi di Michael J. Valenzuela e Perminder Sachdev del 2006 e successive (Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~), che mostrano come l'effetto protettivo dell'attività mentale in età anziana non dipende da fattori pregressi quali la scolarità o la tipologia lavorativa, né dal livello cognitivo al momento in cui si inizia a praticare attività cognitivamente stimolanti, né dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolari. Quindi, l'attività cognitiva praticata da soggetti anziani anche di bassa scolarità risulta diminuire il rischio di declino cognitivo patologico.

NICOLETTA BERARDI

Infine, dalla letteratura epidemiologica è emerso che anche l'esercizio fisico praticato in tarda età può attenuare il declino cognitivo e ridurre il rischio di demenza. Per es., praticare attività fisica regolare anche solo moderata è correlato con il mantenimento di un buono stato cognitivo. Quindi, anche l'esercizio fisico contribuisce alla riserva cognitiva (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

Di particolare interesse è uno studio svedese (Paillard-Borg, Fratiglioni, Xu et al. 2012) che ha mostrato non solo come uno stile di vita attivo, che include attività mentali, fisiche e sociali, ritardi l'esordio della demenza in soggetti anziani, ma anche come più ampia risulti la varietà di attività svolte (per es., attività fisiche, cognitive e sociali), più tardivo sia l'esordio della demenza, suggerendo l'additività dei fattori protettivi.

Fattori di mediazione

In che modo l'attività cognitiva, anche pregressa, può contribuire a rallentare il declino cognitivo? E cosa ancora più sorprendente, come può l'esercizio fisico migliorare lo stato cognitivo e ridurre il declino con l'età? La risposta a queste domande è venuta da studi in modelli animali, nei quali gli effetti dello stile di vita vengono studiati utilizzando il paradigma dell'ambiente arricchito (*enriched environment*, EE), che consiste di ambienti ampi in cui gli animali vivono in gruppi sociali grandi, in presenza di una grande varietà di oggetti che stimolano l'esplorazione, la memoria e i processi attenzionali e in presenza di attrezzi per svolgere esercizio fisico volontario, quali le ruote per correre. Quindi le componenti cruciali di un EE sono l'attività cognitiva, l'attività fisica, le interazioni sociali, esattamente i fattori protettivi suggeriti dalla letteratura epidemiologica nell'uomo. Anche se la maggior parte degli studi è stata condotta in roditori anziani, alcuni mostrano come l'EE migliori lo stato cognitivo anche in altri mammiferi anziani (Sale, Berardi, Maffei 2014).

I risultati della vasta letteratura sugli effetti dell'EE hanno mostrato che questo, o la sua singola componente di esercizio fisico, migliora lo stato cognitivo in animali anziani sia se iniziato precocemente, in età giovane adulta, sia se iniziato in età avanzata; beneficiano dell'EE sia processi cognitivi dipendenti dalla corteccia prefrontale, come la memoria di lavoro, sia processi dipendenti dall'ippocampo, come la memoria spaziale. Questi effetti positivi sono stati messi in relazione con l'azione dell'EE/esercizio fisico sulla neurogenesi ippocampale, sulla plasticità sinaptica, su fattori di plasticità, su fattori neurotrofici e neuroprotettivi, su meccanismi epigenetici e, più recentemente, su una riduzione della presenza di proteina β -amiloide (A β), considerata attualmente il principale agente patogeno

nella malattia di Alzheimer (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

L'EE potenzia la plasticità neurale

Iniziato precocemente o in età anziana, l'EE recupera i cambiamenti negativi che l'età introduce nei processi di plasticità sinaptica, migliorando il consolidamento e la ritenzione delle tracce di memoria. Inoltre, l'EE aumenta fortemente la neurogenesi ippocampale, probabilmente attraverso l'espressione della neurotrofina BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), contrastando la riduzione prodotta dall'età (Sale, Berardi, Maffei 2014); questo potrebbe contribuire sia a ridurre l'atrofia ippocampale indotta dall'età, sia a migliorare le capacità cognitive di *pattern separation*.

Studi europei sugli animali mostrano inoltre che gli effetti dell'esercizio fisico e della componente cognitiva dell'EE sulla neurogenesi sono additivi (Fabel, Wolf, Ehniger et al. 2009): combinando in sequenza gli effetti dell'attività fisica e della componente cognitiva dell'EE si produce un aumento della neurogenesi maggiore rispetto a quello dovuto a esercizio fisico o cognitivo da soli. Questo ricorda il maggiore impatto sull'esordio della demenza evidenziato dal già citato studio svedese del 2012 (Paillard-Borg, Fratiglioni, Xu et al. 2012) per soggetti che associano attività fisica e cognitiva e suggerisce fortemente che la combinazione di fattori protettivi possa avere effetti sull'invecchiamento cognitivo maggiori dei fattori presi singolarmente.

Lo stile di vita si traduce quindi in fattori che agiscono su entrambe le componenti della neuroplasticità, e questo potrebbe prevenirne il declino nell'anziano e favorire la plasticità compensativa.

L'EE riduce la presenza di A β a livello cerebrale

Tra gli effetti più precoci di un aumento di A β a livello cerebrale c'è una riduzione della plasticità sinaptica; una riduzione di A β beneficerebbe immediatamente i processi cognitivi attraverso un aumento della neuroplasticità e potrebbe ridurre la probabilità di procedere lungo la strada verso la demenza.

I primi studi sono stati fatti in modelli animali di malattia di Alzheimer. L'EE o il solo esercizio fisico riducono l'A β a livello sia ippocampale sia corticale, in ottimo accordo con la prevenzione dell'esordio dei danni cognitivi o con il loro recupero (Sale, Berardi, Maffei 2014).

Più recentemente, sono stati indagati gli effetti dell'EE sull'accumulo di A β in modelli animali di invecchiamento fisiologico; è stato mostrato che l'EE iniziato in età anziana riduce la presenza dell'A β e aumenta la produzione degli enzimi che la degradano (Sale, Berardi, Maffei 2014). Un effetto dello stile di vita sull'A β è suggerito anche da uno studio epidemiologico sull'uomo, dal quale risulta che in soggetti che praticano attività cognitivamente stimolanti vi è una minore presenza di A β a livello cerebrale (Landau,

Marks, Mormino et al. 2012). Quindi, lo stile di vita potrebbe direttamente prevenire o rallentare l'accumulo di A β a livello cerebrale, riducendo il rischio di declino cognitivo patologico e di demenza.

Effetti di interventi nell'anziano sano

La combinazione delle evidenze provenienti dagli studi epidemiologici nell'uomo (identificazione di possibili fattori protettivi) e dagli studi in modelli animali (efficacia di tali fattori e possibili meccanismi d'azione) ha promosso la messa in atto di studi di intervento nell'uomo, volti a valutare gli effetti dell'attività cognitiva e dell'esercizio fisico sul declino cognitivo nell'anziano. In questo caso, ogni soggetto è il proprio controllo e possono essere progettati interventi con un gruppo di controllo. I primi studi di intervento hanno usato solo *training* fisico o solo *training* cognitivo.

Numerosi studi hanno messo in evidenza che le prestazioni cognitive di anziani cognitivamente nella norma, quindi in assenza di danni, migliorano nei soggetti che hanno svolto attività fisica aerobica, in buona correlazione con la *fitness* cardiovascolare e con l'attivazione cerebrale; è stato anche osservato un aumento del 2% del volume dell'ippocampo, tale da controbilanciare l'atrofia di questa struttura dovuta all'età. L'aumento di volume era associato con più alti livelli del BDNF che, come abbiamo detto, è il mediatore degli effetti dell'EE e dell'esercizio fisico sulla neurogenesi ippocampale (Erickson, Voss, Prakash et al. 2011; Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

Per quanto riguarda l'efficacia di interventi basati sulla sola attività cognitiva nel ridurre l'invecchiamento cognitivo in anziani sani, ci sono sufficienti evidenze per la presenza di effetti benefici, nonostante la bassa qualità di alcuni degli studi (Sale, Berardi, Maffei 2014; Berardi, Sale, Maffei in corso di stampa).

I risultati degli studi, sempre condotti sia nell'uomo sia nell'animale, che suggeriscono come gli effetti positivi di esercizio fisico e attività cognitiva possano essere additivi, hanno stimolato la messa in atto di interventi rivolti all'anziano sano che fanno uso di una combinazione di fattori protettivi. Uno studio molto importante è il già menzionato FINGER (Ngandu, Lehtisalo, Solomon et al. 2015). In questo studio finlandese, più di 1250 anziani, con livello cognitivo nella norma per l'età ma a elevato rischio cardiovascolare, sono stati divisi casualmente tra il gruppo con un intervento di due anni basato sulla combinazione di dieta, esercizio fisico, *training* cognitivo e monitoraggio del rischio cardiovascolare o il gruppo di controllo. I risultati (fig. 2) mostrano che lo stato cognitivo globale, le funzioni esecutive e la velocità di elaborazione migliorano maggiormente nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, suggerendo che un intervento multidominio potrebbe migliorare o mantenere lo stato cognitivo nell'anziano. Questo

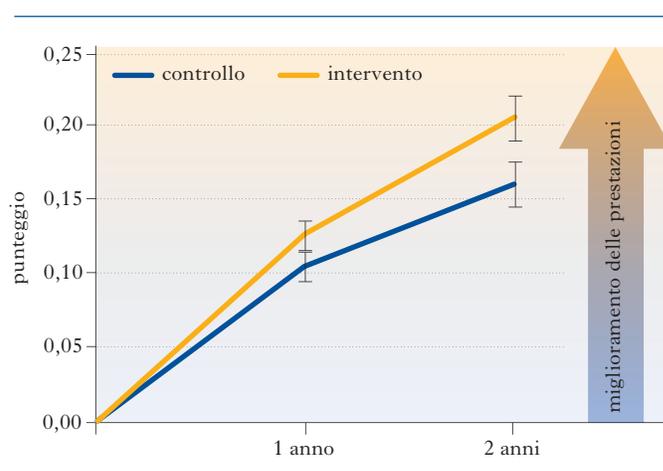


Fig. 2 – I risultati dello studio FINGER (Ngandu, Lehtisalo, Solomon et al. 2015) mostrano un maggior miglioramento delle prestazioni cognitive in soggetti sottoposti a intervento (linea arancio) rispetto a soggetti di controllo (linea blu)

studio raccoglie in pieno le indicazioni della letteratura intervenendo non in soggetti con diagnosi di demenza, ma in soggetti anziani cognitivamente nella norma, che mostrano però fattori di rischio, in questo caso cardiovascolari. È quindi un intervento precoce che farà da riferimento nel campo.

Effetti di interventi singoli nell'anziano con danno cognitivo

Recentemente sono stati messi in atto studi volti a valutare l'effetto del *training* fisico o di quello cognitivo (ossia presi separatamente) in anziani con un danno cognitivo evidente, ma che ancora non si configura come demenza (MCI, *Mild Cognitive Impairment*) o in soggetti con malattia di Alzheimer.

La condizione di MCI è presente in un grande numero di persone anziane ed è caratterizzata da deficit oggettivi in un singolo dominio cognitivo (per es. la memoria) o in domini cognitivi multipli, ma non si configura ancora come demenza. Gli anziani con MCI hanno un rischio molto maggiore, rispetto agli anziani senza, di sviluppare demenza: in particolare, il sottotipo MCI con deficit nel solo dominio della memoria (sottotipo amnesico, aMCI, *amnestic MCI*) potrebbe rappresentare una forma prodromica di malattia di Alzheimer (Petersen 2004).

La malattia di Alzheimer, infatti, inizia molto prima del momento della diagnosi, e la presenza di A β o di biomarcatori specifici a livello cerebrale può precedere di anni il suo esordio clinico. Attualmente si ipotizza che la condizione di MCI sia preceduta da uno stadio silente dell'Alzheimer (in cui la malattia è iniziata a livello cerebrale, ma i sintomi non sono ancora evidenti dal punto di vista clinico), chiamato *malattia di Alzheimer preclinica*, rivelabile tramite appositi biomarcatori, alcuni dei quali messi in evidenza

NICOLETTA BERARDI

dal progetto JPND (Scheltens, Blennow, Breteler et al. 2016), e da un affinamento dei test utilizzati per valutare lo stato cognitivo.

Nonostante gli anziani con MCI abbiano un rischio molto maggiore, rispetto agli anziani senza MCI, di sviluppare demenza, una cospicua frazione dei soggetti con MCI non solo non svilupperà demenza, ma potrà anche recuperare dall'iniziale deficit dovuto al MCI che li caratterizza; tali soggetti, non avendo ancora imboccato in modo irreversibile la strada verso la demenza, sono quindi un campione ideale per studiare l'efficacia di interventi volti ad agire sulla progressione verso l'esordio clinico della demenza, avvantaggiandosi dall'intervenire in stadi precoci della strada verso di essa.

Un punto che è bene sottolineare nuovamente è il grande contributo che la ricerca europea sta dando allo studio dei biomarcatori utili per l'individuazione precoce di soggetti particolarmente a rischio di sviluppare demenza: questo condurrà probabilmente alla stratificazione dei soggetti anziani, e dei soggetti con MCI in particolare, in gruppi ad alto o a basso rischio sulla base di una combinazione di biomarcatori specifici.

In attesa di quel momento, gli interventi in soggetti con MCI finora effettuati non hanno attuato alcun tipo di stratificazione, con l'eccezione, in alcuni casi, del sesso.

I risultati finora ottenuti con *training* basati sull'esercizio fisico mostrano effetti di un piccolo miglioramento cognitivo in soggetti con MCI, come riassunto nella rassegna bibliografica finlandese (Ohman, Savikko, Strandberg, Pitkälä 2014). In linea con la presenza di effetti additivi dei diversi fattori protettivi, è stato mostrato che l'esercizio fisico modula gli effetti della dieta in soggetti con MCI: una dieta sana ha un effetto maggiore nel limitare la presenza di A β a livello cerebrale quando combinata con esercizio fisico (Berardi, Sale, Maffei ~~in corso di stampa~~).

Per quanto riguarda gli interventi basati sul *training* cognitivo, l'evidenza disponibile suggerisce che esso fornisce miglioramenti dello stato cognitivo in soggetti con MCI, miglioramenti che generalizzano a domini cognitivi non allenati (Gates, Sachdev 2014).

Effetti di interventi combinati nell'anziano con danno cognitivo

Al momento, gli studi con *training* combinato fisico e cognitivo in soggetti con MCI sono pochissimi. Uno studio pubblicato nel 2017 e svolto in Italia (progetto *Train the brain*; Train the brain consortium 2017) non solo ha verificato gli effetti di un *training* combinato fisico e cognitivo in una configurazione sociale sul declino cognitivo di soggetti con MCI, ma ne ha anche indagato i possibili meccanismi d'azione, esaminando volumetria, flusso ematico e attivazione del cervello durante lo svolgimento di un compito cognitivo.

Il *training* è stato relativamente intenso: tre mattine ogni settimana per sette mesi. I risultati (fig. 3A), misurati per mezzo dell'ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive sub-scale*), un insieme di prove che permette una valutazione clinica delle facoltà cognitive dei malati di demenza) prima e dopo il periodo di intervento combinato, mostrano che nel gruppo di intervento lo stato cognitivo migliora significativamente, mentre nel gruppo di controllo peggiora significativamente. Quindi l'intervento non ha semplicemente ridotto il declino cognitivo presente nei controlli, ma ha causato un miglioramento. L'entità del miglioramento è maggiore di quanto trovato negli studi che hanno fatto uso solo di *training* fisico o cognitivo in soggetti con MCI.

Un dato importante è che nei soggetti MCI-intervento si osserva un aumento del flusso ematico cerebrale (fig. 3B). Una riduzione del flusso ematico potrebbe contribuire alle disfunzioni neuronali presenti nelle demenze neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer. L'aumento di flusso ematico nei soggetti MCI-intervento è particolarmente evidente in una regione, quella paraippocampale, coinvolta nella memoria spaziale.

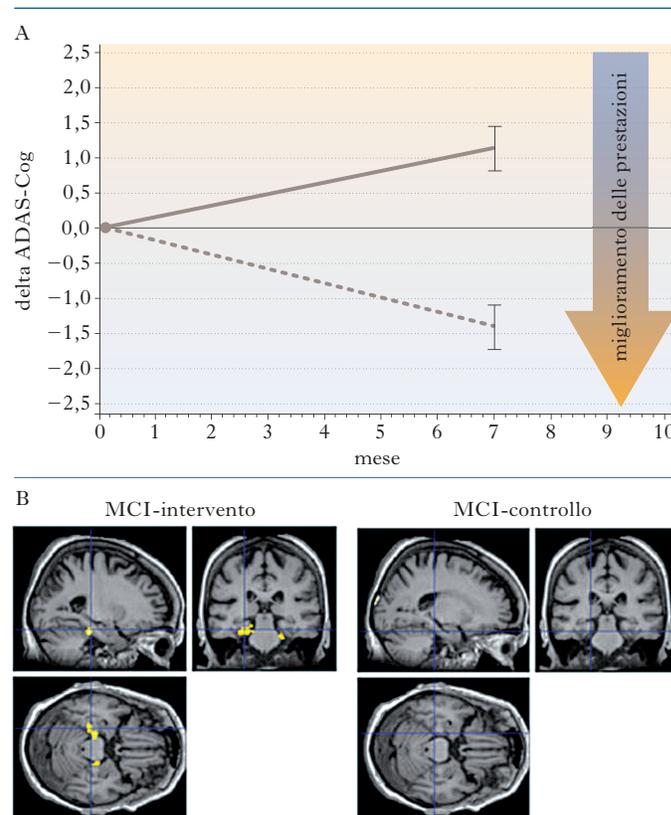


Fig. 3 – In *A*, i risultati del progetto *Train the brain* (Train the brain consortium 2017) mostrano un miglioramento delle prestazioni cognitive in soggetti con MCI sottoposti a intervento (linea grigia) rispetto a soggetti di controllo (linea tratteggiata). In *B*, le zone in giallo indicano un aumento del flusso ematico cerebrale rispetto alla condizione al momento dell'inizio dello studio nei soggetti MCI sottoposti a intervento; non si osserva alcun aumento nei soggetti di controllo.

Dato che la riduzione di flusso ematico potrebbe anche aumentare la presenza di A β a livello cerebrale, l'incremento causato dal *training* potrebbe non solo indicare un miglior stato fisiologico cerebrale, ma contribuire a ridurre il carico di A β (Train the brain consortium 2017). Questo studio enfatizza quindi le potenzialità di interventi multicomponentiali basati sulla combinazione di fattori protettivi anche in anziani già affetti da danni cognitivi.

Conclusioni

In Europa, proseguono la ricerca e le azioni per trarre i massimi benefici da una *silver society* e per ridurre l'incidenza delle problematiche cognitive e della demenza. I progetti europei e nazionali menzionati, e molti altri che per brevità non sono nominati, sono tutti attivi. Per es., in Italia si svolge il progetto del CNR (*Consiglio Nazionale delle Ricerche*) Invecchiamento - innovazioni tecnologiche e molecolari per un miglioramento della salute dell'anziano, mentre in Gran Bretagna il progetto CFAS (*Cognitive Function and Ageing Studies*).

Effetti del miglioramento generale delle condizioni di vita, dell'istruzione e della cura delle salute potrebbero iniziare a mostrarsi in termini di incidenza della demenza: come argomentato in uno studio del 2017 (Wu, Beiser, Breteler et al. 2017) questi cambiamenti a livello societario potrebbero già avere favorevolmente influenzato la salute fisica e mentale nell'arco di vita, portando a una riduzione del rischio stimato di demenza nell'anziano.

Possiamo concludere che la letteratura attuale suggerisce con grande forza che lo stile di vita ha un impatto significativo sul processo di invecchiamento, sia fisiologico sia patologico. Uno stile di vita attivo fisicamente, socialmente e cognitivamente potrebbe rappresentare una delle chiavi per prevenire un forte declino cognitivo con l'età e per ridurre l'incidenza della demenza.

Vorrei sottolineare che l'esercizio fisico e cognitivo possono esercitare effetti protettivi nei confronti dell'invecchiamento cognitivo perché la loro azione converge su molteplici fattori molecolari e cellulari che promuovono e sostengono la neuroplasticità e la 'salute' cerebrale. L'applicazione di protocolli di intervento simili all'arricchimento ambientale potrebbe aprire la strada per strategie di intervento protettive o riparative nei confronti di un forte invecchiamento cognitivo, strategie che innescano la stimolazione di vie molecolari specifiche, in modo da invecchiare con grazia.

Saranno necessari altri studi di intervento con *follow-up* di lunga durata nell'uomo, studi che prendano in esame, in coorti di buona numerosità, gli effetti di fattori ambientali multipli, che indaghino i possibili meccanismi d'azione dei fattori ambientali in termini di azione su biomarcatori e su fattori di rischio, che

introducano innovazioni nelle valutazioni cognitive, tenendo conto della possibile esistenza di fasi precliniche. Questo richiede necessariamente cooperazione multidisciplinare sia in progetti di singoli Paesi sia in progetti finanziati e coordinati a livello europeo. Infine, se l'efficacia dei protocolli di intervento multicomponentiale nel favorire un invecchiamento sano sarà confermata, verrà il momento di implementare azioni volte a promuovere e a sostenere un cambiamento negli stili di vita della popolazione anziana, che incorpori i fattori protettivi identificati dalla ricerca. L'Europa è attrezzata per non mancare questa opportunità.

Bibliografia

- L. FRATIGLIONI, S. PAILLARD-BORG, B. WINBLAD, *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*, «The Lancet. Neurology», 2004, 3, 6, pp. 343-53.
- R.C. PETERSEN, *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*, «Journal of internal medicine», 2004, 256, 3, pp. 183-94.
- M.J. VALENZUELA, P. SACHDEV, *Brain reserve and dementia: a systematic review*, «Psychological medicine», 2006, 36, 4, pp. 441-54.
- K. FABEL, S.A. WOLF, D. EHNINGER ET AL., *Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice*, «Frontiers in neuroscience», 2009, 3, 50.
- D.C. PARK, P. REUTER-LORENZ, *The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding*, «Annual review of psychology», 2009, 60, pp. 173-96.
- OECD, Labour force and demographic database 2010.
- F. COLOMBO, A. LLENA-NOZAL, J. MERCIER, F. TJADENS, *Help wanted? Providing and paying for long term care*, OECD, Paris 2011.
- K.I. ERICKSON, M.W. VOSS, R.S. PRAKASH ET AL., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*, «PNAS USA», 2011, 108, 7, pp. 3017-22.
- S.M. LANDAU, S.M. MARKS, E.C. MORMINO ET AL., *Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition*, «Archives of neurology», 2012, 69, 5, pp. 623-29.
- F. MANGIALASCHE, M. KIVIPELTO, A. SOLOMON, L. FRATIGLIONI, *Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective*, «Alzheimer's research & therapy», 2012, 4, 6.
- S. PAILLARD-BORG, L. FRATIGLIONI, W. XU ET AL., *An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults*, «Journal of Alzheimer's disease», 2012, 31, 4, pp. 835-42.
- E.H. MARTÍNEZ-LAPISCINA, P. CLAVERO, E. TOLEDO ET AL., *Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial*, «Journal of nutrition, health & aging», 2013, 17, 6, pp. 544-52.
- K.L. SPALDING, O. BERGMANN, K. ALKASS ET AL., *Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans*, «Cell», 2013, 153, 6, pp. 1219-27.
- N.J. GATES, P. SACHDEV, *Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early Alzheimer's disease?*, «Journal of Alzheimer's disease», 2014, 42, 4, 551-59.
- S. NORTON, F.E. MATTHEWS, D.E. BARNES ET AL., *Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data*, «The Lancet. Neurology», 2014, 13, 8, pp. 788-94.



NICOLETTA BERARDI

- H. OHMAN, N. SAVIKKO, T.E. STRANDBERG, K.H. PITKÄLÄ, *Effect of physical exercise on cognitive performance in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review*, «Dementia and geriatric cognitive disorders», 2014, 38, 5-6, pp. 347-65.
- A. SALE, N. BERARDI, L. MAFFEI, *Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy*, «Physiological reviews», 2014, 94, 1, pp. 189-234.
- Moving forward for an ageing society: bridging the distances*, Italian position paper, a cura del MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca), Roma 2014.
- T. NGANDU, J. LEHTISALO, A. SOLOMON ET AL., *A 2 year multi-domain 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*, «The Lancet», 2015, 385, 9984, pp. 2255-63.
- UNITED NATIONS, Department of economic and social affairs, Population division, *World population prospects: the 2015 revision. Methodology of the United Nations population estimates and projections*, ESA/P/WP.242, New York 2015.
- ADI (Alzheimer's Disease International), *World Alzheimer report*, London 2016.
- P. SCHELTENS, K. BLENNOW, M.M. BRETLETER ET AL., *Alzheimer's disease*, «The Lancet», 2016, 388, 10043, pp. 505-17.
- TRAIN THE BRAIN CONSORTIUM, *Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the brain study*, «Scientific reports», 2017, 7, 39471.
- UNITED NATIONS, Department of economic and social affairs, Population division, *World population prospects: the 2017 revision. Key findings and advance tables*, ESA/P/WP/248, New York 2017.
- A. WIMO, M. GUERCHET, G.-C. ALI ET AL., *The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010*, «Alzheimer's & dementia», 2017, 13, 1, pp. 1-7.
- Y.T. WU, A.S. BEISER, M.M.B. BRETLETER ET AL., *The changing prevalence and incidence of dementia over time. Current evidence*, «Nature reviews. Neurology», 2017, 13, 6, pp. 327-39.
- N. BERARDI, A. SALE, L. MAFFEI, *Optimizing cognition in older adults: lifestyle factors, neuroplasticity, and cognitive reserve*, in *Oxford textbook of geriatric medicine*, ed. J.-P. Michel, B.L. Beattie, F.C. Martin, J.D. Walston, Oxford (~~in corso di stampa~~).

