



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**I Facoltà di Medicina e Chirurgia**

*Dottorato di Ricerca in Scienze Geriatriche*

*Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie,  
Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche  
Direttore: Chiar.mo Prof. Vincenzo Marigliano*

**Tesi di Dottorato**

**GRASSO EPICARDICO E DEFICIT COGNITIVI  
IN ETA' GERIATRICA:  
UN POSSIBILE LINK PREDITTIVO**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof. V. Marigliano**

**Correlatore:**

**Chiar.mo Prof. G. Troisi**

**Dottoranda:**

**Dott.ssa Alessia Bellomo**

**N° Matricola: 936924**

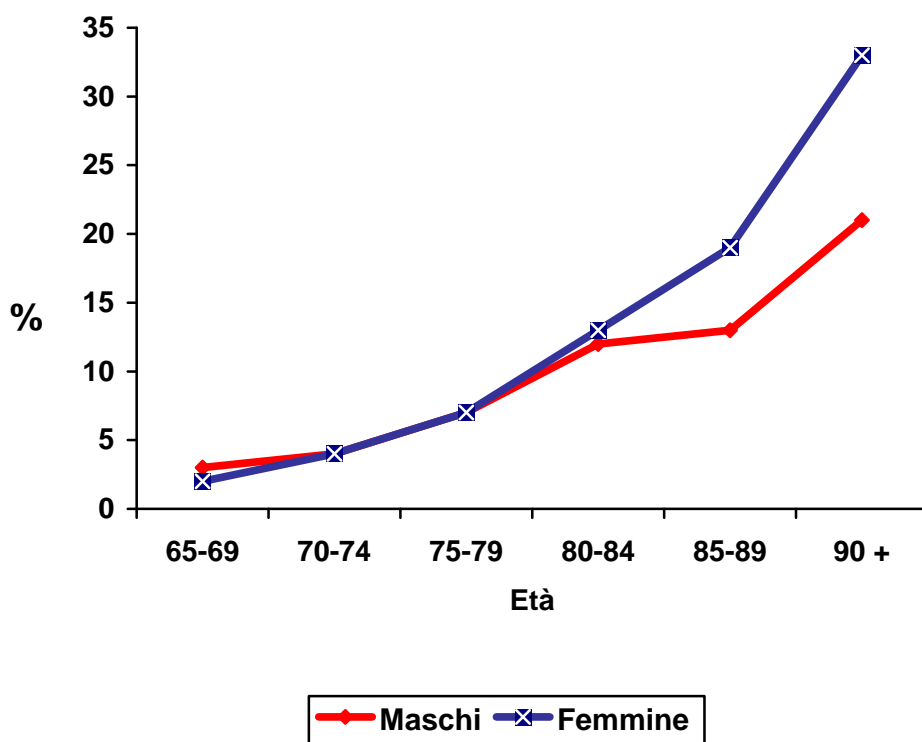
**Anno accademico: 2011-2012**

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>2. AGING E MASSA GRASSA CORPOREA</b> .....	11
2.1 Modificazioni della distribuzione della composizione corporea nell'invecchiamento .....	11
2.2 Caratteristiche del tessuto adiposo negli anziani .....	12
2.3 Metodiche strumentali per la valutazione della composizione corporea .....	17
<b>3. IL GRASSO EPICARDICO</b> .....	24
3.1 Un particolare tessuto adiposo viscerale: “ Il Grasso Epicardico” .....	24
3.2 Studi scientifici: EAT negli animali e nell'uomo .....	31
3.2.1 <i>Rapporti anatomici e caratteristiche biomolecolari</i> .....	31
3.2.2 <i>Proprietà biochimiche e produzione di adipochine</i> .....	33
3.3. La valutazione clinica del tessuto adiposo epicardico .....	36
3.3.1 <i>Metodologie di studio dell' EAT</i> .....	36
3.4 Affidabilità della valutazione ecocardiografica per la misura dell'adiposità viscerale.....	41
3.5 Metanalisi sul ruolo predittivo di rischio cardio e cerebrovascolare dell'EAT .....	43
<b>4. DECLINO COGNITIVO</b> .....	50
4.1 Classificazione MCI.....	53
4.2 Fattori di rischio di deficit cognitivi.....	55
4.2.1 <i>Fattori di rischio per AD e VaD</i> .....	55
4.2.2 <i>Ipotesi vascolare di neurodegenerazione</i> .....	58
4.3 Metanalisi sulla probabile associazione tra EAT e declino cognitivo .....	60
<b>5. STUDIO CLINICO</b> .....	65
5.1 Scopo dello studio .....	65
5.2 Materiali e metodi .....	68
5.2.1 <i>Profilo dei pazienti ed analisi cliniche di base</i> .....	70
5.2.2 <i>Valutazione internistica</i> .....	75
5.2.3 <i>Valutazione cardiologica</i> .....	76
5.2.4 <i>Misurazione ecocardiografica dell'EAT</i> .....	76
5.2.5 <i>Stratificazione del rischio cardiovascolare in base all'EFT</i> .....	78
5.2.6 <i>Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)</i> .....	79
5.2.7 <i>Valutazione Neuropsicologica (VNP)</i> .....	83
5.3 Analisi statistica .....	92
5.4 Risultati e tabelle.....	92
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	102
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	105

## 1. INTRODUZIONE

La demenza rappresenta il più importante disturbo neurologico di maggiore riscontro nella popolazione anziana. Si stima che ogni anno, nella Comunità Europea, circa 2.5 soggetti ogni mille sviluppino demenza tra i 65 ed i 69 anni, ed addirittura 85.6 su mille tra i 70 e i 90 anni, con prevalenza media del 6,4% nella popolazione ultrasessantacinquenne, che aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età (studio EURODEM) (Fig. 1) (1-2).

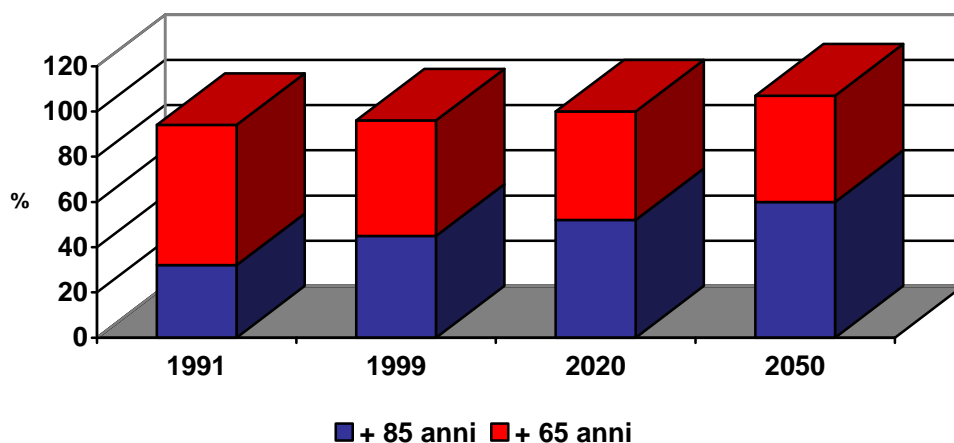
Fig. 1 *Prevalenza della demenza in Europa per classi di età e sesso ( 1-2).*



La sua enorme diffusione giustifica il termine “Epidemia del Terzo Millennio” ed è l’allarme che i sistemi sanitari internazionali stanno lanciando, in questi ultimi anni, in quanto la demenza è causa diretta di disabilità in età avanzata, nonché una delle problematiche mediche più urgenti da affrontare.

L'incremento esponenziale della sua incidenza è conseguenza diretta dell'invecchiamento della popolazione (3). (Fig. 2).

Fig. 2 Le proiezioni fino al 2050 del rapporto percentuale per età del numero dei soggetti con demenza, indicano che in Italia la crescita interesserà in misura sempre maggiore le classi di età più avanzata (Lucca U. et al, 2001).



Pertanto, nel contesto attuale di allungamento della vita media, prevenire la demenza significa prevenire l'impatto negativo sulla qualità di vita che essa comporta a livello sociale e personale. L'identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di disordini cognitivi disabilitanti rappresenta, ad oggi, la sfida di maggiore interesse per gli anni a venire, al fine di definire il migliore approccio preventivo.

Negli scorsi anni è stata riscontrata un'associazione tra alcuni fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa, la malattia aterosclerotica, il diabete mellito tipo II (Diabetes Mellitus type II, DM II), la sindrome metabolica (Metabolic Syndrome, MS), l'obesità, l'ipercolesterolemia ed il rischio di sviluppare demenza sia su base vascolare (*Vascular Disease*, VaD), sia su base degenerativa. Nella letteratura scientifica dell'ultimo decennio, infatti, i fattori di rischio cardiovascolari sono stati associati anche alla demenza di Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD) (4-5).

Tale patologia, storicamente considerata ad esclusiva patogenesi neurodegenerativa, è attualmente descritta da autorevoli ricercatori come un “disordine primariamente vascolare” (5).

Alcuni tra gli elementi a supporto di tale ipotesi sono: l’ampia sovrapposizione dei fattori di rischio tra AD e VaD, l’uso di farmaci che migliorano la perfusione cerebrale dimostratisi efficaci anche sullo stato cognitivo dei pazienti affetti da AD, l’uso di particolari indagini diagnostiche precliniche per la determinazione dello stato di perfusione di specifiche aree cerebrali per predire lo sviluppo della malattia dementigena (6). E, sebbene i dati non siano sempre lineari, si conferma con sicurezza che vi sia un aumento del rischio di deficit cognitivo quando l’individuo è portatore di alcune condizioni che compromettono la funzione cardio e cerebrovascolare (7).

L’eziopatogenesi della AD, infatti, è ancora oggi quasi del tutto sconosciuta e molto ancora dibattuta. Questo divario nelle conoscenze ha, fino ad ora, costituito un vero e proprio ostacolo nella ricerca di un trattamento realmente efficace per questa patologia.

Da una revisione della letteratura, fino ad oggi disponibile sull’argomento, emerge una quantità inconfutabile di prove riguardanti il ruolo neurotossico, sia in vitro che in vivo, rivestito dalla deposizione della  $\beta$ -amiloide, così come sulla capacità, da parte di questa stessa proteina alterata, di essere coinvolta in una serie di fenomeni quali la degenerazione sinaptica, le alterazioni metaboliche neuronali, la perdita di interi gruppi di neuroni nel tessuto cerebrale umano o di topi transgenici (8).

Per contro, i dati in grado di supportare la suggestiva ipotesi che l’AD sia un “disordine primariamente vascolare” sono ancora più convincenti. I risultati che

suggeriscono un'origine vascolare dell'AD derivano, infatti, da studi epidemiologici, di neuroimaging, istopatologici, farmacologici e, infine, anche da ricerche cliniche. L'insieme di questi elementi indica come l'ipoperfusione cronica del tessuto cerebrale sia, di per se stessa, un fattore di rischio per lo sviluppo dell'AD, ma anche un elemento fondamentale ai fini della diagnosi preclinica e per lo studio farmacologico e farmacoterapeutico nella lotta contro i sintomi di questa drammatica patologia (9).

Una delle maggiori incognite nella ricerca dedicata all'AD riguarda, in realtà, proprio quale o quali elementi siano in grado, da soli o sinergicamente fra loro, di determinare questa patologia. Infatti, decine e decine di fattori di rischio per l'AD sono stati segnalati già da numerosi studi epidemiologici, tra cui il Rotterdam Study, il progetto Kungsholmen, Eurodem, FINMONICA e lo studio Honolulu-Asia (2-10-11-12). Questi fattori di rischio, tuttavia, potrebbero essere solo la punta di un iceberg, ma, nel loro insieme, profilano sin da subito l'ipotesi che ci siano salde argomentazioni circa il ruolo dell'ipoperfusione cerebrale come innesco primario della AD (13). Tutti questi fattori di rischio sono, infatti, correlati alla funzione vascolare, ed in grado di alterare o ridurre la perfusione cerebrale.

Ad esempio, gli Autori dello Studio Rotterdam concludono che, dai dati in loro possesso, desunti dall'analisi di oltre 7000 individui, fra pazienti con demenza e anziani sani, i fattori di rischio cardiovascolari, così come gli altri indicatori di disfunzione cardiovascolare, abbiano un legame ben definito con l'AD, in particolar modo nei soggetti più anziani (14-15). Infatti, la stragrande maggioranza dei fattori di rischio cardiovascolari non solo è già presente al

momento della comparsa del deficit cognitivo, ma è già presente, addirittura, decine di anni prima che il declino delle funzioni cerebrali abbia inizio (16).

Tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolari, ovviamente, vanno annoverati l'ictus cerebrale, le malattie cardiache e l'aterosclerosi. Non sorprende affatto allora come queste tre patologie possano essere coinvolte nell'eziopatogenesi dell'AD e di molte altre forme dementigene, visto che tali patologie sono coinvolte in alterazioni del controllo pressorio ed emodinamico, perché la loro genesi sta nel cuore, ma l'esito finale di esse consiste nell'ischemia e nella ipoperfusione cerebrale (17-18).

In generale, tutti i fattori di rischio cardiovascolari sono stati saggiati dalla letteratura scientifica in relazione alla prevenzione dei deficit cognitivi, maggiormente nella popolazione anziana, ma di recente, è stato supposto un probabile link predittivo, ancora in corso di approfondimento, con un altro probabile fattore di rischio cardiovascolare: l'accumulo di grasso a livello epicardio (*Epicardial Adipose Tissue*, EAT).

Negli ultimi anni, numerosi studi scientifici, di rilevanza nazionale ed internazionale, hanno concentrato la loro attenzione sull'individuazione di tale nuovo fattore di rischio. Tali studi, ovviamente resi possibili anche dall'utilizzo di tecniche di imaging cardiaco sempre più tecnologicamente avanzate, hanno consentito di ampliare le nostre conoscenze su di un argomento tanto vasto, ma ancora tutto da approfondire, poiché di notevole impatto sulla salute di tutta la popolazione, ovvero le conseguenze a breve ma soprattutto a lungo termine del rischio cardiovascolare (19).

Già da tempo l'adiposità viscerale (*Visceral Adipose Tissue*, VAT) era stata considerata quale elemento in grado di giocare un ruolo di estrema rilevanza nello

sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari (20). E' noto, infatti, come il VAT a livello addominale possieda un effetto aterogenico indipendente, in considerazione della sua capacità di aumentare il fenomeno dell'insulino-resistenza, e quindi ingenerare la MS, nonché le sue complicanze (21-22).

In generale, l'accumulo di grasso ectopico a livello di organi chiave coinvolti direttamente nella funzione cardiovascolare potrebbe, altresì, contribuire all'aumento della prevalenza delle patologie cardiovascolari, come da tempo già in studio, ma anche incrementare, nonché ingenerare, patologie cerebrovascolari, attraverso una compromissione indiretta, infatti, della corretta perfusione cerebrale (23-24). Nel paziente anziano, poi, l'alterazione della corretta perfusione cerebrale, che risulta già ridotta a causa delle modificazioni correlate proprio all'età, creerebbe un'ulteriore riduzione di flusso, aumenterebbe il rischio di un progressivo declino cognitivo, poiché porterebbe ad una "crisi energetica neuronale" con ridotta sintesi di ATP e stress ossidativo cellulare. Tale meccanismo sarebbe responsabile della produzione e della sintesi di proteine aberranti, della disfunzione dei neurotrasmettitori, della produzione abnorme di precursori amiloidi ed iperfosforilazione della proteina tau, causa delle ben conosciute lesioni neurodegenerative dell'AD (25).

Uno studio anatomopatologico sull'encefalo dei pazienti affetti da AD ha dimostrato la presenza di lesioni di tipo vascolare situate profondamente nel tessuto cerebrale, dove la circolazione è terminale, in prevalenza microinfarti, clinicamente silenti, e alterazioni patologiche della sostanza bianca, causate da malattia dei piccoli vasi (angiopatia da ipossia) (26).

In tale contesto nozionistico, lo studio dell'EAT risulta quanto mai rilevante. Infatti, l'EAT in quanto struttura di deposito di grasso ectopico proprio localizzata



in sede subepicardica, attorno ad entrambi i ventricoli del cuore, a causa della sua vicinanza anatomica e funzionale al miocardio e della sua intensa attività metabolica, riveste un ruolo importante proprio sul motore della funzione cardio e cerebrovascolare. L'EAT riflette chiaramente il VAT, piuttosto che l'obesità in generale, ed essendo ormai certa la sua correlazione con la MS, l'insulino-resistenza, ma anche con la malattia coronarica e l'aterosclerosi subclinica, si sta sempre maggiormente prendendo in considerazione un suo possibile utilizzo come semplice strumento per la previsione di rischio cardiometabolico (27). Inoltre, l'EAT, essendo dotato di un grado di estensione e di distribuzione variabile da individuo a individuo, può, in tal senso, avere caratteristiche più o meno patologiche a seconda della sua percentuale di rappresentazione proprio sull'organo principale di tutta la funzione cardio e cerebrovascolare (28).

Recenti studi, infatti, hanno suggerito che l'aumento dell'adipe in tale sede possa essere un importantissimo fattore di rischio cardiovascolare, oltre che un indice indiretto di ipoperfusione cerebrale (29).

L'accumulo di EAT metabolicamente attivo, che produce un gran numero di adipochine, da non molto è anche correlato, negli ultimi più recenti e accreditati studi clinici di rilevanza nazionale ed internazionale, con le patologie cerebrovascolari, in particolare con i disturbi del circolo di perfusione cerebrale che ingenerano successive patologie neurodegenerative (30).

Queste ultime acquisizioni scientifiche, se dimostrate valide, ci permetterebbero di sfruttare le nozioni sul grasso epicardio, come nuovo fattore di rischio, per poter intervenire in modo mirato e concreto con strategie di prevenzione su larga scala.

In un tempo in cui la scoperta dei meccanismi epigenetici (modifiche che il materiale genetico può subire nel corso della vita a causa di fattori ambientali), amplia il potenziale di informazioni del codice genetico, possiamo auspicare che le nuove conoscenze in termini di rischi ci apriranno le porte della prevenzione. E sebbene eliminare i fattori di rischio potrebbe non abolire del tutto l'eventuale sviluppo delle patologie cerebrovascolari e neurodegenerative, certamente creerà nuove opportunità predittive (7).

Sulla via intrapresa dal panorama scientifico nazionale ed internazionale si colloca il nostro studio, stimolati dal crescente interesse verso l'associazione tra spessore del grasso epicardio e l'insorgenza di deficit cognitivi, considerando che rappresentano patologie di grande rilevanza epidemiologica, soprattutto nella popolazione geriatrica, abbiamo voluto investigare il rischio di sviluppare deficit cognitivi in pazienti con particolari pattern cardiovascolari, attraverso lo studio delle maggiori funzioni cerebrali primariamente compromesse.

## **2. AGING E MASSA GRASSA CORPOREA**

### 2.1 Modificazioni della distribuzione della composizione corporea nell'invecchiamento

È noto come l'aging sia fortemente associato al fattore obesità. Tuttavia, sappiamo che la massa grassa corporea è il risultato del rapporto tra introito e consumo calorico, e dato che il primo non varia o addirittura diminuisce con l'età, è molto verosimile che lo stesso ridotto consumo calorico sia il fattore determinante della "tipica obesità nell'anziano" (31). Ed, infatti, l'invecchiamento si associa ad una significativa diminuzione di tutte le principali componenti del consumo calorico totale, vale a dire metabolismo basale a riposo, effetto termico alimentare ed attività fisica; è stato osservato che quest'ultima contribuisce da sola addirittura alla metà della riduzione del consumo calorico totale che si riscontra nell'anziano.

Numerose alterazioni ormonali, inoltre, contribuiscono all'incremento corporeo in età geriatrica: la riduzione dell'ormone della crescita (GH), la ridotta sensibilità all'ormone tiroideo, i ridotti livelli di testosterone e la resistenza alla leptina. Tutte queste condizioni, associate all'invecchiamento, determinano un incremento della massa grassa e una riduzione della massa magra.

Un dato ancora più rilevante e caratterizzante è che nell'invecchiamento si assiste ad un maggiore e progressivo incremento del grasso addominale (che sappiamo essere quello "metabolicamente attivo") rispetto a quello periferico e sottocutaneo e ad un maggiore depauperamento della massa magra periferica, dovuta quest'ultima ad una perdita del tessuto muscolare (32).

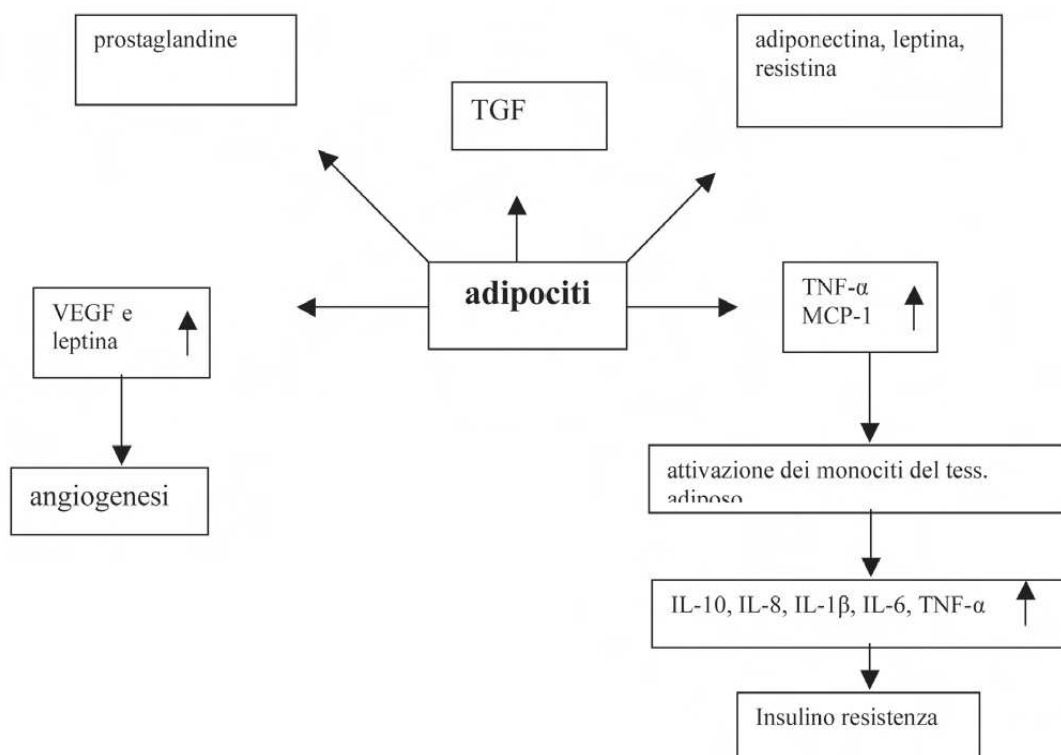
Quindi negli anziani si verificano tutta una serie di tipiche modificazioni della composizione e di alterazioni della distribuzione corporea, in particolare della massa grassa, legate all'invecchiamento fisiologico, rispetto agli individui giovani/adulti, che determinano un accumulo di tessuto adiposo soprattutto a livello addominale.

Tuttavia, nonostante l'obesità si sia dimostrata una patologia ad elevata incidenza e prevalenza in età geriatrica, il numero dei lavori condotti in questo gruppo di soggetti è piuttosto basso (7%) se confrontato con la situazione del giovane/adulto (33).

## 2.2 Caratteristiche del tessuto adiposo negli anziani

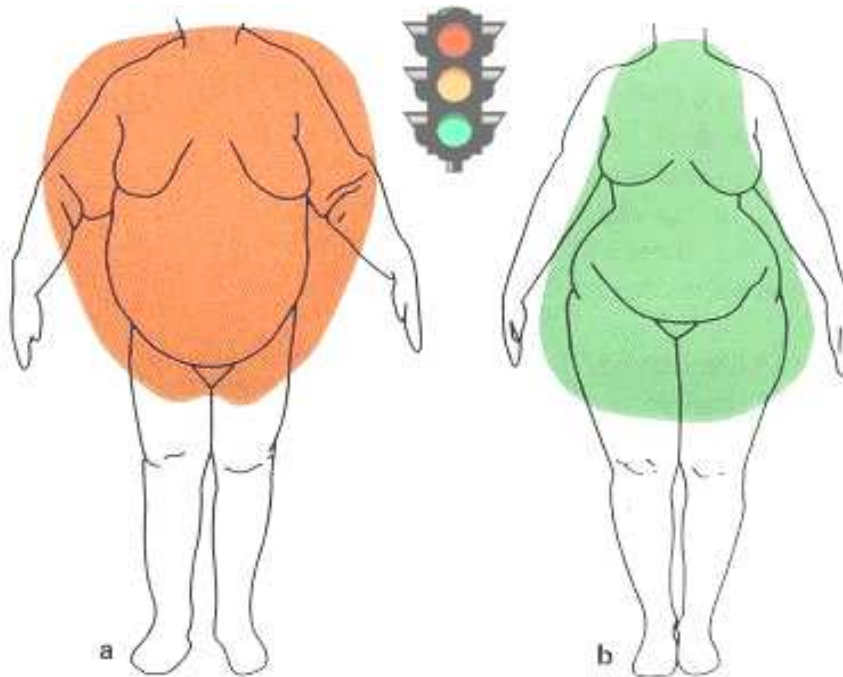
L'obesità, però, come sappiamo, è considerata un'importante fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiovascolari e metaboliche (33-34), in particolare rappresenta un fattore di rischio indipendente, a causa dell'aumentata produzione di alcune citochine proinfiammatorie (interleuchina 6, 10, 8: IL-6, IL-10, IL-8; interleuchina 1 beta, IL-1 $\beta$  e tumor necrosis factor alfa, TNF- $\alpha$ ), ormoni (leptina, adiponectina, resistina), acidi grassi liberi (NEFA), inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), angiotensinogeno, attraverso i quali l'adipocita (Fig.3) modula l'attività di altre cellule come i preadipociti, le cellule endoteliali ed i monociti/macrofagi (35).

Fig. 3. Sostanze escrete dall'adipocita



Tuttavia, tale rischio non dipende tanto dalla quantità di tessuto adiposo in sé per sé, ma dalla sua distribuzione; infatti, numerosi lavori hanno dimostrato che l'attività produttiva del grasso viscerale è maggiore di quella del sottocutaneo e pertanto i soggetti con una distribuzione della massa grassa di tipo androide (Fig.4) sono maggiormente esposti a sviluppare tutte le complicanze metaboliche e cardiovascolari che tale condizione espone.

Fig. 4. *Obesità Androide (a sinistra) e Ginoide (a destra):*  
*Tale raffigurazione permette di distinguere un'Obesità Ginoide, nella quale prevalgono i depositi sottocutanei di tessuto adiposo a livello di cosce e glutei dall'Obesità Androide, nella quale invece prevale il deposito di tessuto adiposo viscerale (prevalentemente addominale, ma anche a livello epicardico), determinando un aumento della circonferenza vita.*



In base alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), emanate già dal 1998, valide per le popolazioni occidentali, l'obesità viene classificata sulla base dell'indice di massa corporea o Body Mass Index (BMI) dato dalla formula: peso espresso in Kg fratto l'altezza espressa in metri al quadrato (Sottopeso BMI < 18,5; Normopeso BMI compreso tra 18,5 – 24,9; Sovrappeso BMI compreso tra 25,0 – 29,9; Obesità di I Classe BMI compreso tra 30,0 – 34,9; Obesità di II Classe BMI compreso tra 35,0 – 39,9; Obesità di III Classe BMI > 40).

Il BMI correla in modo attendibile con la percentuale di tessuto adiposo presente nel corpo umano ed è considerato uno strumento in grado di stratificare il rischio relativo di mortalità per tutte le cause per i soggetti obesi. Ad esempio, uno studio europeo come il PROCAM ha dimostrato che in tutte le fasce d'età il BMI correla con i livelli plasmatici di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (HDL in modo inverso, LDL in modo consensuale) mentre meno chiara è la correlazione con il rischio di sviluppare coronaropatia (36).

Il BMI, seppure strumento facile e di importantissimo utilizzo, non è in grado, tuttavia, di distinguere la composizione corporea tra massa magra, massa grassa e componente liquida, né di descrivere il fenotipo della distribuzione del tessuto adiposo corporeo. A maggior ragione nei pazienti anziani, dove la composizione corporea tende a cambiare distribuzione, con la riduzione della massa magra muscolare (sarcopenia) e l'aumento della massa grassa (prevalentemente del tessuto adiposo accumulato a livello viscerale), il BMI non può essere utilizzato come strumento singolo per la definizione di obesità e, tantomeno, per stratificare il rischio di sviluppo di complicanze metaboliche e/o cardiovascolari. Infatti, proprio nei soggetti anziani, sono stati riscontrati e successivamente pubblicati lavori scientifici che hanno evidenziato come individui pur con BMI < 25 ma con accumulo di grasso a livello viscerale fossero comunque affetti da MS (37).

Inoltre, come sappiamo, le fibre muscolari, soprattutto quelle di tipo II  $\alpha$  (38), negli anziani vengono gradualmente distrutte e sostituite da tessuto connettivo ed adipe (39), configurando un quadro complicato che viene definito in ambito geriatrico "obesità sarcopenica".

Soltanto recentemente sono stati prodotti studi che hanno tenuto conto del rapporto massa grassa/ massa magra nell'anziano e che hanno introdotto il concetto di obesità sarcopenica (40-41). Tale condizione, caratterizzata da un aumento corporeo della massa grassa e da una riduzione della massa muscolare, causata da un'iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, da parte del tessuto adiposo periviscerale, si esprime clinicamente con una riduzione della forza fisica e con una serie di alterazioni a cascata, maggiormente sul piano metabolico, che poi configurano molte delle complicanze tipiche delle sindromi geriatriche (fragilità, disabilità, instabilità posturale con alto rischio di cadute, riduzione del metabolismo basale, osteopenia/osteoporosi, minore capacità di termoregolazione, etc).

Su tale argomento esistono diversi lavori, condotti sugli uomini e sugli animali da esperimento, che hanno dimostrato come le citochine pro-infiammatorie, prodotte dal tessuto adiposo viscerale, in particolare l'IL-6 ed il TNF- $\alpha$ , siano in grado di inibire gli effetti anabolici della somatomedina, o fattore di crescita insulino simile (Insuline-like Growth Factor, IGF-1), e di stimolare l'apoptosi delle cellule muscolari, rispettivamente. Pertanto, l'obesità è una condizione che contribuisce notevolmente nell'induzione della disabilità geriatrica, presumibilmente essa stessa attraverso un'accelerazione dell'insorgenza della sarcopenia. In questa situazione la malnutrizione comunemente associata ad una riduzione del peso corporeo e quindi del Body Mass Index (BMI) (42) e valutata routinariamente nel giovane adulto con alcuni indici biochimici (prealbumina, sideremia, ecc.) assume nell'anziano una maggiore complessità identificativa.



### 2.3 Metodiche strumentali per la valutazione della composizione corporea

Gli esami ritenuti gold standard per la misura della massa grassa corporea sono la Risonanza Magnetica (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) e la Tomografia computerizzata (Computerized Tomography, CT). Entrambe, tuttavia, sono abbastanza problematiche nell'esecuzione, soprattutto nel paziente anziano, e poco adatte per studi epidemiologici longitudinali, per i costi, per i tempi di impiego (soprattutto la prima metodica) e per l'esposizione a radiazioni (maggiormente la seconda metodica) (43-44).

La Densitometria Assiale a Raggi X, ovvero l'Assorbimetria a Raggi X a doppia energia (Dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA), rappresenta un parziale superamento di questi limiti ed è stata ampiamente validata nell'ambito della valutazione della composizione corporea, ma maggiormente nel giovane adulto e non nell'anziano (45-46).

La tecnica impedenziometrica (Body Impedence Assessment, BIA), invece, è considerata un esame economico e di semplice esecuzione nel giovane adulto, tuttavia, presenta, secondo quanto riportato in un recente studio (47), dei limiti nell'anziano, in quanto altamente influenzata dallo stato di idratazione e dalla distribuzione dell'acqua corporea nei diversi compartimenti e, pertanto, non è un'indagine ideale nell'anziano, in particolare per quanto riguarda il sesso femminile. Ulteriormente, la notevole variabilità dei modelli matematici che a partire dalla conduttanza bioelettrica calcolano la massa grassa suggerisce cautela nell'interpretazione dei risultati nell'anziano (48).

Le riserve adipose possono essere, inoltre, stimate dallo spessore della plica tricipitale e dal calcolo dell'area del tessuto adiposo del braccio (Arm Fat Area, AFA), ma i limiti della plicometria sono da ascrivere al suo margine di errore che è troppo ampio per essere accettato, soprattutto nel soggetto anziano, specie malnutrito, in relazione a riduzione della elasticità della cute, a modificazioni dell'idratazione cutanea, compressibilità del tessuto adiposo sottocutaneo ed alla necessità di personale adeguatamente preparato per tale valutazione.

L'indice creatinina/altezza (ICA) ed il dosaggio della 3-Metil-istidina non sono parametri utilizzabili per lo studio della massa magra e della valutazione della composizione corporea nell'anziano.

La circonferenza vita (Waist Circumference, WC) è un parametro strettamente correlato alla distribuzione del grasso addominale nell'adulto maschio, validato da Chan DC. et al. (49), con i valori ottenuti tramite NMR, in maschi adulti ma non nelle donne e negli anziani. Inoltre, questo indice pur correlando maggiormente con la quantità globale di tessuto adiposo viscerale, porta in sé un fattore di confondimento, in quanto misura in parte anche il tessuto adiposo sottocutaneo, che come sappiamo ha un'attività ben diversa dal grasso addominale e non può essere correlato allo sviluppo delle complicanze metaboliche e cardiovascolari tipiche dell'obesità.

Tutti gli indici antropometrici pur essendo di semplice esecuzione sono spesso poco sensibili perché sono misurazioni soggettive che risentono dell'esperienza e della perizia dell'operatore.

Recentemente è stata dimostrata l'utilità dell'ecografia nella stima delle variazioni del tessuto adiposo periviscerale attraverso due approcci:

- 1) lo studio del grasso addominale periviscerale (*Visceral Adipose Tissue*, VAT);
- 2) e quello del grasso epicardico (*Epicardial Adipose Tissue*, EAT).

Il gruppo di studio condotto da Hirooka M. (50) ha, infatti, confrontato la stima della massa grassa addominale mediante CT ed ecografia.

Il VAT veniva misurato calcolando i seguenti parametri:

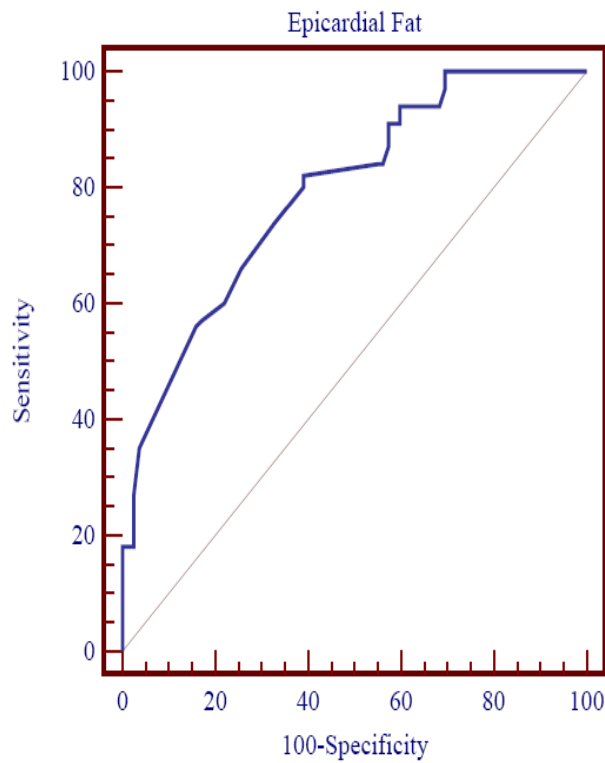
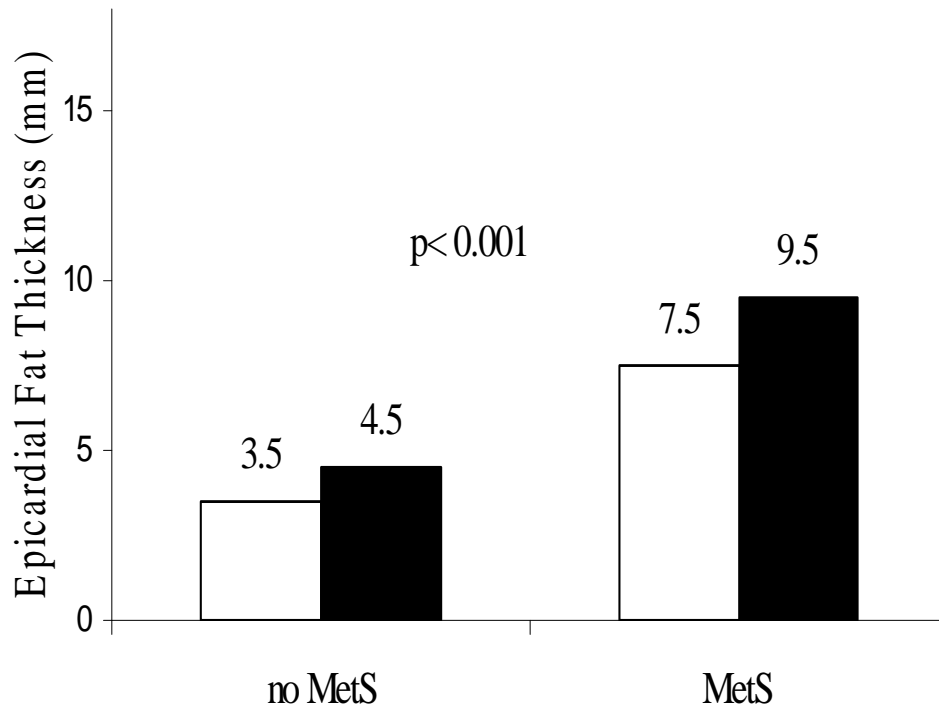
1. la distanza tra la superficie del muscolo retto addominale e la vena splenica;
2. la distanza tra il muscolo retto e la parete posteriore dell'aorta all'ombelicale;
3. lo spessore del grasso perirenale.

Tutte queste misurazioni sono state integrate, poi, attraverso un'apposita equazione matematica. Tale metodologia, inizialmente studiata sul giovane adulto, è stata validata anche in una popolazione di anziani (51).

Mentre il gruppo di lavoro di Iacobellis G. (52-53) ha investigato molto, invece, sul ruolo del tessuto adiposo epicardico e pericardico. Hanno, per esempio, dimostrato, tra le altre cose, un'ottima correlazione tra l'EAT misurato mediante tecnica ecografica e la valutazione dello stesso grasso misurato con tecnica NMR.

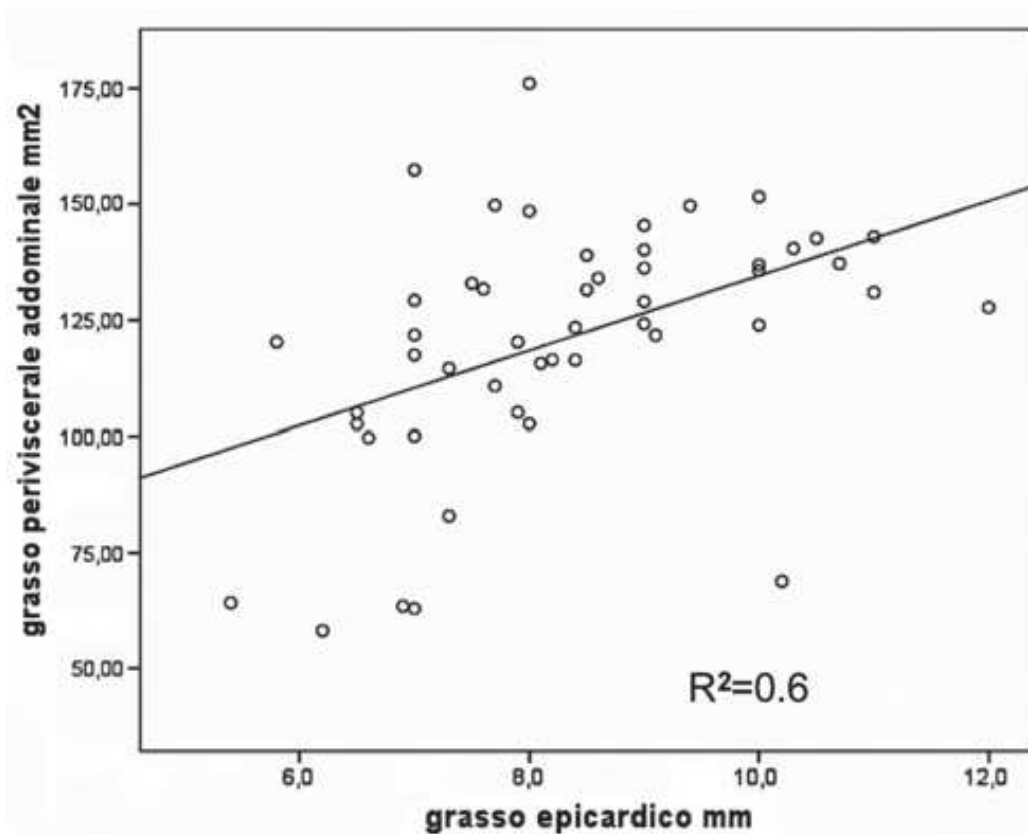
Il grasso epicardio stimato con l'ausilio dell'ecocardiografia risultava ben correlato con la MS (Fig. 5-6) e con tutti i parametri della MS: circonferenza addominale, pressione arteriosa ed insulinemia.

Fig. 5-6. L'entità dello spessore del grasso epicardico (Epicardial Fat Thickness, EFT), stimato con l'ausilio dell'ecocardiografia, risulta correlato con la diagnosi di Sindrome Metabolica con un alto grado di sensibilità e di specificità (52-53).



Inoltre, nell'anziano hanno dimostrato una correlazione significativa tra gli spessori dell'EAT, misurato ecograficamente ed il VAT determinato mediante ecografia addome ( $R^2: 0,6, p > 0,0001$ ) (Fig. 7) (54).

Fig. 7. Correlazione tra la misura del grasso periviscerale addominale e quello epicardico (54).



Ulteriormente le due metodologie ecografiche per la valutazione dell'EAT e del VAT sono state confrontate tra loro per valutare quale fosse maggiormente correlabile al rischio cardiovascolare attraverso il calcolo dell'indice HOMA in una popolazione geriatrica affetta da MS.

L'indice HOMA, come sappiamo, è un marker utilizzato per valutare l'insulino-resistenza (*Insulin Resistance, IR*): una condizione in cui l'insulina non riesce ad esercitare la sua azione per una carenza numerica o funzionale dei suoi recettori. L'HOMA index si basa su un modello omeostatico matematico che considera le concentrazioni sieriche di glucosio e di insulina a digiuno.

La formula utilizzata è la seguente:  $\text{HOMA index} = (\text{glicemia} \times \text{insulinemia}) / 22.5$  (dove la glicemia è espressa in mmol/L e l'insulina in mU/L).

La stima dell'EAT si è rivelata essere la miglior predittrice del rischio cardiovascolare. Nei due gruppi di soggetti definiti ad alto e basso rischio cardiovascolare sulla scorta dei valori dell'indice HOMA è stata osservata una differenza stiticamente significativa nello spessore dell'EAT ( $p < 0,05$ ) ma non del VAT ( $p = 0,88$  ns) (Tab. I) (53-54).

Tab. I. *Variazioni dello spessore del grasso epicardico e del grasso periviscerale addominale nei soggetti a basso ed alto rischio cardiovascolare (alto rischio = HOMA IR > 75° percentile).*

	Basso rischio Casi = 38	Alto rischio Casi = 12	P
Grasso epicardico (mm)	7,9 ± 1,3	9,5 ± 1,6	< 0,03
Spessore grasso periviscerale addominale (mm)	119,2 ± 28,8	128,4 ± 13	ns

Infine, benché la NMR sia ritenuta il gold standard per lo studio del grasso periviscerale, lo studio ecocardiografico è stato, ultimamente, ampiamente validato in letteratura grazie ad una serie di vantaggi offerti da questa metodica quali la semplicità nell'esecuzione, la riproducibilità, l'attendibilità e l'accuratezza ed infine i bassi costi dell'esame.

### **3. IL GRASSO EPICARDICO**

#### 3.1 Un particolare tessuto adiposo viscerale: “ Il Grasso Epicardico”

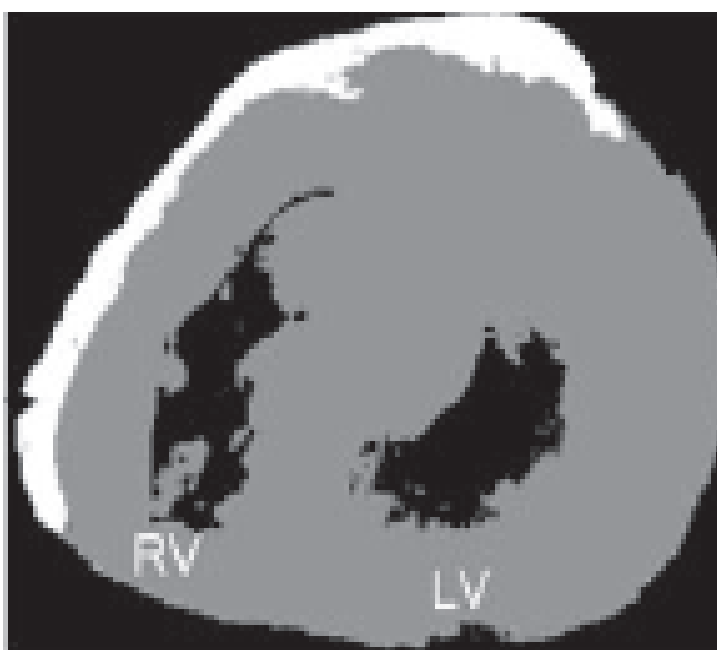
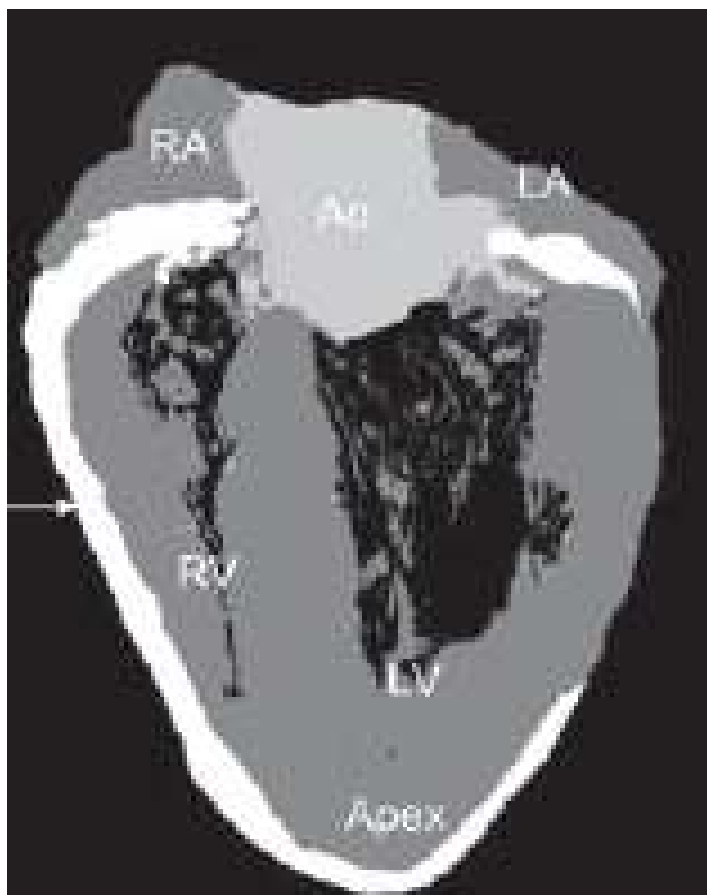
Sempre maggiore attenzione è stata riservata dalla ricerca scientifica in questi ultimi anni alla correlazione tra la quantità di grasso viscerale addominale ed un particolare tipo di adipe viscerale (con la medesima origine embriologica dal mesoderma splancnico): quello epicardico (52).

Il cuore, le coronarie, e quasi tutte le arterie, infatti, sono circondati e ricoperti da una notevole quantità di tessuto adiposo. L'EAT ricopre l'80% della superficie del cuore e costituisce il 20% del suo peso totale.

Anatomicamente presenta una localizzazione prevalente attorno al ventricolo destro (c'è, infatti, da tre a quattro volte più grasso epicardico associato alle strutture destre cardiache rispetto al ventricolo sinistro), specialmente lungo il bordo destro della parete libera, sulla superficie anteriore e all'apice cardiaco. Inoltre, è presente lungo la distribuzione delle arterie coronarie, attorno agli atri soprattutto nel solco atrio-ventricolare e lungo i solchi interventricolare anteriore e posteriore (Fig. 8) (54-55).



Fig. 8. *Rappresentazione della localizzazione del Grasso epicardico lungo le pareti cardiache in long-axis e short-axis.*



Sul piano istologico, a differenza del tessuto adiposo viscerale di altre sedi, a livello epicardico il tessuto adiposo non è separato da nessuna fascia né dal tessuto miocardico né dalla parete delle coronarie epicardiche che vi scorrono nel mezzo.

Alcune funzioni fisiologiche deputate alla presenza dell'EAT sono state dedotte da studi osservazionali di ricerca e comprendono: il tamponamento delle arterie coronarie durante la contrazione cardiaca, facilitando anche il rimodellamento coronarico; la regolazione dell'omeostasi degli acidi grassi a livello del microcircolo coronarico; la fornitura di acidi grassi al muscolo cardiaco come fonte di energia locale nei periodi di forte domanda.

Quantità considerevoli di dati sull'EAT ci sono pervenuti anche da ricerche precedenti, grazie ad una serie di studi settori in sala autoptica, che tuttavia hanno alla base un problema intrinseco: le condizioni che portano all'exitus possono avere alterato la composizione stessa del corpo e soprattutto dell'adiposità. Con questo monito, tuttavia, abbiamo appreso che i dati che riporta la letteratura internazionale e nazionale indicano che l'EAT tende ad aumentare fino all'età di 20-40 anni, ma in seguito il suo quantitativo non risulterebbe più età-dipendente (55). Lo spessore dell'EAT a livello della parete libera del ventricolo destro è normalmente <7 mm in individui sani non obesi. Tuttavia, la distribuzione individuale dello spessore dell'EAT, fra le diverse strutture cardiache, dimostra una variabile diffusione, con valori compresi tra 23-15 mm e 1 mm.

Inoltre, la mole di grasso intorno al cuore in correlazione con l'avanzare dell'età, sembrerebbe maggiore negli uomini che nelle donne. Anche la razza rappresenterebbe un altro fattore potenzialmente confondente degli studi

sull'EAT, dal momento che questo deposito adiposo sarebbe maggiore nella popolazione caucasica, seguita da quella asiatica, nera e poi ispanica (56).

L'EAT normalmente non è un grasso “cattivo”, poiché, come abbiamo visto, svolge una funzione strutturale, in quanto serve a mantenere le coronarie in sede, e funziona anche come deposito di lipidi. Tuttavia, se il suo spessore (*Epicardial fat thickness, EFT*) aumenta di molto, rispetto al livello considerato nella norma, questa condizione diventa specchio della condizione generale dell'organismo ed, in particolare, dell'espressione del quantitativo del VAT (57). Com'è noto, essendo un deposito adiposo intorno ad un viscere, ha tutte le caratteristiche del VAT, cioè produce molecole quali citochine, chemochine ed adipochine, che agiscono, poi, localmente sul cuore, ma anche a livello sistemico. Queste molecole hanno una forte attività infiammatoria, che può essere reversibile: se si dimagrisce, infatti, diminuisce anche il tessuto adiposo epicardico (Fig.9).

*Fig. 9. L'EFT diminuisce dopo una perdita di peso. All'ecocardiografia attraverso la finestra parasternale asse lungo possiamo vedere e misurare l'entità dell'EFT (lo spazio eco-privo all'interno della linea rossa tratteggiata) prima e 6 mesi dopo (immagine sulla destra) una dieta a bassissimo contenuto calorico in un soggetto obeso. L'EFT è stato misurato con la medesima tecnica ecocardiografica sempre tramite la finestra parasternale asse lungo sia prima che dopo la perdita di peso del paziente. Si può apprezzare una significativa riduzione dello spessore adiposo epicardico (diminuito da 10 mm a 7 mm) che riflette la riduzione viscerale dopo la perdita di peso.*



Una quantità crescente di prove indica che la distribuzione regionale del grasso intorno al cuore svolge un ruolo importante nello sviluppo di un profilo di rischio metabolico sfavorevole e di rischio cardiovascolare. In particolare, l'EAT è un organo metabolicamente attivo che genera varie molecole bioattive, che possano incidere sostanzialmente sulla funzione cardiaca.

Questo piccolo deposito di grasso viscerale, infatti, è ora stato riconosciuto non solo come una ricca fonte di acidi grassi liberi ma anche di un certo numero di molecole bioattive, come adiponectina, resistina e citochine infiammatorie, che potrebbero in primis influenzare la risposta coronarica. Inoltre, è ormai accertato come la massa adiposa intorno al cuore rifletta l'entità del grasso intra-addominale viscerale. Pertanto, si è già proposto che la valutazione ecocardiografica di questo tessuto potrebbe servire come marcatore affidabile di adiposità viscerale (54-58).

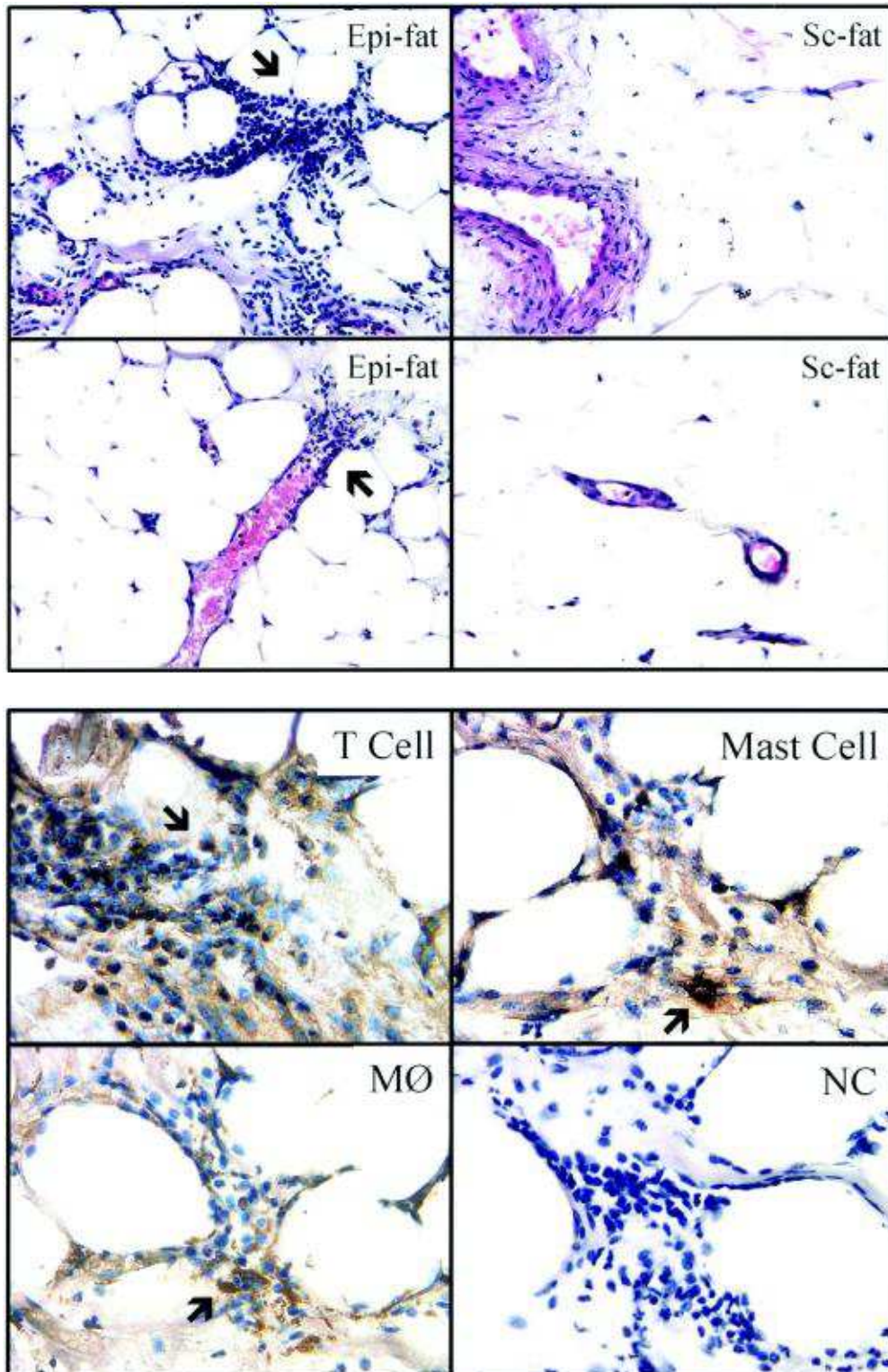
L'EAT è anche clinicamente correlato alla massa ventricolare sinistra ed ad altre caratteristiche tipiche della sindrome metabolica, come ad esempio le alte concentrazioni di colesterolo LDL, l'aumento dell'insulina a digiuno e dell'adiponectina, e l'aumento dei valori della pressione arteriosa del sangue. Così la valutazione ecocardiografica dell'EAT potrebbe, come già considerato, rivelarsi uno strumento semplice e pratico per la stratificazione del rischio cardiovascolare nella pratica clinica e nella ricerca (54).

Infatti, la quantità di questo tessuto può facilmente, direttamente e non invasivamente essere misurata con metodica ecocardiografica transtoracica a livello della parete libera del ventricolo destro; una sua misura, data la correlazione descritta, costituisce un marker di adiposità viscerale intra-addominale (togliendo anche il confondimento del tessuto adiposo sottocutaneo addominale dato dalla semplice misurazione della Circonferenza vita) facilmente ottenibile in un contesto clinico anche ambulatoriale (52).

Sul piano funzionale, poi, l'EAT svolge tutte le funzioni metaboliche ed endocrine (in particolare lipolisi con liberazione di acidi grassi liberi (Free fatty acids, FFA), aumentata produzione di interleuchina-6 (IL-6) e fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ ), ridotta secrezione di adiponectina) comuni al tessuto adiposo viscerale bianco in generale, con la particolarità della sua vicinanza alla parete arteriosa coronarica ed ai miocardiociti (57).

Un semplice aumento della sua quantità sembra correlare positivamente con gli effetti negativi sia metabolici che cardiovascolari tipici del tessuto adiposo viscerale bianco (comparsa delle complicanze dell'obesità, dall'insulino-resistenza fino al diabete mellito tipo 2, dall'ipertensione arteriosa alla dislipidemia e alle complicanze cardiovascolari). Tutto questo sembra legato ad un meccanismo di infiammazione locale proprio del tessuto adiposo epicardio, che, ad esempio, rispetto a quello sottocutaneo presenta all'immunoistochimica una maggiore presenza di linfociti T (CD 3 +), macrofagi (CD 68 +) e mast cells (triptasi +) rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo degli stessi individui. Queste evidenze contribuiscono ad avvalorare l'ipotesi infiammatoria (Fig. 10) (56-57).

Fig. 10. *Infiltrato infiammatorio del tessuto adiposo viscerale “epicardico”. Nel primo si vede la presenza di un infiltrato infiammatorio interstiziale nel tessuto adiposo epicardico in confronto alla pressoché assente presenza di infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo. Nel secondo si vede la caratterizzazione immunohistochimica delle cellule infiammatorie nel contesto del tessuto adiposo epicardico.*



Studi recenti hanno così dimostrato che anche in soggetti non necessariamente obesi all'aumentare della quantità di tessuto adiposo viscerale "epicardico" aumentano la glicemia, l'incidenza di coronaropatia e la sua gravità oltre all'aterosclerosi subclinica. Spessori dell'EAT superiori ai 5 mm presentano una sensibilità ed una specificità superiori all'80% nel predire la presenza di malattia coronarica. Il grasso epicardico si è dunque dimostrato un predittore indipendente di coronaropatia e di rischio cardiovascolare (59).

### 3.2 Studi scientifici: EAT negli animali e nell'uomo

#### *3.2.1 Rapporti anatomici e caratteristiche biomolecolari*

Come ormai sappiamo esiste una quantità variabile di grasso che ricopre la superficie epicardica del cuore. Tuttavia, questo assunto non è del tutto vero per tutte le specie. Infatti, un quantitativo abbondante di tessuto adiposo può essere trovato in cavie, conigli, grandi mammiferi compresi gli esseri umani. Poco o nessun tessuto adiposo epicardico è, tuttavia, osservato in ratti e topi di laboratorio; ciò potrebbe in parte spiegare perché fino a pochi anni fa' il tessuto adiposo epicardico era poco studiato (55). La mancanza di grasso epicardico in alcune specie contraddice l'idea che questo tessuto sia di importanza critica per la funzione meccanica del cuore. Allo stesso modo, non vi sono prove che suggeriscono che il grasso epicardico ha alcuna funzione nella protezione meccanica del cuore da trauma contusivo, come spesso viene asserito.

Ove presente, il grasso epicardico ed intra-addominale evolvono dal tessuto adiposo bruno durante l'embriogenesi. Così nel cuore adulto, pienamente differenziato, il tessuto adiposo si può ritrovare comunemente nelle scanalature atrioventricolare e interventricolare estendendosi fino all'apice cardiaco.

Foci minori di grassi si trovano in posizione subepicardica a livello delle pareti libere degli atri e intorno alle due appendici. Se poi la quantità di grasso epicardico aumenta va a riempire progressivamente lo spazio tra i ventricoli, talvolta coprendo l'intera superficie epicardica. Una piccola quantità di tessuto adiposo si estende anche dalla superficie epicardica verso il miocardio, spesso dopo l'avventizia dei rami coronarici. In generale, sembra che vi sia uno stretto rapporto funzionale e anatomico tra la porzione presente del tessuto adiposo ed i componenti muscolari del cuore. Infatti, condividono la stessa vascolarizzazione coronarica, ma nessuna struttura simile ad una fascia (come si trova invece sul muscolo scheletrico) separa il tessuto adiposo dagli strati del miocardio. Questa caratteristica ha reso assai difficile a scopo di ricerca la dissezione del grasso epicardico dal miocardio, facendo in modo che tale procedimento richiedesse non solo tempo ma anche molta accuratezza (55).

Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, nella stragrande varietà di animali selvatici e domestici non ci sono prove che suggeriscono che l'entità del grasso epicardico sia fortemente legata all'adiposità generale. E non è stata neanche trovata ancora alcuna relazione tra l'EAT e l'abbondanza del tessuto adiposo in altri depositi di grasso animale.

Mentre nelle osservazioni autoptiche sugli esseri umani (55), oltre ai dati più recenti ottenuti in ambito di ricerca tramite apparecchiature ecocardiografiche e di risonanza magnetica per studiare il cuore, si è potuto evincere che l'EAT è più strettamente legato al VAT che non alla quantità di grassi totali corporei (cioè tessuto adiposo sottocutaneo e quantitativo adiposo in circolo) (54-56-57).



### *3.2.2 Proprietà biochimiche e produzione di adipochine*

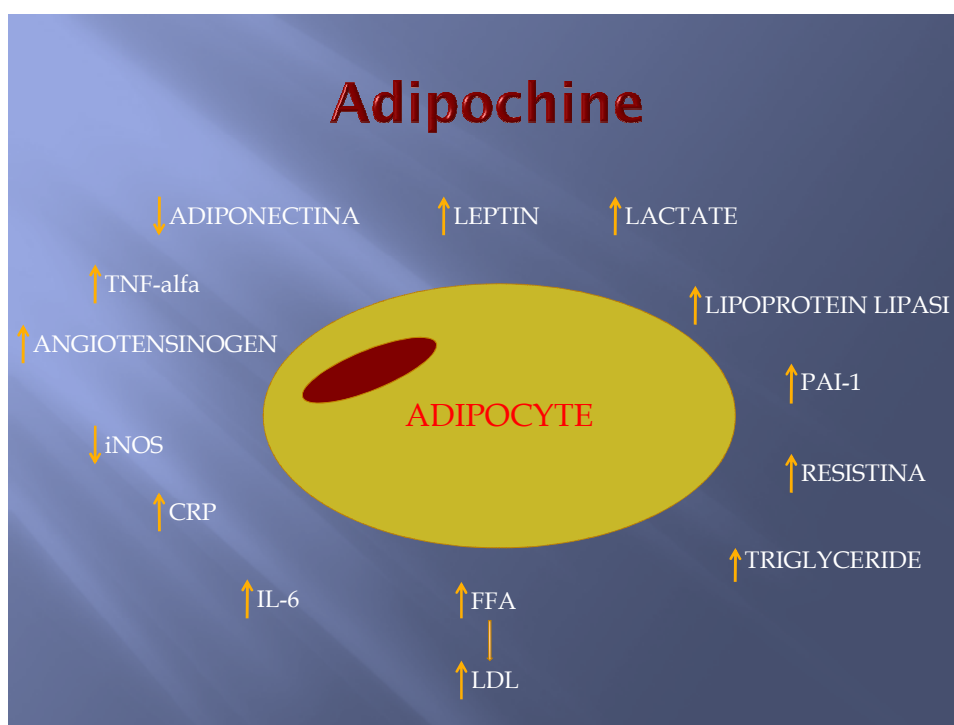
Le proprietà biochimiche del tessuto adiposo epicardico sono state studiate sia in modelli animali che nell'uomo. La stretta relazione anatomica che intercorre tra l'EAT e l'adiacente miocardio, infatti, ha suggerito, fin da sempre, le possibili interazioni biochimiche locali tra questi due tessuti (56).

In condizioni fisiologiche, l'EAT agisce come un sistema tampone contro i livelli tossici di acidi grassi che si possono generare tra il miocardio e la porzione vascolare locale. Pertanto, l'aumento dello spessore dell'EAT potrebbe essere ricondotto ad una maggiore necessità di tamponare gli acidi grassi in eccesso, che interferiscono con la generazione e la propagazione del ciclo contrattile cardiaco, causando spesso aritmie ventricolari nonché alterazioni della ripolarizzazione.

Per contro, tuttavia, l'elevata attività lipolitica propria dello stesso EAT suggerisce che questo tessuto potrebbe anche servire come una fonte inesauribile di acidi grassi liberi a disposizione per soddisfare l'eventuale maggiore fabbisogno energetico del miocardio, per esempio in condizioni ischemiche.

Oltre a queste considerazioni, oggi all'EAT è anche ben riconosciuta un'altra funzione altrettanto importante, ovvero è ormai certo che rappresenti la fonte di un certo numero di molecole bioattive, che possono profondamente influenzare il metabolismo energetico, immunologico e vascolare cardiaco nonché influire sulle risposte pro-infiammatorie ed infiammatorie. Molti dei fattori prodotti dall'EAT hanno proprietà citochino-simili e, pertanto, spesso definite come adipochine (Fig. 11) (56).

Fig. 11. *Le adipochine prodotte dall'EAT*



Rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo l'EAT esprime una vasta gamma di mediatori infiammatori: un'espressione significativamente maggiore di chemochine (chemiotattica monocitaria PROTEINA-1) e diverse citochine infiammatorie (incluse interleuchina-1 beta, interleuchina-6 e interleuchina-6 recettore solubile e fattore di necrosi tumorale-alfa). Questi risultati sono stati poi confermati con la presenza di infiltrati di cellule infiammatorie nei depositi adiposi epicardici di tessuti cardiaci sezionati. Sulla base di queste osservazioni, poiché gli adipociti agiscono con la loro produzione biochimica in maniera autocrina, è stato successivamente proposto che, soprattutto quelli con maggiore produzione di fattore di necrosi tumorale-alfa, vadano poi ad agire localmente pregiudicando le segnalazioni attraverso il recettore dell'insulina e aumentando la lipolisi. Il successivo rilascio di acidi grassi liberi potrebbe contribuire alla

resistenza insulinica, che si viene infatti a creare quando aumenta lo spessore del tessuto adiposo al di sopra di valori considerati soglia, nei tessuti periferici, come il tessuto adiposo sottocutaneo, quello muscolare, ma anche nel fegato e nel cuore stesso (56).

Diversi meccanismi sono stati suggeriti per spiegare la produzione di citochine infiammatorie dall'EAT. Per esempio, l'aumento della generazione di specie di radicali dell'ossigeno, in risposta ad ischemia regionale e alla depressa funzione miocardica, potrebbe attivare segnali infiammatori pro-ossidanti sensibili nel tessuto adiposo viscerale così come nel tessuto adiposo adiacente a livello cardiaco. La maggiore presenza di cellule infiammatorie nell'EAT potrebbe anche riflettere una risposta analoga ad infiltrati infiammatori presenti nell'avventizia e nelle regioni perivascolari adiacenti a lesioni aterosclerotiche avanzate.

Mediatori dell'infiammazione, come il fattore di necrosi tumorale-alfa, nei tessuti circostanti le arterie coronariche, poi, potrebbe portare all'amplificazione del processo di infiammazione vascolare con instabilità della placca per apoptosi. Ma l'afflusso di cellule infiammatorie nella parete arteriosa, causerebbe, anche, vasospasmo coronarico e/o lesioni intimali vascolari. Queste azioni suggeriscono tutte che le molecole bioattive prodotte dai tessuti pericoronarici, come il tessuto adiposo perivascolare, potrebbero profondamente modulare la stessa funzione vascolare e, di conseguenza, anche la funzione miocardica (57).

### 3.3. La valutazione clinica del tessuto adiposo epicardico

#### *3.3.1 Metodologie di studio dell' EAT*

L'EAT, nella fattispecie, può essere studiato e visualizzato attraverso tre metodiche di imaging cardiaco: quella Ecocardiografica (Cardiac Echocardiography, ECHO) quella con Tomografia Computerizzata (Computerized Tomography, CT) ed, infine, quella con Risonanza Magnetica Nucleare (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) (60-61-62).

Anche se l'EAT è facilmente visualizzato utilizzando strumenti ad alta velocità e precisione, come appunto la CT e la MNR, l'uso diffuso di questi metodi per la sua valutazione routinaria come parametro predittivo e preventivo non è pratico. Mentre, la metodica ecocardiografica, sfruttando l'utilizzo di macchinari ultrasonografici, nonostante essi forniscano un potere di risoluzione nettamente inferiore alle altre metodiche su citate, permette di abbattere notevolmente i costi della ricerca e di rendere accessibile la valutazione clinica dell'EAT anche ai pazienti afferenti alle strutture ambulatoriali.

Già il gruppo di ricerca di Iacobellis G. (27) aveva proposto l'utilizzo dell'ecocardiografia per una valutazione dell'EAT diretta, rapida e di facile applicabilità anche ai pazienti ambulatoriali. Infatti, lo spessore dell'EAT è stato misurato, da questo gruppo di ricercatori, con l'ausilio della tecnica ecocardiografica sulla parete libera del ventricolo destro, utilizzando entrambe le finestre parasternali, ovvero parasternale asse lungo e parasternale asse corto (Fig. 12).

Fig. 12. *L'Immagine ecocardiografica della finestra parasternale asse lungo ci mostra chiaramente lo spazio ecoprivo presente al di sopra della parete libera del ventricolo destro dove l'EAT viene misurato in maniera standard.*



Alcuni vincoli di imaging vengono comunemente usati per assicurare che lo spessore dell'EAT non sia misurato erroneamente in maniera obliqua, tale da assicurare una misurazione standard perfettamente perpendicolare, che riduca l'errore operatore-dipendente, permettendo così di avere valori quanto più vicini a quelli reali dell'EAT.

Le misurazioni vengono eseguite sia in B-MODE che in M-MODE, con cursore longitudinale del fascio in ogni orientamento, considerando sia il valore massimo che il valore medio. L'affidabilità delle misurazioni dello spessore dell'EAT ottenute con questa tecnica di imaging cardiaco confrontata da altri studi con le altre tecniche è risultata essere eccellente.

Quindi, tramite la proiezione ecocardiografica transtoracica (Transthoracic Echocardiogram, TTE) parasternale sinistra asse lungo, sia mono-dimensionale che bi-dimensionale (M-Mode e 2D), si può in maniera precisa valutare lo spessore del grasso epicardico sovrastante il ventricolo destro.

L'EAT è appunto identificato come lo spazio eco-privo tra la porzione esterna del miocardio e lo strato viscerale del pericardio e viene misurata perpendicolarmente alla parete libera del ventricolo destro a fine sistole (telesistole) (Fig.12).

Generalmente lo spessore dell'EAT ecograficamente misurato va da un minimo di 1 mm ad un massimo di quasi 23 mm in soggetti adulti caucasici di entrambi i sessi non affetti da patologie cardiovascolari o metaboliche.

Tale metodica di misurazione dello spessore dell'EAT per lo scenario sia clinico che di ricerca presenta diversi vantaggi, infatti, oltre il suo basso costo e la sua facile accessibilità, anche ambulatoriale, come già detto, ha anche una rapida applicabilità nonché una buona riproducibilità (27).

L'EAT appare all'ecocardiogramma, come visto, più frequentemente come un spazio eco-privo piuttosto che come uno spazio iperecogeno, quest'ultimo, tuttavia, si evidenzia maggiormente se lo spessore dell'EAT risulta di molto aumentato rispetto alla normalità.

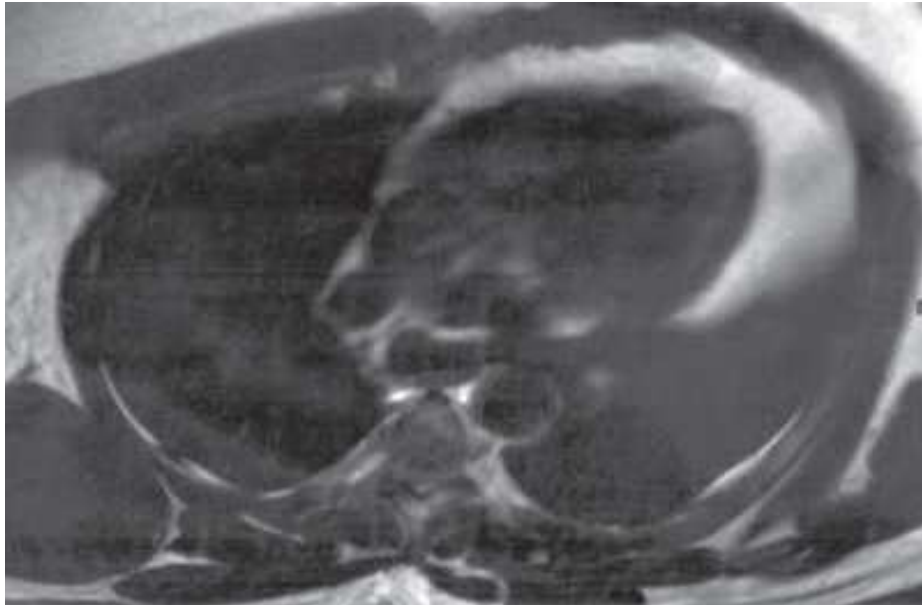
La misurazione dell'EAT proprio sul ventricolo destro risulta da una serie di motivazioni: in primo luogo perché questo è il punto in cui si riconosce e si

riscontra il valore più alto in assoluto dello spessore dell'EAT; in secondo luogo perché la finestra parasternale asse lungo, ma anche asse corto, consente la misurazione più accurata di tale tessuto; infine, l'ipertrofia del ventricolo destro e la banda moderatrice, se presente, non possono comunque interferire con la misura dello spessore dell'EAT (27).

Le macchine CT, invece, in particolare quelle multistrato a 64 slice, sono in grado, attualmente, di fornire immagini anatomiche del cuore e del circolo coronarico di elevatissimo livello, quasi perfettamente paragonabili a quelle ottenibili con metodica NMR (63-64). Tuttavia, esistono alcuni limiti alla loro esecuzione, legati, in particolare, alla frequenza cardiaca del paziente che deve necessariamente essere mantenuta, a volte anche con ausili farmacologici, a frequenze prossime ai 60 battiti al minuto (65). Inoltre, l'esposizione a fonti radiogene così rilevante non ne giustifica l'uso soprattutto meramente per scopi di ricerca.

Invece, bobine di NMR dedicate all'imaging cardiaco esistono ormai da tempo e sono disponibili anche per i macchinari da 1.5 Tesla. La NMR, proprio a causa della sua capacità di "vedere" con elevato potere di risoluzione i tessuti molli, è considerata, nonostante i costi elevati, il gold standard per la valutazione del grasso epicardico (65-66), ma di non facile accesso per tutti i pazienti, soprattutto in ambito geriatrico.

Fig. 13. *L'immagine di Risonanza Magnetica mostra il tessuto adiposo epicardico di un paziente con grave obesità viscerale. Le scansioni di risonanza magnetica sono stati ottenuti con sequenza pesata TSET1 - orientamento obliquo assiale per un corretto studio delle quattro camere cardiache. Una sezione di spessore 10 mm con uno spazio di intersezione 1 millimetro (campo di vista 370 ° e matrice 256 × 256).*



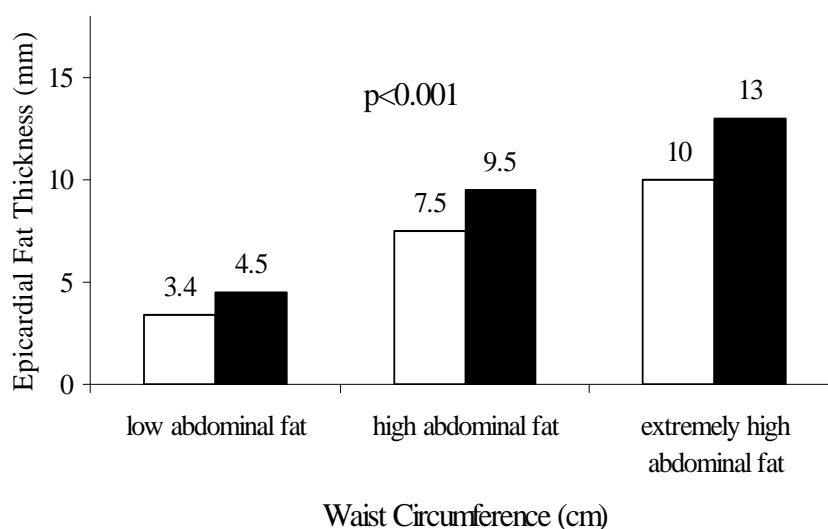
Nel complesso, molti studi, ma soprattutto quelli effettuati dal gruppo di Iacobellis G., suggeriscono che la valutazione ecocardiografica dello spessore dell'EAT non solo è affidabile, tanto quanto le altre tecniche di imaging, ma nella pratica clinica risulta indubbiamente di più semplice e facile esecuzione potendo rappresentare così un utile strumento a basso costo ai fini della ricerca scientifica (27).



### 3.4 Affidabilità della valutazione ecocardiografica per la misura dell'adiposità viscerale

Il gruppo di Iacobellis G. (53) aveva già dimostrato come l'aumento dello spessore dell'EAT fosse associato con diverse caratteristiche proprie della sindrome metabolica: correlazioni significative con livelli di colesterolo LDL, con l'insulina a digiuno, con l'adiponectina e con la pressione arteriosa. Con ricerche ulteriori, hanno, poi, potuto rilevare che gli individui studiati che presentavano una ridotta sensibilità all'insulina e bassi livelli di adiponectina avevano anche il più alto valore di spessore dell'EAT, a prescindere dal valore del BMI. Pertanto, data la scarsa sensibilità e specificità del parametro circonferenza vita, come misura di adiposità viscerale, hanno successivamente proposto che la misurazione ecocardiografica del tessuto adiposo viscerale, quindi anche dell'EAT, potrebbe fornire una misura più sensibile e più specifica del vero contenuto del grasso viscerale (Fig. 14).

Fig.14. *La misura ecocardiografica dello spessore del grasso epicardico (Epicardial fat thickness) riflette l'entità dell'adiposità viscerale.*



Infatti, la misurazione del valore della circonferenza addominale (Waist Circumference, WC), come sappiamo, è oggi ampiamente riconosciuta come parametro per la valutazione del VAT e, in tal senso, riflette l'obesità addominale viscerale, ma è anche marker di un profilo metabolico avverso, associato spesso con alto rischio cardiovascolare. Tuttavia, la misurazione della circonferenza della vita ha un fattore di confondimento assai importante, che risulta essere la quantità di grasso sottocutaneo, in particolare nelle persone gravemente obese (53).

Inoltre, in alcuni studi, la circonferenza della vita sembra, addirittura, rappresentare e quantificare meglio proprio il tessuto adiposo sottocutaneo rispetto al VAT. Pertanto, notevole interesse si è creato in questi ultimi anni per la ricerca di parametri che potessero correlare in maniera più affidabile con l'obesità viscerale, considerata la sua grande importanza e rilevanza clinica.

Il vantaggio, poi, dell'ecocardiografia, che viene eseguita di routine in pazienti cardiopatici e ad alto rischio cardiovascolare, è quello di poter ottenere la misura dell'EAT, e quindi in maniera indiretta del VAT, in modo semplice e prontamente disponibili, senza alcun costo aggiuntivo, proprio su di una popolazione importante da studiare e da monitorizzare dal punto di vista metabolico. Inoltre, come più volte sottolineato, negli innumerevoli vantaggi di utilizzare la misurazione dell'EAT, come parametro predittivo di rischio metabolico, cardiovascolare nonché cerebrale, c'è anche oltre alla velocità e alla facilità di rilievo, il basso costo di tale metodica rispetto, ovviamente, a metodiche di imaging altrettanto affidabili ma molto costose quali MNR o CT.

Tuttavia, ulteriori studi a dimostrazione che la misurazione ecocardiografica dell'EAT riflettere accuratamente il VAT dovranno sicuramente essere condotti per avvalorare l'ipotesi, ma anche per valutare l'impatto potenziale di utilizzare questa misura per monitorare l'adiposità viscerale. Pertanto, futuri studi si renderanno necessari.

### 3.5 Metanalisi sul ruolo predittivo di rischio cardio e cerebrovascolare dell'EAT

Nonostante l'importanza dell'EAT si stia affermando sempre di più nella comunità scientifica che si occupa di patologie cardiovascolari nonché ormai cerebrovascolari, gli studi descrittivi sugli esseri umani e la conoscenza del suo rapporto con la normale anatomia cardiaca e con la patologia rimangono ancora, purtroppo, molto limitati.

Negli anni 1950 e 1960, Reiner L. (67-68-69-70) e altri ricercatori (71-72) hanno studiato l'EAT in cuori normali, ipertesi o con ischemia cardiaca. I loro risultati hanno mostrato che l'EAT costituisce una significativa componente cardiaca.

In uno studio successivo su 117 cuori umani all'autopsia, il gruppo di Corradi D. (73) ha studiato la relazione tra grasso epicardico ventricolare nei cuori normali e in quelli che avevano avuto ischemia cardiaca, o affetti da ipertrofia cardiaca, o entrambi. La quantità di tessuto adiposo totale a livello cardiaco è risultata maggiore nei cuori ipertrofici, ma senza una netta correlazione statistica con l'evento ischemico. Inoltre, l'EAT, ritrovato su entrambi i ventricoli, costituiva circa il 20% della massa ventricolare totale in tutti i gruppi, anche se la massa ventricolare sinistra, come sappiamo, supera di gran lunga quella del ventricolo destro. Come risultato finale, inoltre, si è potuto constatare che il rapporto tra tessuto adiposo e peso miocardico del lato destro del cuore era più di tre volte

maggiore rispetto al lato sinistro (il peso medio di grassi per 1 gr di massa muscolare nel ventricolo destro era 0,61 gr nelle donne e 0,48 gr negli uomini, mentre i valori nel ventricolo sinistro erano 0,17 e 0,15 gr). Corradi et al. pertanto hanno potuto concludere che un rapporto costante di grasso rispetto alla massa muscolo esiste in ciascun ventricolo, che tuttavia tale rapporto non è influenzato da eventi patologici quali ischemia o ipertrofia.

La relazione positiva, poi, tra la quantità di grasso epicardico e la massa ventricolare del miocardio è stata riscontrata in uno studio ecocardiografico da Iacobellis G. (58) che ha preso in considerazione oltre 60 individui sani con una vasta gamma di adiposità. L'autopsia e i risultati ecocardiografici, quindi, ci hanno permesso di sapere che un aumento della massa miocardica durante l'ipertrofia cardiaca è associata ad un aumento consensuale e proporzionale della massa adiposa epicardica.

Inoltre, è intuitivo come la presenza di uno spessore eccessivo di grasso epicardico aggiunge peso ai ventricoli cardiaci, aumentando di conseguenza lo sforzo di pompare il sangue in tutto il corpo.

Con tali premesse l'interesse verso il rapporto causa-effetto dell'aumento dello spessore dell'EAT e le patologie non solo cardio, ma anche e soprattutto cerebrovascolari, ha preso sempre maggior piede in questi ultimi anni nella ricerca scientifica. In base infatti alle ultime acquisizioni scientifiche due sarebbero le ipotesi accreditate per correlare l'aumento dell'EAT ad un maggiore rischio di patologie cerebrovascolari e non solo:

- 1) l'ipotesi dell'insulino-resistenza;
- 2) l'ipotesi vascolare di neurodegenerazione.

Per quanto riguarda la prima ipotesi abbiamo visto come l'aging sia associato ad un'alterazione della composizione corporea caratterizzata dalla redistribuzione della massa totale a favore del tessuto adiposo. L'incremento progressivo della massa grassa centrale, a scapito di quella periferica e sottocutanea, unitamente al decremento progressivo della massa muscolare periferica, determina quella condizione nota come obesità sarcopenica, caratteristica tipica del paziente geriatrico; l'accumulo di adiposità viscerale è inoltre strettamente correlato allo stato di insulino resistenza (*Insulin Resistance*, IR). Non sorprende allora perché con l'invecchiamento aumentino tutti i fattori causali alla base della SM e come tutti questi rilievi spieghino molto bene perché l'anziano sia maggiormente esposto ai danni dell'IR.

L'importanza del ruolo svolto dall'insulina nell'invecchiamento cerebrale è nota da tempo, tanto da definire nei testi di medicina il cervello come un organo "insulinosensibile". L'ormone è rapidamente trasportato a livello del sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la barriera emato-encefalica da un meccanismo di trasporto mediato da recettori insulinici. È interessante notare come questi ultimi siano localizzati prevalentemente a livello di ippocampo, corteccia entorinale e frontale, aree notoriamente coinvolte in funzioni quali memory and learning. L'insulina è inoltre coinvolta nella produzione di importanti neurotrasmettitori quali acetilcolina e noradrenalina, e ancora la somministrazione acuta di insulina migliora le capacità mnesiche sia in soggetti normali sia in pazienti con AD (74). È noto che l'incremento acuto dei livelli circolanti di insulina, come avviene fisiologicamente nel periodo post-prandiale, determina un parallelo aumento delle concentrazioni dell'ormone a livello cerebrale, mentre un cronico stato di iperinsulinemia, come appunto in corso di IR, determina una

down-regulation dei recettori insulinici a livello della barriera emato-encefalica, riducendo così il trasporto insulinico a livello cerebrale (74).

Altre evidenze suggeriscono che lo stato di iperinsulinemia e di IR esercita un effetto negativo sulla memoria. Un vasto studio condotto su oltre 7000 persone di età 45-64 anni, non affetti da diabete, vasculopatia cerebrale o demenza, ha dimostrato che nell'arco di 6 anni (durata dello studio) soggetti iperinsulinemici presentavano un significativo calo delle funzioni cognitive rispetto a controlli non iperinsulinemici (75). Tutto ciò suggerisce con forza che uno stato di iperinsulinemia dovuto a condizioni di IR determina un ridotto trasporto e una ridotta funzione insulinica a livello cerebrale, specie nelle regioni maggiormente coinvolte in funzioni mnestiche e di apprendimento, oltre a essere coinvolto in un'alterata produzione di importanti neurotrasmettitori. Non sorprende dunque come alla disregolazione della funzione insulinica sia stato attribuito un importante ruolo nella fisiopatologia e clinica di malattie come l'AD, la VaD, ed anche il morbo di Parkinson.

In conclusione, il dato più importante che si evince da queste ricerche è proprio il possibile utilizzo di un indice, ovvero il grasso epicardico, da utilizzare come spia precoce, nonché di rapida e poco costosa acquisizione, per la valutazione del rischio cardio e cerebrovascolare in particolare nel paziente anziano metabolico, ma anche non.

Per quanto riguarda, invece, la seconda ipotesi, attraverso la quale si correla l'importanza dello studio dell'EAT con l'insorgenza di disfunzioni cerebrali, quali deficit cognitivi precoci e/o demenza, tutto nasce dall'osservazione che i depositi adiposi cardiaci rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie

vascolari, sia micro che macro, e in tal modo alterano la normale funzione di pompa cardiaca.

In particolare, l'accumulo di grasso a livello dell'epicardio rappresenta un forma di deposito adiposo attivo potenzialmente implicato nello sviluppo dell'aterosclerosi coronarica e in grado di influenzare la funzione endoteliale.

I ricercatori dell' Université de la Méditerranée di Marsiglia hanno investigato la relazione tra la presenza di depositi adiposi epicardici e la vasoreattività endotelio-dipendente della microcircolazione coronarica in soggetti sani. Il flusso sanguigno miocardico è stato determinato misurando il flusso del seno coronarico attraverso imaging di risonanza-cine magnetica. Il flusso miocardico è stato misurato sia a riposo che in risposta a stimolazione simpatica con test di pressione fredda nei soggetti sani con funzione ventricolare sinistra normale. Il volume del deposito di grasso epicardico è stato, invece, determinato manualmente. I ricercatori hanno potuto osservare che la presenza di depositi maggiori di grasso epicardico impedivano una corretta risposta allo stimolo freddo. Diversamente dai soggetti sani, infatti, non si osservava la stessa variazione della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Gli autori hanno anche notato una relazione indipendente tra la risposta attenuata e la presenza di livelli alti di adiponectina nei soggetti caratterizzati da un volume di grasso epicardico maggiore. Queste osservazioni hanno suggerito che i depositi adiposi in sede epicardica possono influenzare le risposte microvascolari e rappresentare una causa di danno endoteliale precoce (76).

E' ovvio che come i depositi di EAT riescono ad alterare la microcircolazione, nello stesso modo influenzano anche la macrocircolazione, seppure in maniera indiretta, ed in particolare svolgono un ruolo centrale nel creare una cronica

ipoperfusione a livello cerebrale, in grado di scatenare, a livello di aree cerebrali particolarmente sensibili a questo tipo di danno, una vera e propria crisi energetica neuronale, così come è definita da alcuni autorevoli esperti della materia. Tale crisi energetica sarebbe a sua volta capace di scatenare, a livello intracellulare, delle drammatiche alterazioni metaboliche, coinvolgenti, in particolar modo, la clearance di specifici metaboliti, il cui accumulo incontrollato determinerebbe un vertiginoso aumento del danno da stress ossidativo cellulare. A lungo termine, l'effetto di questo stress porterebbe ad un fenomeno di degenerazione cellulare, responsabile dello scatenarsi della sintomatologia clinica della demenza.

Pertanto l'EAT in quanto struttura di deposito di grasso ectopico proprio localizzata in sede subepicardica, attorno ad entrambi i ventricoli del cuore, a causa della sua vicinanza anatomica e funzionale al miocardio e della sua intensa attività metabolica, riveste un ruolo importante proprio sul motore della funzione cardio e cerebrovascolare, ingenerando una compromissione indiretta della corretta perfusione cerebrale (23-24). Nel paziente anziano, poi, l'alterazione della corretta perfusione cerebrale, che risulta già ridotta a causa delle modificazioni correlate proprio all'età, creerebbe un'ulteriore riduzione di flusso, aumenterebbe il rischio di un progressivo declino cognitivo, proprio come in accordo con l'ipotesi vascolare di neurodegenerazione (ridotta sintesi di ATP e stress ossidativo cellulare, produzione e sintesi di proteine aberranti, disfunzione dei neurotrasmettitori, produzione abnorme di precursori amiloidi ed iperfosforilazione della proteina tau: tutte causa ben conosciute di lesioni neurodegenerative proprie dell'AD) (25-26).



Anche se molto ancora c'è da fare in ambito di ricerca, queste ipotesi se dimostrate ulteriormente vere in altri studi scientifici avvalorerebbero l'idea di una stretta relazione tra l'EAT e il danno cerebrale vascolare e non solo, aprendo la strada a “nuovi” fattori di rischio fino ad oggi poco conosciuti e studiati che tuttavia risultano facilmente identificabili su larga scala in tutta la popolazione, così da rendere l'approccio medicale sempre maggiormente predittivo e preventivo.

## 4. DECLINO COGNITIVO

In ambito geriatrico, l'esatto inquadramento nosologico del deterioramento mentale presenta elementi di particolare difficoltà per diversi motivi: un certo declino cognitivo è associato all'invecchiamento; tale declino cognitivo si esprime in maniera diversa da individuo ad individuo; è difficile tracciare il confine tra fisiologia e patologia; molte condizioni di assai frequente riscontro in medicina geriatrica, quali depressione, delirium, sindromi da deprivazioni sensoriali, possono avere tra le loro manifestazioni cliniche una compromissione della cognitiv , che talora si determina o si aggrava anche per l'uso di molteplici farmaci comunemente usati dal paziente anziano.

Pertanto, definire gli esatti confini tra ci  che   espressione di semplice "fattore et " e ci  che   attribuibile a malattia, definire cio  fino a che punto si pu  considerare normale un anziano che lamenta perdita di efficienza delle proprie capacit  cognitive,   compito spesso difficile. Si tratta di un argomento su cui la ricerca gerontologica   da tempo impegnata, in particolare nella messa a punto di metodologie diagnostiche (quali la Valutazione Geriatrica Multidimensionale e la Valutazione Neuropsicologica) sempre pi  raffinate, sensibili e specifiche, in grado cio  di individuare il declino cognitivo nelle sue fasi pi  precoci, al fine di poter intervenire preventivamente ad arrestare o rallentare lo sviluppo e la progressione verso la demenza conclamata, mediante interventi idonei terapeutici farmacologici e non (77).

Per molto tempo, infatti, la demenza   stata considerata una normale sequela dell'invecchiamento, qualcosa di connaturato al fisiologico processo della senescenza. In realt , le modificazioni delle funzioni cognitive che si possono riscontrare con l'et  (rallentamento dei processi di apprendimento e/o

modificazioni dell'esecuzione di attività quotidiane) sono stabili e non hanno un impatto funzionale perché il soggetto anziano riesce a compensare efficacemente queste alterazioni. L'alterazione lieve e benigna delle funzioni cognitive è pertanto normalmente associata al fisiologico processo dell'invecchiamento. In tale quadro, però, rientrano i cosiddetti "anziani sani", con stati di declino cognitivo in fase pre-clinica in cui sono già presenti a livello anatomopatologico le tipiche alterazioni della malattia di Alzheimer, rappresentate dai grovigli neurofibrillari e dalle placche senili (78).

E' necessaria, quindi, un'accurata valutazione clinica e neuropsicologica per distinguere i soggetti normali da quelli che presentano un declino cognitivo di grado lieve e iniziale: questi ultimi richiederanno un'osservazione nel tempo in quanto maggiormente predisposti allo sviluppo della demenza conclamata.

Numerose classificazioni sono state sviluppate negli anni per cercare di inquadrare questo stato patologico. Si è parlato di Age Associated Memory Impairment (AAMI) con cui si definiva un disturbo di memoria lieve, non correlato ad altri deficit neuropsicologici e di entità tale da non interferire con la vita quotidiana (79). Successivamente, nuovi termini e nuove definizioni sono state proposte per classificare soggetti anziani non dementi con qualche grado di deterioramento cognitivo; il termine Age Related Cognitive Decline è stato anche incluso nel DSM-IV per definire in modo più specifico "un declino nelle funzioni cognitive identificato in modo obiettivo conseguente al processo di invecchiamento, non altrimenti attribuibile a malattia mentale o neurologica".

Criteri più selettivi sono stati poi elaborati dall'International Psychogeriatric Association con la definizione di Aging Associated Cognitive Decline in cui era prevista un'estesa valutazione neuropsicologica in grado di distinguere i pazienti

borderline per patologia da quelli sani, valutazione per altro non limitata alla sola memoria, ma che iniziava ad investigare anche altre funzioni specifiche cerebrali, nonché facente riferimento, per la prima volta, a standard di età e scolarità (80).

Solo con la classificazione internazionale delle malattie dell'OMS (WHO 1993), però, alla sua decima versione, si introduce l'espressione di Mild Cognitive Disorder per indicare un declino cognitivo che non raggiunge il livello di demenza; tale definizione presuppone comunque la presenza di una condizione medica determinante (malattia cronica, encefalopatia vascolare, etc).

Tuttavia, è nel 1999 che Petersen utilizza per primo il termine Mild Cognitive Impairment (MCI) per definire la condizione dei soggetti che presentano disturbi soggettivi e oggettivi di memoria di entità tale da non interferire con le attività della vita quotidiana e non accompagnati da deficit di altre funzioni cognitive (81). Il concetto di MCI è stato così introdotto per definire meglio la fase di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza. I criteri clinici per la diagnosi di MCI permettono di individuare una categoria di persone che presenterebbe un aumento del rischio di sviluppare demenza.

Poiché la demenza è considerata una delle problematiche più urgenti per i sistemi sanitari, costituendo una delle principali cause di disabilità in età avanzata, inquadrare, dal punto di vista diagnostico, soggetti anziani a maggior rischio di svilupparla, rappresenta un enorme vantaggio in termini di impatto sociale ed economico. Al tempo stesso, il graduale progresso nelle tecniche diagnostiche per immagini ci ha permesso una variegata caratterizzazione dei sottotipi di demenza. Purtroppo lo sviluppo nel campo della terapia non segue di pari passo i progressi in ambito diagnostico-valutativo. Tuttavia, l'obiettivo primario di tutte le ricerche che si occupano di demenza è cercare quanto più possibile di definire gli stati pre-

clinici e di prevenire tutti i fattori di rischio certi per lo sviluppo di patologie dementigene, nonché individuare tutti i fattori modificabili associati (DM II, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari, fumo, abuso di alcool, MS, AF, etc), in quanto fattori di rischio ad elevato impatto epidemiologico e pertanto suscettibili di consolidati interventi terapeutici.

#### 4.1 Classificazione MCI

Attualmente il termine MCI (declino cognitivo lieve) è quello più utilizzato nella ricerca sia clinica che sperimentale per definire gli anziani le cui funzioni cognitive cadono nell'area grigia. I criteri diagnostici di Petersen (deficit riferiti di memoria, confermati da un familiare o osservatore esterno, di entità superiore a quanto atteso per l'età e la scolarità del soggetto, normalità delle altre funzioni cognitive e completa autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, assenza di demenza diagnosticata) (81) sono stati in seguito rivisti e modificati dagli stessi autori che propongono la suddivisione del MCI in tre sottotipi:

- 1) **MCI-amnestic**: compromissione della sola funzione mnesica;
- 2) **MCI-multiple domains slightly impaired**: diverse aree cognitive lievemente compromesse;
- 3) **MCI-single non memory domain**: deficit in un'unica area cognitiva non mnesica (ad esempio il linguaggio) (82).

L'importanza di tale classificazione risiede nel fatto che ciascuna di queste entità tenderebbe ad evolvere verso forme diverse di demenza con un tasso di conversione pari al 12% annuo (Fig 15-16) (83).

Fig 15. Possibile evoluzione del MCI in diverse forme di demenza

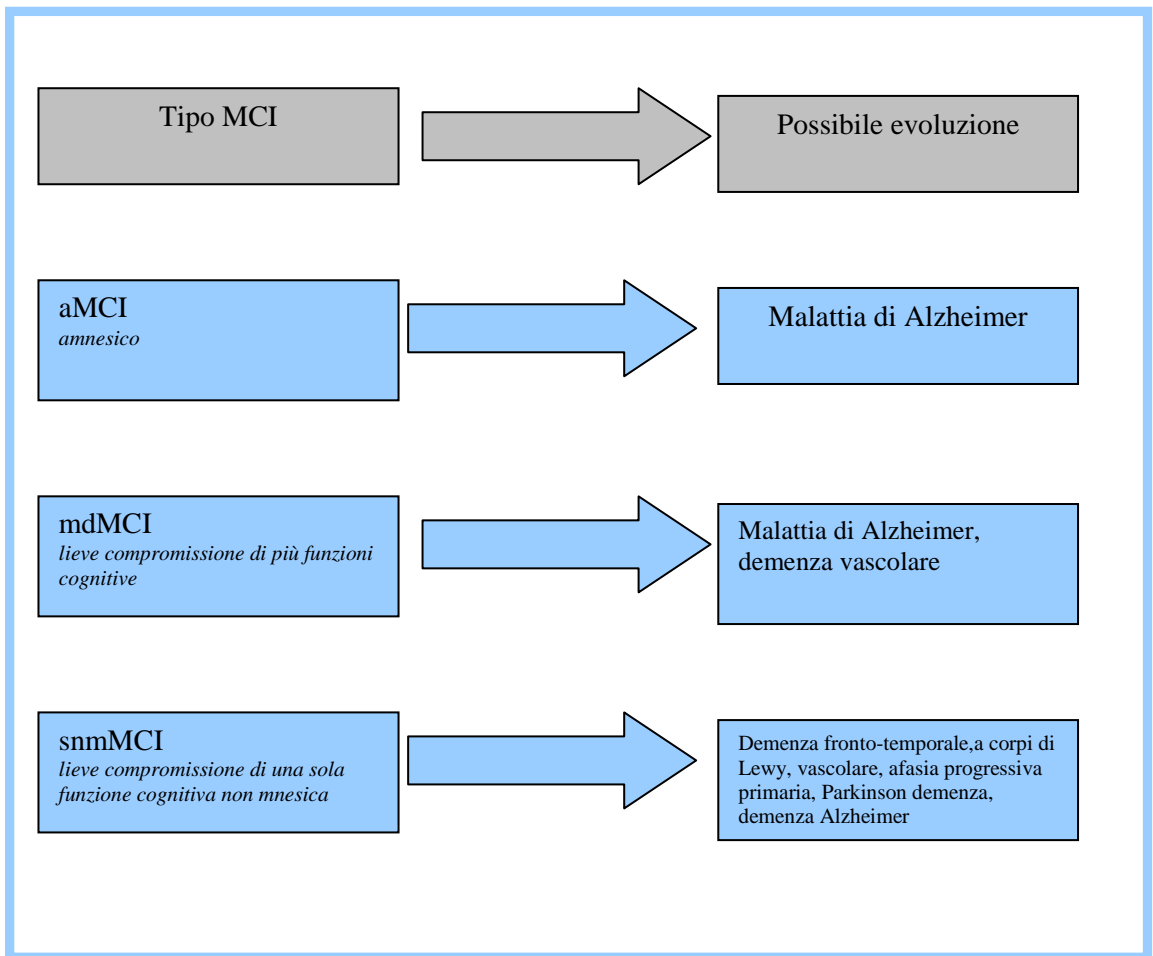
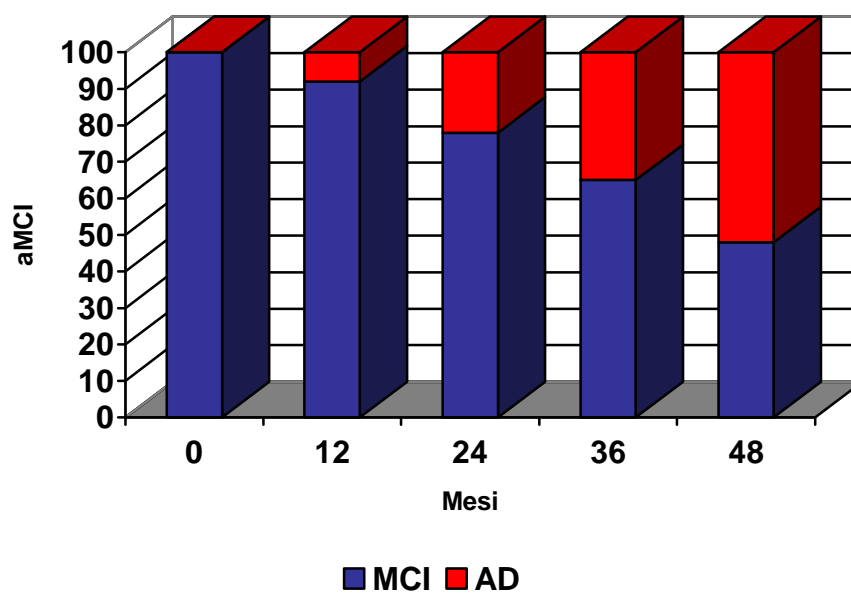


Fig 16. Conversione dei casi di MCI amnesico in demenza di Alzheimer



## 4.2 Fattori di rischio di deficit cognitivi

### 4.2.1 Fattori di rischio per AD e VaD

I fattori di rischio più frequentemente associati alla AD e, fino ad oggi identificati nei vari trials clinici, presenti in letteratura, suggeriscono un'eziologia multifattoriale e sono: l'età, la familiarità, i traumi cranici ripetuti, la scarsa istruzione e la sindrome di Down.

L'età sembra essere il fattore di rischio più rilevante come confermato dai dati di prevalenza ed incidenza della malattia.

Oltre all'età avanzata, una storia familiare positiva rappresenta il principale fattore di rischio per la malattia. Alcuni studi epidemiologici, infatti, hanno evidenziato, già da tempo, che il rischio di sviluppare la malattia è aumentato da 3 a 4 volte nei soggetti che hanno un familiare di primo grado affetto da tale patologia, contro circa il 10% dei gruppi di controllo (84). Tali dati sono stati, poi, confermati anche da studi genetici più recenti, i quali hanno dimostrato un linkage tra i casi familiari di AD e specifiche mutazioni in alcuni loci sul cromosoma 1 (gene PS1) cromosoma 14 (gene PS2) e cromosoma 21 (gene APP) (85).

I traumi cranici ripetuti favorirebbero la deposizione di  $\beta$ -amiloide, la sostanza tossica responsabile, insieme alla proteina tau, dell'insorgenza della malattia.

Mentre la relazione tra livello di istruzione e malattia di Alzheimer è stata estesamente esaminata nel corso degli ultimi dieci anni con risultati talvolta discordanti. Si pensa, tuttavia, che un alto grado di scolarità giochi un ruolo protettivo contro la malattia di Alzheimer (l'espressione clinica della malattia viene posticipata per l'alto numero di sinapsi, i sintomi della malattia vengono più a lungo mascherati, vengono condotti stili di vita più sani) (7).

Infine, le donne sembrerebbero colpite più degli uomini ma semplicemente perché hanno una vita media più lunga (3).

Tra i fattori di rischio geneticamente determinati, nella ben più frequente forma sporadica, è stata dimostrata l'associazione del genotipo  $\epsilon 4$  nel sito dell'apolipoproteina E (linkage in un locus genico del cromosoma 19q). L'ApoE è correlata con l'eliminazione di A beta (substrato per la produzione di amiloide), frammento citoplasmatico della macroproteina strutturale di membrana denominata Amyloid Precursor Protein (APP). Numerosi sono stati gli studi su varianti alleliche di geni codificanti proteine implicate nel metabolismo dell'APP, per esempio la catepsina-D (86) o l' $\alpha 2$ -macroglobulina, ma con risultati discordanti. Tuttavia, se il fisiologico processo dell'invecchiamento provoca già un aumento del deposito di precursori della  $\beta$ -amiloide, per aumentata sintesi e ridotto degrado, la presenza di altri fattori dismetabolici può accentuare tale fenomeno. Pertanto, è possibile che l'accumulo di  $\beta$ -amiloide sia più esteso in quei soggetti che presentano l'allele  $\epsilon 4$ . Inoltre, mutazioni puntiformi come quelle precedentemente descritte (APP, gene della presinilina 1- PS1, gene della presinilina 2- PS2) o polimorfiche come appunto l' ApoE (ma anche A2M, IDE, PLAU e LRP) aumentano la disponibilità dei precursori dell'amiloide (in particolar modo il precursore 1-42), ingenerando così un deposito di difficile degradazione che, in quanto "corpo estraneo", produce ingenti effetti neurotossici. Questa struttura innesca una risposta immunitaria mediata in particolare dall'interleuchina-1 con flogosi, neuronolisi, formazione di placche e gomitoli, glosi riparativa. Infatti, numerose evidenze cliniche e scientifiche hanno suggerito anche un nesso tra AD e aterosclerosi (87), infiammazione (88), reazioni autoimmunitarie (89) e colesterolo (90).



Inoltre, i depositi amiloidei generano anche nei vasi cerebrali angiopatia amiloidea. Questo ultimo elemento, in comune tra le forme di demenza puramente degenerative e le forme di demenza su base vascolare, ha messo in discussione, già da tempo, l'autonomia delle forme alzheimeriane da quelle vascolari, in special modo negli ultraottuagenari, dove i fattori etiopatogenetici dell'una e dell'altra forma sembrano coesistere inevitabilmente. L'interesse della comunità scientifica, se prima mirava soprattutto al riconoscimento delle "cause genetiche" alla base della suscettibilità allo sviluppo della AD, è andato progressivamente volgendosi, nell'ultimo decennio, verso il riconoscimento dei "fattori concausali" della AD, in gran parte modificabili e in parte già conosciuti perché fattori di rischio anche per la demenza su base vascolare. Infatti, un numero sempre maggiore di studi clinici, condotti di recente, ha evidenziato che esistono altri "probabili" fattori di rischio: esposizioni occupazionali o ambientali (solventi organici, campi magnetici, lavori manuali, presenza di alluminio nell'acqua potabile), depressione, abuso di alcool, ed inoltre tutti i fattori di rischio vascolari (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, diabete mellito tipo II, iperomocisteinemia, vita sedentaria, fumo di sigaretta) sono stati indicati come possibili responsabili (4).

La AD mostra un'ampia sovrapposizione per quanto riguarda i fattori di rischio con la demenza su base vascolare (6), con conseguente difficoltà nella distinzione clinica delle due forme di demenza. Soprattutto in età molto avanzata, prevale la cosiddetta forma "mista" per la presenza nello stesso paziente delle caratteristiche neuropatologiche e dei fattori di rischio sia della demenza di Alzheimer che di quelle vascolari (91). Pertanto, negli ultimi anni, grazie alle nuove acquisizioni, è venuta meno la tradizionale "separazione" tra malattia di Alzheimer e demenza

vascolare nelle sue varie forme: sia in vivo, attraverso numerosi clinical research, sia post-mortem; si è ormai ampiamente dimostrata la presenza di lesioni vascolari, con diversi livelli di gravità, in pazienti affetti da AD. Sono stati studiati i rapporti tra ipertensione arteriosa, malattia aterosclerotica, diabete mellito tipo II, sindrome metabolica e demenza e, sebbene i dati non siano sempre lineari, si conferma con sicurezza che vi è un aumento del rischio di malattia quando l'individuo è portatore di alcune condizioni che compromettono la funzione cardio e cerebrovascolare (7).

#### *4.2.2 Ipotesi vascolare di neurodegenerazione*

Visto il crescente interesse della comunità scientifica, proprio in questi ultimi anni, per l'associazione tra i rischi cardiovascolari e AD, tanto da risultare in una fervente attività di ricerca sull'argomento, si è resa necessaria un'opera di revisione degli innumerevoli lavori clinici per sistematizzare i dati ottenuti. Un gruppo di studiosi statunitensi dell'Università di Indianapolis ha condotto, proprio in questo anno, una revisione sistematica degli articoli presenti in letteratura sull'incidenza e sulla progressione che i vari fattori cardiovascolari possono avere sulla demenza di Alzheimer. Tutti gli studi scientifici, riguardanti un singolo fattore di rischio o inerenti più fattori, pubblicati su Pubmed, condotti dal 2000 al 2007, con coorti di 500 o più pazienti ciascuno, sono stati presi in considerazione. I risultati hanno decretato che un singolo fattore di rischio non sembra essere associato con l'insorgenza della AD nella popolazione esaminata, tuttavia l'interazione tra vari fattori di rischio modificabili come l'ipertensione arteriosa (usando un cut-off più alto per il valore di pressione sistolica), il DM II, la

mancanza di esercizio fisico, l'ipercolesterolemia, l'ApoE ε4, creerebbe i presupposti per lo sviluppo di una demenza, anche su base degenerativa (92).

Anche il Framingham Study del 2006, che ha confrontato il rischio di sviluppare la AD nei soggetti con o senza diabete mellito, su 2210 soggetti esaminati, ha concluso che il DM II da solo non aumenta il rischio di malattia, ma in associazione con altri noti fattori di rischio (iperomocisteinemia, ApoE ε4) incide sullo sviluppo della patologia (93).

Ancora nel 2007 il gruppo di Mielke MM. su *Neurology* ha pubblicato i risultati dello studio longitudinale condotto sulla demenza incidente, coordinato dai ricercatori della Johns Hopkins University School of Medicine. Un totale di 135 pazienti anziani con AD incidente è stato seguito per una media di 3 anni con lo scopo di valutare l'effetto dei vari fattori vascolari sulla velocità di progressione della malattia. Infatti, erano già emerse considerevoli evidenze a livello epidemiologico che i fattori di rischio cardiovascolari aumentavano il rischio di Alzheimer incidente, tuttavia pochi studi avevano esaminato il loro effetto sulla progressione della malattia dopo la diagnosi di AD. In conclusione, l'ipertensione arteriosa, l'angina e la sedentarietà sono risultate associate ad una maggiore velocità di declino cognitivo e, pertanto, fattori di rischio modificabili nell'ambito di una prevenzione secondaria nella AD (94).

Infine, nel Gennaio del 2008 uno studio retrospettivo, condotto in Finlandia su 504 soggetti, affetti da ipercolesterolemia già da 10 anni e con diagnosi di AD, di età media 68.8 anni, ha dimostrato che la non correzione degli alti livelli di colesterolo con farmaci ipolipemizzanti aumenta il rischio di sviluppare AD in tempi successivi (7).

#### 4.3 Metanalisi sulla probabile associazione tra EAT e declino cognitivo

Viste le premesse suddette ed il crescente interesse verso nuovi markers di rischio cardio e cerebrovascolari, abbiamo voluto effettuare una medline, tramite l'ausilio di PubMed, prendendo in considerazione gli articoli originali dedicati al tessuto adiposo epicardico, pubblicati tra il 1985 e il 2005, per valutarne la sua possibile associazione con il declino cognitivo, in special modo nei pazienti anziani. I termini di ricerca che abbiamo usato sono stati "grasso epicardico", "tessuto adiposo epicardico", "grasso subepicardico", "grasso viscerale" ed "ecocardiografia" associati a "Mild Cognitive Impairment", "Dementia", "Vascular Hypothesis of Neurodegeneration", "Elderly".

Tutti gli articoli sono stati identificati in lingua inglese in full-text. Abbiamo cercato anche negli elenchi di riferimento degli articoli identificati e il database per ulteriori articoli rilevanti.

Una crescente mole di articoli ha messo in evidenza che la distribuzione regionale del grasso svolge un ruolo importante nello sviluppo di un profilo di rischio metabolico sfavorevole e di rischio cardiovascolare. Pertanto, l'accumulo di VAT è ora largamente considerato come una caratteristica distintiva della cosiddetta sindrome metabolica (52). Il riconoscimento che il tessuto adiposo sia un organo endocrino molto complesso che genera varie molecole capaci di effetti locali e sistemici ha posto notevole interesse nella ricerca sul tessuto adiposo. Nonostante le loro proprietà simili, il tessuto adiposo sottocutaneo rispetto al deposito adiposo viscerale, è oggi riconosciuto come avente distinte caratteristiche.

Un recente studio, pubblicato su *Neurology* (95), infatti, mette ancora una volta in evidenza l'importanza della distribuzione e localizzazione del grasso e come il grasso viscerale faccia aumentare il rischio di demenza. La presenza di una

quantità eccessiva di grasso a livello addominale, infatti, si associa spesso a numerose patologie come il DM II, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e le malattie cardiovascolari. Ma non solo, il suddetto studio ha messo in evidenza lo stretto legame fra circonferenza vita e la probabilità di ammalarsi di AD (95).

Il morbo di Alzheimer è la demenza progressiva invalidante più frequente nel soggetto anziano, è una malattia in cui la componente genetica sembra avere un ruolo preponderante, anche se non è la sola. L'ipotesi genetica viene attualmente indagata a fondo e sono state rintracciate particolarità coinvolte nella malattia su diversi cromosomi (84-85-86-87). Nel corso degli anni, tuttavia, si è pensato anche a fattori ambientali nella genesi della demenza, e sono state fatte svariate ipotesi per esempio, per un certo periodo si è ritenuto potesse essere causata dall'intossicazione da alluminio. Un altro fattore accreditato come possibile causa e su cui si continua a discutere è la possibile influenza del livello di istruzione (84).

Considerando, invece, lo stile di vita, uno studio condotto da ricercatori americani ha evidenziato che chi è in sovrappeso a 40 anni ha una maggiore probabilità di sviluppare AD ed altre demenze durante l'invecchiamento, rispetto a chi è normopeso. Secondo l'articolo pubblicato da *Neurology*, la rivista della Società Americana di Neurologia, il rischio è 3,6 volte maggiore. Ad essere studiati sono stati 6583 californiani di età compresa tra i 40 e i 45 anni, a cui è stata misurata la densità addominale, cioè la distanza, verificata con un calibro, tra l'addome posteriore e quello anteriore. Questa misura è correlata con la quantità di grasso viscerale, cioè quello che si concentra intorno agli organi. Trentasei anni dopo il 16% dei partecipanti ha avuto una diagnosi di demenza, in base a questo studio l'aver un grande addome, con una distribuzione della massa grassa a livello

viscerale, costituisce un importante fattore di rischio; in più per chi lo ha ed è anche obeso si arriva a una probabilità di 3,6 volte maggiore, ma anche chi ha un grande addome e non è sovrappeso rischia fino a 2,3 volte di più (95). “Considerando che il 50% degli adulti americani ha questo problema, il risultato è preoccupante”, come ha spiegato Rachel Whitmer, del centro ricerche Kaiser Permanente di Oakland, in California.

Ricordiamo, quindi, che l'accumulo viscerale di grasso è legato non solo a fattori genetici, ma anche all'alimentazione ed allo stile di vita che possono contribuire ad aggravare o meno la predisposizione familiare. Una persona che si alimenta in modo equilibrato (privilegiando grassi vegetali anziché animali e consumando molta frutta e molta verdura, ricche di fibre) e che svolge regolarmente attività fisica non accumula grasso né in periferia né sull'addome. Diventa quindi intuibile, come abbiamo più volte affermato, l'importanza che lo stile di vita ha nella prevenzione dell'obesità e, di conseguenza in età più avanzata, nella prevenzione delle patologie dementigene. Per quanto riguarda l'attività fisica i benefici sono innegabili: il compenso glicemico, il profilo lipidico ed il benessere generale migliorano con un'attività fisica svolta regolarmente con una frequenza di almeno 3 volte la settimana. Per i soggetti obesi si consigliano almeno 5 sedute settimanali di circa 30 minuti. Unitamente all'attività fisica è inoltre necessario attuare:

- mantenere la glicemia a livelli quasi normali;
- normalizzare l'assetto lipidico;
- stabilizzare il proprio peso corporeo.

Infine, ricordiamo che l'obesità è comunque correlata ad uno stato infiammatorio cronico e che non possono esistere diete generalizzate che non tengano conto degli equilibri personali e della risposta individuale al cibo.

Mentre gran parte dell'interesse si è concentrato sull'importanza del grasso intra-addominale viscerale, anche alcuni depositi viscerali extra-addominali, compreso il grasso mediastinico ed epicardico, sono stati recentemente studiati e passati in rassegna dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale. Così, l'idea di effettuare una medline su tale argomento ci ha permesso di passare in rassegna le prove, ormai in rapida crescita, sul ruolo specifico del tessuto adiposo epicardico, sia come marcatore di rischio cardiaco sia come possibile giocatore potenzialmente attivo nello sviluppo della patologia cardio-cerebrale.

In accordo con l'Ipotesi Vascolare della Demenza di Alzheimer si ritiene, infatti, che l'aumento dello spessore del grasso epicardico sia in grado di interferire con il normale meccanismo di pompa cardiaca attraverso una serie di alterazioni vascolari sia micro che macrovascolari. Tutto ciò finisce per dar luogo a fenomeni di ipoperfusione cerebrale cronica (23-24) in grado di scatenare, a livello di aree cerebrali particolarmente sensibili a questo tipo di danno, una vera e propria crisi energetica neurogliale, così come è definita da alcuni autorevoli esperti della materia. Tale crisi energetica sarebbe a sua volta capace di scatenare, a livello intracellulare, delle drammatiche alterazioni metaboliche, coinvolgenti, in particolar modo, la clearance di specifici metaboliti, il cui accumulo incontrollato determinerebbe un vertiginoso aumento del danno da stress ossidativo cellulare. A lungo termine, l'effetto di questo stress porterebbe ad un fenomeno di degenerazione cellulare, responsabile dello scatenarsi della sintomatologia clinica della demenza. Tanto più nel paziente anziano, la cui perfusione cerebrale è già

ridotta a causa delle modificazioni correlate con l'età, un'ulteriore riduzione del flusso, dovuta a fattori di rischio cerebro-vascolari, ingenererebbe, per ridotta sintesi di ATP e conseguente stress ossidativo, neurotossicità.

Quindi la ridotta capacità di mantenere un'adeguata perfusione cerebrale, dovuta come abbiamo visto, a diversi meccanismi che entrano in gioco quando lo spessore del grasso epicardico supera valori considerati ancora nella norma, potrebbe essere un meccanismo secondario di danno cerebrale e conseguente declino cognitivo.

La ricerca continua la sua copiosa attività proprio in questo campo, alla luce delle scoperte finora raggiunte, poiché, se fossero dimostrati validi gli argomenti su citati, in base a queste recenti evidenze la AD potrebbe a ragione essere definita come “un disordine primariamente vascolare con conseguenze neurodegenerative” (10).



## 5. STUDIO CLINICO

### 5.1 Scopo dello studio

Quasi tutti i fattori di rischio cardiovascolari sono stati saggiati dalla letteratura scientifica in relazione alla prevenzione dei deficit cognitivi, ma di recente, è stato supposto un probabile link predittivo, ancora in corso di approfondimento, con un altro probabile fattore di rischio cardiovascolare: l'accumulo di grasso a livello epicardico (*Epicardial adipose tissue*, EAT). In generale, l'accumulo di grasso ectopico a livello di organi chiave coinvolti direttamente nella funzione cardiovascolare potrebbe, altresì, contribuire all'aumento della prevalenza delle patologie cardiovascolari, come da tempo già in studio, ma anche incrementare, nonché ingenerare, patologie cerebrovascolari, attraverso una compromissione indiretta, infatti, della corretta perfusione cerebrale (23-24). Nel paziente anziano, poi, l'alterazione della corretta perfusione cerebrale, che risulta già ridotta a causa delle modificazioni correlate proprio all'età, creerebbe un'ulteriore riduzione di flusso, aumenterebbe il rischio di un progressivo declino cognitivo, poiché porterebbe ad una "crisi energetica neuronale" con ridotta sintesi di ATP e stress ossidativo cellulare. Tale meccanismo sarebbe responsabile della produzione e della sintesi di proteine aberranti, della disfunzione dei neurotrasmettitori, della produzione abnorme di precursori amiloidi ed iperfosforilazione della proteina tau, causa delle ben conosciute lesioni neurodegenerative dell'AD (10). In tale contesto nozionistico, lo studio dell'EAT risulta quanto mai rilevante. Infatti, l'EAT in quanto struttura di deposito di grasso ectopico proprio localizzata in sede subepicardica, attorno ad entrambi i ventricoli del cuore, a causa della sua vicinanza anatomica e funzionale al miocardio e della sua intensa attività

metabolica, riveste un ruolo importante proprio sul motore della funzione cardio e cerebrovascolare (27). Recenti studi, infatti, hanno suggerito che l'aumento dell'adipe in tale sede possa essere un importantissimo fattore di rischio cardiovascolare, oltre che un indice indiretto di ipoperfusione cerebrale (23).

Sulla via intrapresa dal panorama scientifico nazionale ed internazionale si colloca il nostro studio, stimolati dal crescente interesse verso l'associazione tra spessore del grasso epicardio e l'insorgenza di deficit cognitivi, considerando che rappresentano patologie di grande rilevanza epidemiologica, soprattutto nella popolazione geriatrica, abbiamo voluto investigare il rischio di sviluppare deficit cognitivi in pazienti con particolari pattern cardiovascolari, attraverso lo studio delle maggiori funzioni cerebrali primariamente compromesse.

In accordo con l'Ipotesi Vascolare di Neurodegenerazione si ritiene, infatti, che lo spessore dell'EAT possa avere un ruolo importante nel determinismo di una serie di fenomeni che conducono alla fine ad ipoperfusione cerebrale cronica in grado di scatenare, a livello di aree cerebrali particolarmente sensibili a questo tipo di danno, una vera e propria crisi energetica neurogliale, così come è definita da alcuni autorevoli esperti della materia (96-97-98). Tale crisi energetica sarebbe a sua volta capace di scatenare, a livello intracellulare, delle drammatiche alterazioni metaboliche, coinvolgenti, in particolar modo, la clearance di specifici metaboliti, il cui accumulo incontrollato determinerebbe un vertiginoso aumento del danno da stress ossidativo cellulare (96-97-98). A lungo termine, l'effetto di questo stress porterebbe ad un fenomeno di degenerazione cellulare, responsabile dello scatenarsi della sintomatologia clinica tipica delle demenza su base neurodegenerativa. In quest'ottica, l'accumulo di  $\beta$ -amiloide sarebbe solo un epifenomeno del processo patologico, da far risalire addirittura, secondo alcune

ricerche condotte su tessuto cerebrale umano e murino, al disperato tentativo, da parte del neurone, di ritardare la morte cellulare (99-100).

Con tali premesse, il nostro interesse è stato rivolto a dimostrare che in pazienti con particolari pattern cardiovascolari il rischio di sviluppare deficit cognitivi sembra maggiore che nella restante popolazione geriatrica. In particolare, lo studio dello spessore del EAT nei pazienti anziani selezionati ci ha spinto ad occuparci della sua eventuale associazione con il declino cognitivo di tali soggetti. Lo studio così condotto, in pazienti opportunamente selezionati per patologia e comorbilità, seppure in età geriatrica, potrebbe rappresentare un enorme potenziale preventivo per i disturbi cognitivi dei pazienti, sebbene con aspetti ancora non chiariti del tutto e da approfondire maggiormente.

Pertanto, i risultati attesi dalla nostra ricerca sono stati i seguenti:

- END-POINT PRIMARIO:
  1. Valutare in un campione di pazienti anziani, non dementi, con pattern di rischio cardiovascolare omogeneo, l'entità dello spessore dell'EAT, tramite metodica ecocardiografica 2D, in relazione alla percentuale di quadri cognitivi dubbi, valutati tramite l'ausilio della testistica specialistica geriatrica di I livello, al fine di determinare l'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra aumento dello spessore dell'EAT e declino cognitivo;

- END-POINT SECONDARI:
  1. Valutare in pazienti con aumento dello spessore dell'EAT e con iniziali deficit cognitivi la reale situazione cognitiva tramite la testistica specialistica geriatrica di II livello (VNP), indagando, pertanto, le maggiori funzioni cerebrali compromesse;

## 5.2 Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, diretto dal Prof. V. Marigliano, Azienda Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma. Sono stati selezionati, in modo random, pazienti afferenti alle strutture geriatriche (ambulatorio di medicina predittiva, ambulatorio geriatrico, Day-Hospital e Day-Service Geriatrico), di età compresa tra i 56 ed i 94 anni, di entrambi i sessi, nell'arco temporale di circa 1 anno, che giungevano alla nostra osservazione in parte da percorsi di prevenzione, in parte per controlli annuali ambulatoriali inerenti patologie cardio-vascolari già diagnosticate in precedenza. Infatti, i pazienti sono stati selezionati anche in base alla presenza o meno di fattori di rischio cardiovascolari quali: ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito tipo II, fumo, etc, in modo da avere un campione rappresentativo in quanto a comorbilità della popolazione anziana ed il più possibile omogeneo fra loro.

Sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva per pregresso infarto acuto del miocardio, scompenso cardiaco, ateromasi carotidea, caratterizzata da placca di tipo instabile. Ed inoltre, sono stati esclusi pazienti con diagnosi di demenza sia su base vascolare che degenerativa già accertata o con esiti di patologie

cerebrovascolari accertate (non progressivo ictus cerebri né TIA). Tutti i pazienti sono stati poi sottoposti ad una Valutazione Multidimensionale Geriatrica Globale (VMD) per valutare, tramite l'ausilio della testistica specialistica di I livello, l'ambito cognitivo, psico-affettivo e funzionale al fine di escludere pazienti con forme latenti o iniziali di demenza e di depressione. Tutti i pazienti sono stati sottoposti anche ad accertamenti clinico-strumentali quali: ecocardiogramma color Doppler transtoracico a riposo 2D per la valutazione dello spessore dell'EAT ed esami ematochimici di routine.

I pazienti afferenti allo studio clinico sono stati suddivisi in due gruppi in base all'entità dello spessore dell'EAT rilevato all'esame ecocardiografico, ed i pazienti in cui è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa con un quadro cognitivo dubbio sono stati successivamente sottoposti a Valutazione specialistica geriatrica neuropsicologica (VNP) di II livello. In particolare, sono state utilizzate le seguenti scale della VNP: MMSE (Mini Mental State Examination) per la valutazione in ambito clinico delle capacità cognitive globali del soggetto; GDS (Geriatric Depression Scale) per la determinazione dei sintomi depressivi e del tono dell'umore; il test delle matrici attenzionali numeriche per la valutazione dell'attenzione selettiva visiva; il Trail Making test A e B per esplorare la capacità di shifting attenzionale (di selezione consecutiva); test di memoria di prosa o raccontino di Babcock per la determinazione della rievocazione immediata (RI) e della rievocazione differita (RD) di un testo; test di memoria verbale o 15 parole di Rey scelto come compito di memoria verbale per la valutazione della RI e RD di una lista di 15 parole; test di fluenza verbale per categorie fonetiche-semantiche e per associazione libera di parole per la

determinazione dell'ampiezza del magazzino lessicale, delle capacità di accesso al lessico e dell'organizzazione lessicale.

Tutti i test di valutazione presi in considerazione sono stati poi standardizzati nel punteggio finale tramite l'ausilio di tabelle di correzione in funzione dell'età e della scolarità del paziente di volta in volta in esame.

Il Follow-up ha previsto controlli ecocardiografici e della testistica specialistica anche a distanza di 3 mesi dalla stessa procedura.

### *5.2.1 Profilo dei pazienti ed analisi cliniche di base*

Lo studio è stato condotto su di un campione totale di 57 pazienti, di entrambi i sessi, tra i 56 e i 94 anni di età, che rispettavano i criteri di inclusione e di esclusione, su menzionati, posti in essere dal disegno dello studio, suddivisi poi in due gruppi in base alla presenza ecocardiografica, al momento del reclutamento, di un aumento dello spessore del tessuto adiposo epicardico (*Epicardial Fat Thickness*, EFT). Considerando come cut off di EFT aumentato se  $> 7.5$  mm.

Il campione in esame è stato così rappresentato: 46% gruppo con  $> EFT$  e 54% gruppo con  $< EFT$  (Fig. 17- 18). Con valore dell'EFT, infatti,  $>$  di 7.5 mm i pazienti sono stati allocati nel gruppo nominato "GRUPPO  $> EFT$ ", mentre con valore dell'EFT  $< 7.5$  mm nel gruppo nominato "GRUPPO  $< EFT$ ".

Fig. 17. Considerando come cut off di EFT uno spessore aumentato se  $> 7.5$  mm, il campione in esame è stato così rappresentato:

- 46% gruppo con  $> EFT$
- 54% gruppo con  $< EFT$

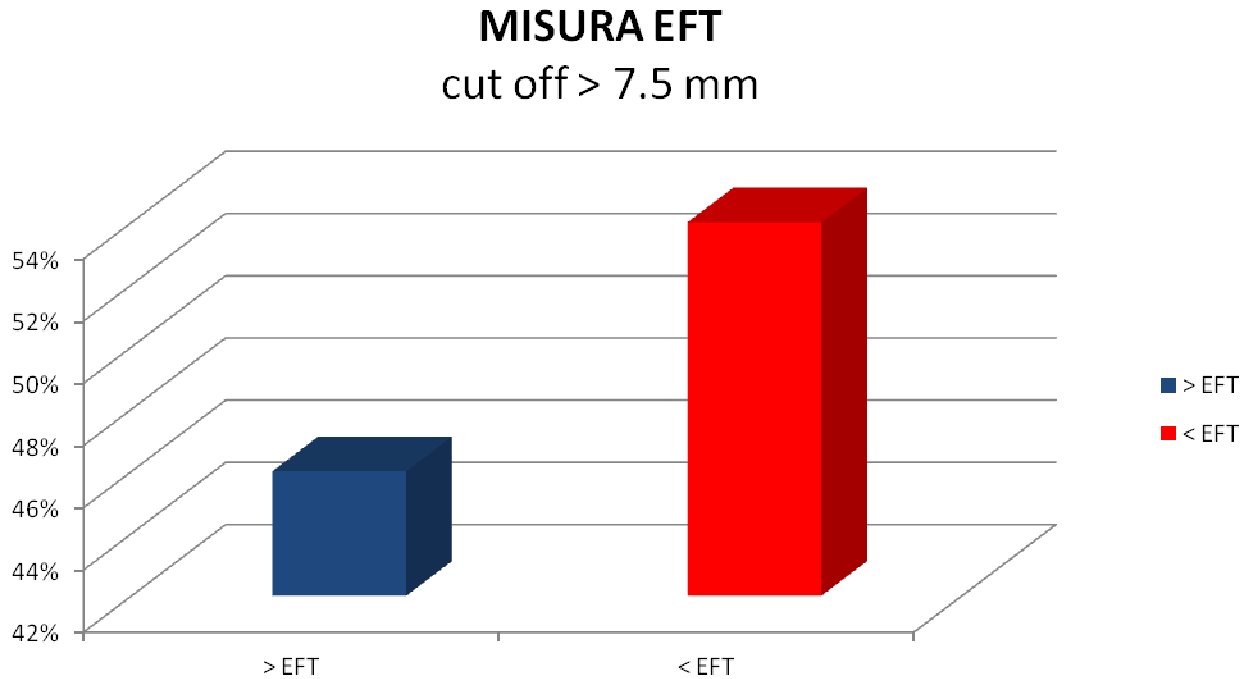
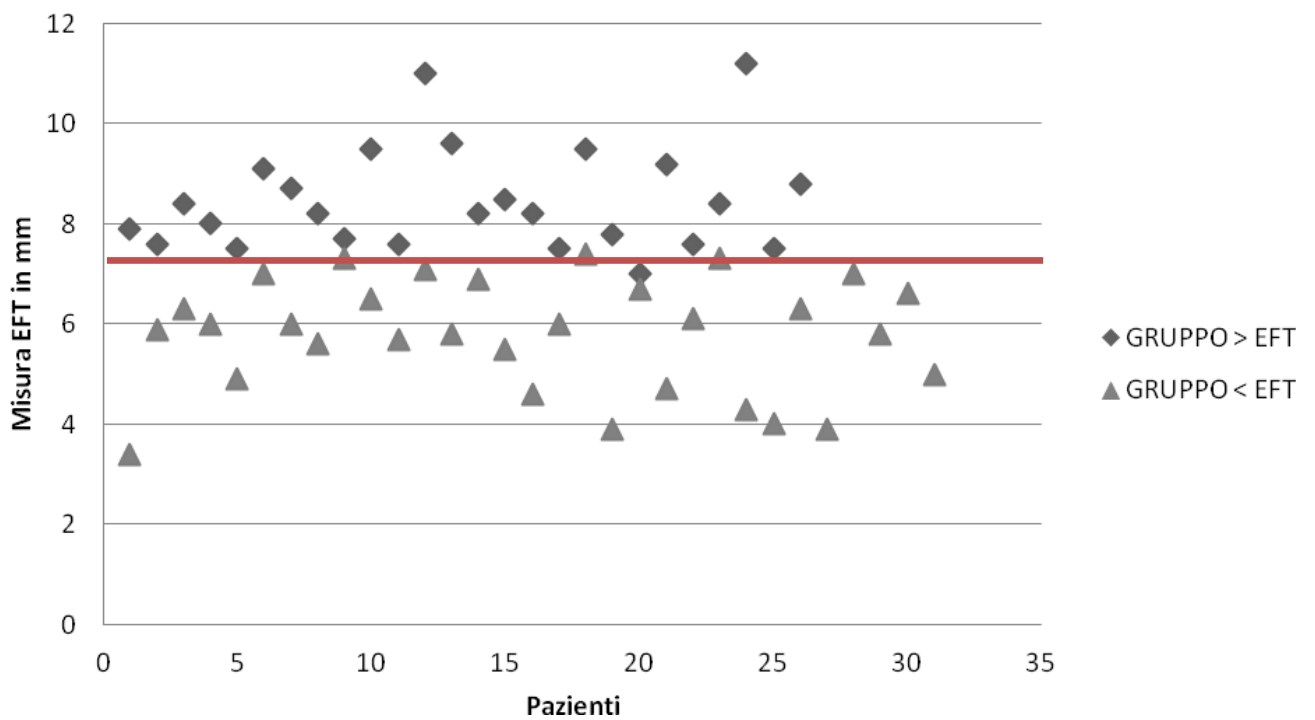
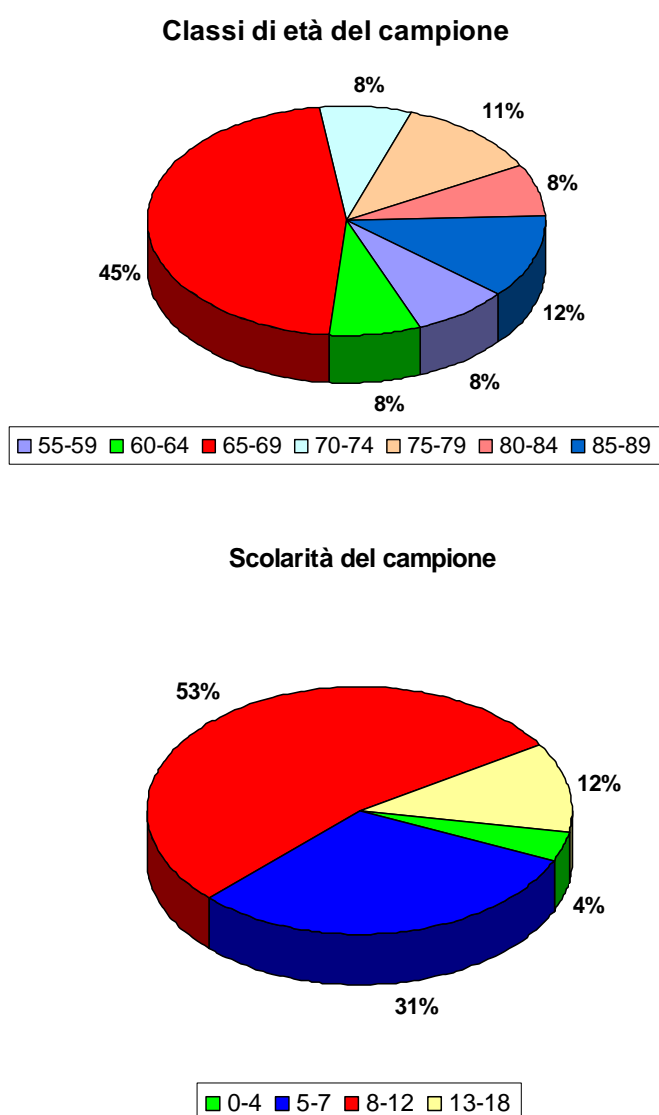


Fig. 18. Valori dell'EFT in mm del campione totale dei partecipanti allo studio



GRUPPO > EFT: Il gruppo dei pazienti con aumento dello spessore dell'EAT è stato rappresentato da 26 pazienti, di cui 11 maschi e 15 femmine, con un'età media di  $71,42 \pm 8,30$  (range 58-89) ed una scolarità media (in anni di studio) di  $8,15 \pm 3,17$  (range 0-13) (Fig.19-20).

Fig. 19-20





All'anamnesi patologica remota il 45% dei pazienti risultava essere affetto da ipertensione arteriosa in trattamento, il 26% con sartanici e il 19% con Ace-inibitori, in buon compenso farmacologico, senza segni apparenti di compromissione di danno d'organo; mentre il 27,5% dei pazienti arruolati nel gruppo > EFT presentava comorbidità per ipertensione arteriosa, DM II, già in trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti orali, ed ipercolesterolemia, compensata con l'uso di statine; solo il 14,7% presentava ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia non trattate farmacologicamente, ma con presidi dietetici; infine, al 12,2% dei pazienti era stato diagnosticato tramite curva glicoinulinemica una condizione di intolleranza agli idrati del carbonio non ancora trattata farmacologicamente.

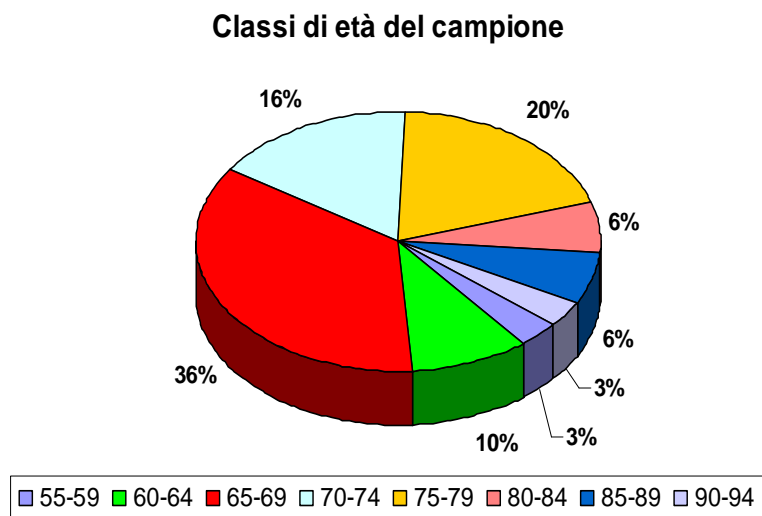
All'anamnesi fisiologica il 15% dei pazienti risultava essere fumatore ed il 41% ex-fumatore; mentre il 44% dichiarava di non aver mai fumato.

Infine, all'anamnesi farmacologica il 48% faceva uso di antiaggreganti, il 9,5% di anticoagulanti, oltre all'uso degli altri farmaci per le comorbidità su descritte.

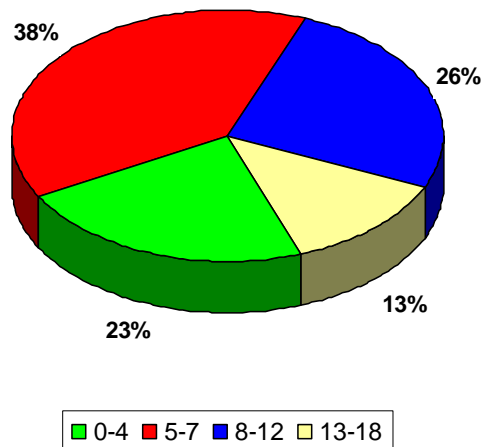
Tutti i pazienti al momento dell'arruolamento nello studio clinico si recavano presso le nostre strutture per accertamenti clinico strumentali delle loro condizioni di salute ed, in particolare il 36,1% dei paziente lamentava, all'anamnesi patologica prossima, un rialzo recente dei valori pressori, nonostante la terapia già in atto, il 29,4% iniziale dispnea per sforzi di lieve entità, il 14,3% affaticabilità, il restante 20,2% risultava, invece, del tutto asintomatico, ma si recava presso gli ambulatori delle nostre strutture geriatriche per controlli routinari della loro condizione di salute.

GRUPPO < EFT: Il gruppo dei pazienti che non presentava un aumento dello spessore dell'EAT all'esame ecocardiografico, invece, arruolati come gruppo di controllo, è stato costituito da 31 pazienti, di cui 14 maschi e 17 femmine, con un'età media di  $72,10 \pm 8,53$  (range 56-94) ed una scolarità media (in anni di studio) di  $7,00 \pm 3,78$  (range 0-18) (Fig. 21-22).

Fig.21-22



**Scolarità del campione**



All'anamnesi patologica remota il 38% dei pazienti risultava essere affetto da ipertensione arteriosa, in buon compenso farmacologico; il 19,5% da DM II ed ipercolesterolemia; il 22,5% presentava dislipidemia; infine, al 20% dei pazienti presentava comorbilità per le patologie su citate.

All'anamnesi fisiologica il 19,3% dei pazienti risultava essere fumatore ed il 43% ex-fumatore; mentre il 37,7% dichiarava di non aver mai fumato.

All'anamnesi farmacologica il 51% faceva uso di antiaggreganti, il 6,4% di anticoagulanti, 19,6% di statine ed il 23% di antidiabetici orali, solo 11% di antiipertensivi.

### *5.2.2 Valutazione internistica*

La valutazione internistica, a cui sono stati sottoposti i pazienti di entrambi i gruppi, è stata espletata in regime ambulatoriale ed ha comportato:

1) una valutazione anamnestico/clinica (i cui risultati sono stati riportati sopra) con raccolta anamnesi completa, terapie farmacologiche, accurato esame obiettivo di tutti gli organi ed apparati, completo di elettrocardiogramma (ECG a 12 derivazioni) di base a riposo, misurazione della pressione arteriosa, del peso, dell'altezza, della circonferenza vita, calcolo del BMI e valutazione della comorbilità per rischio cardiovascolare;

2) una valutazione bioumorale (marcatori di rischio cardiovascolare/indici metabolici) con esami ematochimici di screening quali: emocromo completo con formula leucocitaria, elettroliti sierici (ionemia), test di funzionalità epatica e renale, enzimi miocardici, curva da carico di glucosio con dosaggio della glicemia, dell'insulinemia dove necessaria, colesterolo tot., LDL, HDL, trigliceridi, creatininemia, dosaggio ormoni tiroidei, vit. B12 e acido folico,

albumina, etc; questi ultimi effettuati anche per identificare eventuali altre cause trattabili di declino cognitivo, nonché per individuare patologie concomitanti.

I dati raccolti relativi alla composizione corporea non sono stati tuttavia utilizzati in questa fase di valutazione dello studio, ma rimangono fonti preziose per ulteriori, nonché necessari, approfondimenti sul tema e per la valutazione di correlazioni statistiche differenti rispetto alla nostra tesi in essere.

### *5.2.3 Valutazione cardiologica*

La valutazione cardiologica, anch'essa espletata in regime ambulatoriale, presso il Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, del Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "Sapienza", ha comportato, oltre all'esame obiettivo cardiologico espletato insieme a quello generale, anche l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico a riposo per lo studio generale di base della morfologia e della funzionalità cardiaca nonché per la misurazione ecocardiografica dell'EAT.

Tutti i soggetti sono stati informati, fin dal primo contatto, dell'iter diagnostico e terapeutico che veniva loro offerto e tutti hanno sottoscritto un consenso informato alla ricerca con il benestare al trattamento dei dati.

### *5.2.4 Misurazione ecocardiografica dell'EAT*

La misurazione ecocardiografica, in tutti i pazienti afferenti al nostro studio, è stata eseguita, da un unico operatore, con apparecchio ecocardiografo fisso Esaote My Lab 50 X-Vision Gold, con sonda cardiologica dedicata da 3.5 Mhz, adattando la frequenza di volta in volta all'impedenza acustica del torace del soggetto in esame. La metodologia scelta per la misurazione dello spessore

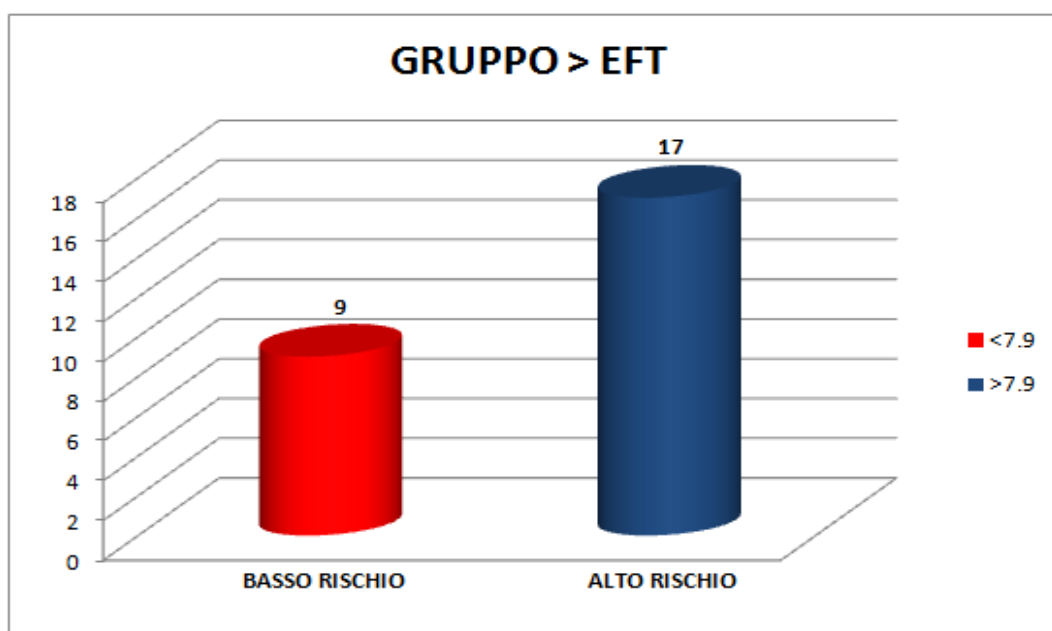
dell'EAT è stata impostata in base alle linee guida di rilevazione ecocardiografica nazionali ed internazionali. In particolare, è stato eseguito un esame ecocardiografico standard per la valutazione cardiologica di base (effettuato utilizzando sia la tecnica M-Mode che 2D, per poi essere completato dallo studio Doppler e Color-Doppler), con rilievi classici ecocardiografici sia per il ventricolo sinistro che destro, atti a valutare anche la funzionalità cardiaca, posizionando la sonda dedicata a livello del III-IV spazio intercostale sinistro lungo la linea parasternale (finestra parasternale sinistra), a paziente supino e in decubito sul fianco sinistro, con lo schienale del lettino sollevato di 30°; ma sono state anche eseguite le misure dello spessore dell'EAT, in asse lungo e poi in asse corto, in M-Mode e 2D, lungo il bordo esterno della parete libera del ventricolo destro.

L'EAT è stato identificato come lo spazio eco-privo situato tra i foglietti epicardici; il suo spessore è stato rilevato perpendicolarmente alla parete libera del ventricolo destro in tele-diastole, per tre cicli cardiaci consecutivi. Per standardizzare il punto di osservazione, è stato preso in considerazione l'anulus aortico come punto di riferimento anatomico, nonché la traccia elettrocardiografica di riferimento sul monitor rispetto al ciclo cardiaco. Così le misurazioni sono state eseguite all'altezza del punto, situato sulla parete libera del ventricolo destro, al centro del fascio ultrasonografico, diretto perpendicolarmente all'anulus aortico, in fase telediastolica. Le immagini ecocardiografiche sono state storate nel data-base della macchina ecocardiografica e successivamente anche registrate in un database informatico al di fuori dell'apparecchio ecocardiografico per la valutazione della possibile riproducibilità delle misure così acquisite.

### *5.2.5 Stratificazione del rischio cardiovascolare in base all'EFT*

Considerando che tutto il campione del nostro studio, sia facente parte del I che del II Gruppo in esame, presentava delle patologie cardiovascolari ben specifiche, nonché delle comorbilità per rischio cardiovascolare, attraverso la valutazione dell'entità dello spessore dell'EAT è stato tentato un approccio di stratificazione del rischio stesso di ognuno dei pazienti selezionati. In particolare l'omogeneità del pattern di rischio cardiovascolare, in base al quale è avvenuto il reclutamento stesso, ha permesso di avere un campione abbastanza uniforme, così poi, tramite la metodica ecocardiografica, si è acquisito l'unico dato "variabile" che potesse rappresentare la differenza tra i 2 gruppi e, all'interno di essi, anche dei casi maggiormente più a rischio. Pertanto, in relazione ai valori di misurazione dell'EFT, i pazienti sono stati non solo divisi in 2 gruppi, in base alla presenza o meno di un rischio cardio-metabolico aggiuntivo dato dall'aumento dello spessore di tale particolare grasso viscerale, ma anche suddivisi poi all'interno del gruppo con spessore aumentato in altri 2 sottogruppi, in base alla stima di basso o alto rischio. Ovvero è stata proposta una stratificazione ulteriore del rischio cardiovascolare dei pazienti presi in considerazione in base all'EFT. Infatti, il I Gruppo è stato ulteriormente suddiviso in pazienti a basso rischio (numero casi 9) quando il valore dell'EFT, pur superando il cut off designato come valore fuori range, è risultato < di 7.9 mm, ed in pazienti ad alto rischio (numero casi 17) quando il valore dell' EFT è risultato > di 7.9 mm (Fig. 23).

Fig. 23



Successivamente tale rischio è stato poi messo in relazione con la percentuale di quadri cognitivi dubbi, valutati tramite l'ausilio della testistica specialistica geriatrica di I livello, al fine di determinare l'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra aumento dello spessore dell'EAT e declino cognitivo;

#### 5.2.6 Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG)

Tutti i pazienti afferenti al nostro studio sono stati sottoposti a VMG, mediante test che stimano diversi ambiti di interesse geriatrico; prevalentemente, quello cognitivo e quello psico-affettivo.

In particolare, per l'assessment dello stato cognitivo e psico-affettivo sono stati utilizzati strumenti standardizzati ed internazionali di screening, quali il Mini Mental State Examination (MMSE) (101), ampiamente diffuso, facile da somministrare, fornito di norme che permettono l'aggiustamento per età e livello di scolarità, e la Geriatric Depression Scale (GDS) (Fig. 24-25).

Fig. 24

## MINI MENTAL STATE EXAMINATION

### ORIENTAMENTO TEMPORO-SPAZIALE

- 1 Qual'è l'anno, la stagione, la data, il giorno della settimana, il mese? \_\_\_/5  
2 Dove siamo: regione, provincia, città, luogo (ospedale o casa), piano? \_\_\_/5

### REGISTRAZIONE

- 3 Annunciare al paziente che si farà un test per la memoria.  
Proporre al paziente i seguenti tre nomi: pane, casa, gatto (1 sec per pronunciare ogni parola)  
Chiedere la ripetizione: un punto per ciascuna risposta corretta (max 3 punti, il punteggio deve essere assegnato al primo tentativo) \_\_\_/3  
Nel caso in cui il soggetto non sia stato in grado di richiamare tutti e tre i nomi al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (sino a sei tentativi)

### ATTENZIONE E CALCOLO

- 4 Fare entrambe le seguenti prove ed assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:  
Serie di sette. Si chiede al paziente di sottrarre 7 unità per volta a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio). Si assegna 1 punto per ogni risposta corretta sino al primo errore \_\_\_/5  
Cercare i numeri esatti: 93 86 79 72 65  
Si chiede di scandire "MONDO" al contrario. Il punteggio è dato dal numero di risposte corrette sino al primo errore. (CARNE)  
Cercare le lettere esatte: O D N O M

### RICHIAMO

- 5 Richiedere i 3 nomi appresi precedentemente (pane, casa, gatto) \_\_\_/3

### LINGUAGGIO

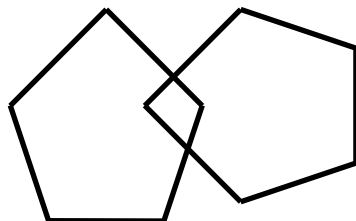
- 6 Fare denominare matita e un orologio  
variante (aggiungere un terzo oggetto, nasconderli richiamando l'attenzione sugli oggetti e sui luoghi dopo 15' chiedere oggetti e luogo = memoria episodica recente) \_\_\_/2  
7 Far ripetere l'espressione: "tigre contro tigre", solo un tentativo \_\_\_/1  
8 Fare eseguire un comando a tre stadi: "prenda un foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e lo metta sul tavolo " \_\_\_/3  
9 "Legga quello che è scritto qui (mostrare il cartoncino) e lo faccia" (il cartoncino contiene il comando "chiuda gli occhi") \_\_\_/1  
10 "Scriva qui sotto una frase qualsiasi che le viene in mente" (il punto viene assegnato se la frase contiene soggetto e verbo ed è logica)

\_\_\_\_\_/1  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



### ABILITÀ PRASSICO-COSTRUTTIVA

11 "Copi questo disegno" (il punto viene dato solo se sono presenti i 10 angoli e due di questi si intersecano) \_\_\_\_\_/1



*Punteggio MMSE:*

30-27 quadro cognitivo nella norma  
26-24 quadro cognitivo dubbio  
23-17 compromissione cognitiva lieve  
16-10 compromissione cognitiva moderata  
9-0 compromissione cognitiva grave

Coefficienti di aggiustamento del MMSE  
per classi di età ed educazione nella popolazione italiana.

Intervallo di età	65 - 69	70 -74	75 - 79	80 - 84	85 - 89
<i>Anni di Scolarizzazione</i>					
0 - 4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5 - 7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8 - 12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13 - 17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio corretto.

---

Fig.25

**GERIATRIC DEPRESSION SCALE**

	SI	NO
1. È soddisfatto della sua vita?	0	1
2. Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	1	0
3. Ritiene che la sua vita sia vuota?	1	0
4. Si annoia spesso?	1	0
5. È di buon umore per la maggior parte del tempo?	0	1
6. Teme che le stia per capitare qualcosa di brutto?	1	0
7. Si sente felice per la maggior parte del tempo?	0	1
8. Si sente spesso indifeso, abbandonato?	1	0
9. Preferisce stare a casa, piuttosto che uscire a fare cose nuove?	1	0
10. Pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone?	1	0
11. Pensa che sia bello stare al mondo, adesso?	0	1
12. Si sente un po' inutile così come lei è o vive oggi?	1	0
13. Si sente pieno di energia?	0	1
14. Pensa di essere in una situazione priva di speranza?	1	0
15. Pensa che gli altri stiano per lo più meglio di lei?	1	0
TOTALE	____/15	

0 - 5	normale
6 - 10	probab bassa
11 - 15	probab alta

Il *MMSE* è solitamente il primo test a cui un soggetto viene sottoposto quando si sospetta un decadimento mentale. Tuttavia, questo test presenta alcuni svantaggi per lo screening delle demenze vascolari, infatti, è molto più sensibile per i deficit corticali che per quelli sottocorticali. Inoltre, è un test fortemente influenzato da fattori demografici e culturali; per questo motivo il risultato ottenuto deve sempre essere corretto per età e scolarità.

Mentre, l'ambito psico-affettivo è stato stimato attraverso l'utilizzo della *GDS*, scala che rileva, tramite richiesta diretta ai pazienti, la presenza dei sintomi depressivi.

#### *5.2.7 Valutazione Neuropsicologica (VNP)*

I pazienti con risultati ai primi test di quadro cognitivo dubbio sono stati, poi, ulteriormente indagati con la Valutazione Neuropsicologica (VNP) con l'obiettivo essenzialmente di:

- distinguere le normali modificazioni delle capacità cognitive legate all'invecchiamento dalle alterazioni proprie della demenza in fase iniziale;
- giungere ad una diagnosi di demenza con un alto grado di accuratezza;
- quantificare il deficit e valutarne l'evoluzione;
- formulare una diagnosi differenziale del danno cognitivo.

I test cognitivi di II livello appartenenti alla VNP permettono di rilevare deficit neuropsicologici, che sfuggono alle indagini strumentali neuroradiologiche (es. CT, NMR).

E', infatti, vero che non sempre soggetti con deficit cognitivi hanno subito una lesione cerebrale. I test neuropsicologici, sono dunque, l'unico strumento in grado di rilevare in maniera valida ed attendibile la presenza di deficit cognitivi.

Test neuropsicologici, più completi e dettagliati, sono stati somministrati, infatti, ai soggetti appartenenti ad entrambi i gruppi del nostro studio che avevano mostrato ai test di I livello, in particolare al MMSE, un quadro cognitivo dubbio da indagare ulteriormente tramite ausilio della testistica di II livello (VNP).

Tali test, esplorando funzioni cognitive corticali diverse quali l'attenzione, la memoria, l'orientamento, il linguaggio, le capacità logiche e di ragionamento, le funzioni esecutive, etc, ci hanno permesso di identificare il pattern di deterioramento cognitivo ed eventualmente di quantificarne il grado. L'opportunità di ripetere tali test in follow-up, a distanza di 3 mesi dalla procedura di arruolamento, ha permesso, altresì, di confrontare nel tempo i risultati, completando la valutazione cognitiva e ponendola in stretto nesso temporale con il rischio cardiovascolare.

In particolare sono stati eseguiti i seguenti test:

1. *Test delle matrici attenzionali numeriche* per la valutazione dell'attenzione selettiva visiva (Fig.26);
2. *Trail Making test A e B* per esplorare la capacità di shifting attenzionale (di selezione consecutiva) e per valutare le capacità di pianificazione spaziale di un compito di tipo visuo-motorio. Infatti, richiede adeguate capacità di elaborazione visiva, riconoscimento di numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche, velocità motoria, flessibilità cognitiva e di abilità di shifting (Fig.27);
3. *Test di memoria di prosa o raccontino di Babcock* per la determinazione della rievocazione immediata (RI) e della rievocazione differita (RD) di un testo, indaga la memoria correlata a capacità uditive-verbali in condizioni di apprendimento volontario strutturato (Fig.28);

4. *Test di memoria verbale o 15 parole di Rey* scelto come compito di memoria verbale per la valutazione della RI e RD di una lista di 15 parole (Fig.29);
5. *Test di fluenza verbale per categorie fonetiche-semantiche e per associazione libera di parole* per la determinazione dell'ampiezza del magazzino lessicale, delle capacità di accesso al lessico e dell'organizzazione lessicale.

Fig.26

	<b>5</b>									
(A)	2	6	<u>5</u>	9	4	<u>5</u>	2	<u>5</u>	2	6
(B)	4	1	2	<u>5</u>	1	3	0	4	9	1
(C)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
(D)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
(E)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
(F)	7	3	7	6	8	<u>5</u>	8	<u>5</u>	3	2
(G)	<u>5</u>	2	3	1	2	3	1	7	2	8
(H)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
(I)	2	7	4	2	6	2	9	4	<u>5</u>	0
(J)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
(K)	6	1	<u>5</u>	6	1	<u>5</u>	8	3	6	9
(L)	4	<u>5</u>	2	8	1	3	9	1	<u>5</u>	1
(M)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

## 2 6

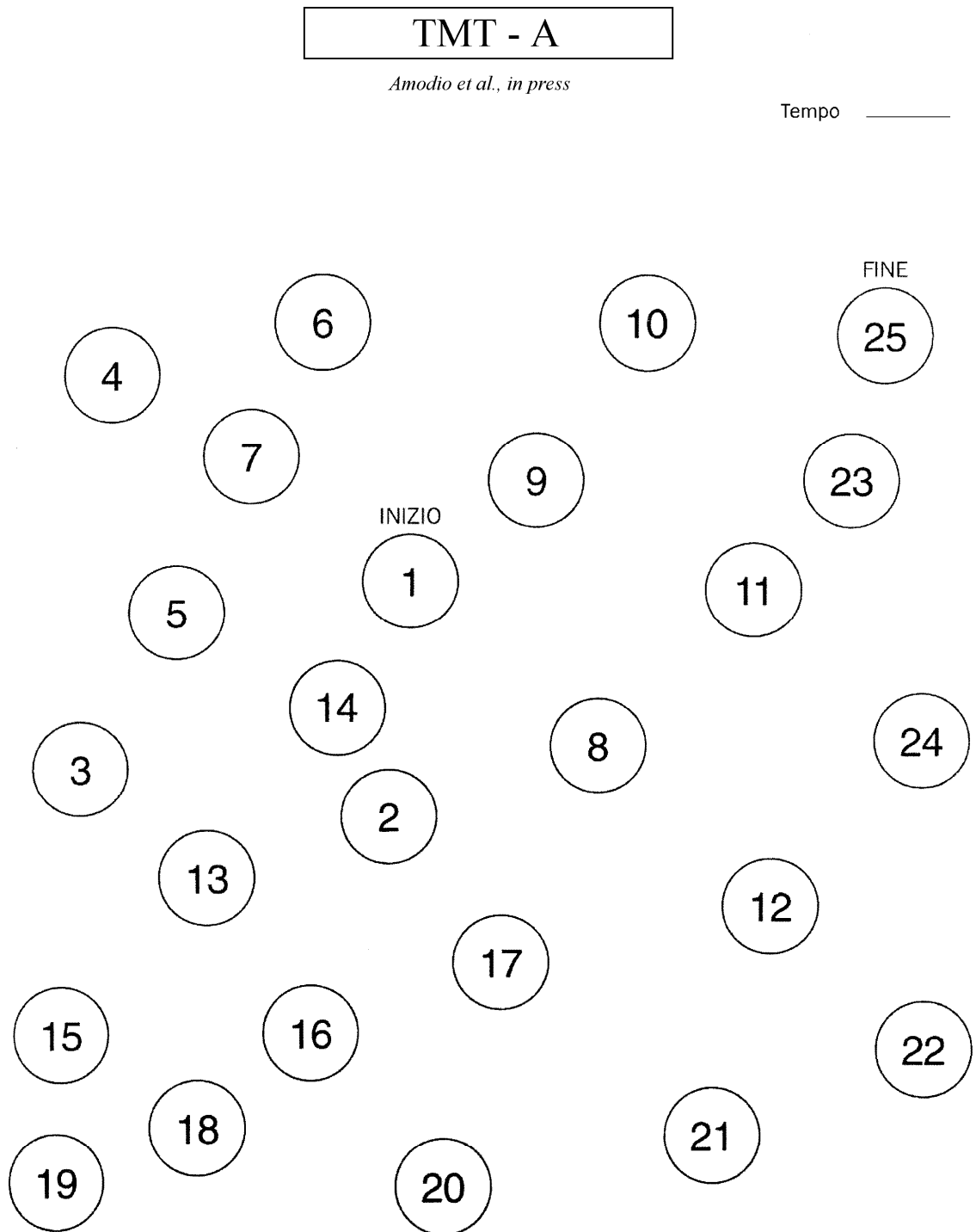
(A)	<u>2</u>	<u>6</u>	5	9	4	5	<u>2</u>	5	<u>2</u>	<u>6</u>
(B)	4	1	<u>2</u>	5	1	3	0	4	9	1
(C)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
(D)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	<u>6</u>
(E)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	<u>6</u>
(F)	7	3	7	<u>6</u>	8	5	8	5	3	<u>2</u>
(G)	5	<u>2</u>	3	<u>1</u>	2	3	1	7	<u>2</u>	8
(H)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
(I)	2	7	4	<u>2</u>	<u>6</u>	2	9	4	5	0
(J)	4	3	4	0	4	3	0	<u>2</u>	8	<u>2</u>
(K)	6	1	5	<u>6</u>	1	5	8	3	6	9
(L)	4	5	<u>2</u>	8	1	3	9	1	5	1
(M)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

**1 4 9**

(A)	2	6	5	9	<u>4</u>	5	2	5	2	6
(B)	<u>4</u>	<u>1</u>	2	5	<u>1</u>	3	0	<u>4</u>	<u>9</u>	<u>1</u>
(C)	0	6	7	6	8	<u>9</u>	8	0	8	0
(D)	9	0	<u>4</u>	3	0	<u>1</u>	9	3	7	6
(E)	7	<u>9</u>	5	3	7	8	8	<u>9</u>	7	6
(F)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
(G)	5	2	3	<u>1</u>	2	3	<u>1</u>	7	2	8
(H)	<u>4</u>	<u>1</u>	7	<u>4</u>	7	6	9	1	8	3
(I)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
(J)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
(K)	6	<u>1</u>	5	6	1	5	8	3	6	9
(L)	4	5	2	8	<u>1</u>	3	<u>9</u>	1	5	1
(M)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8



Fig.27



TMT - B

Amodio et al., in press

Tempo \_\_\_\_\_

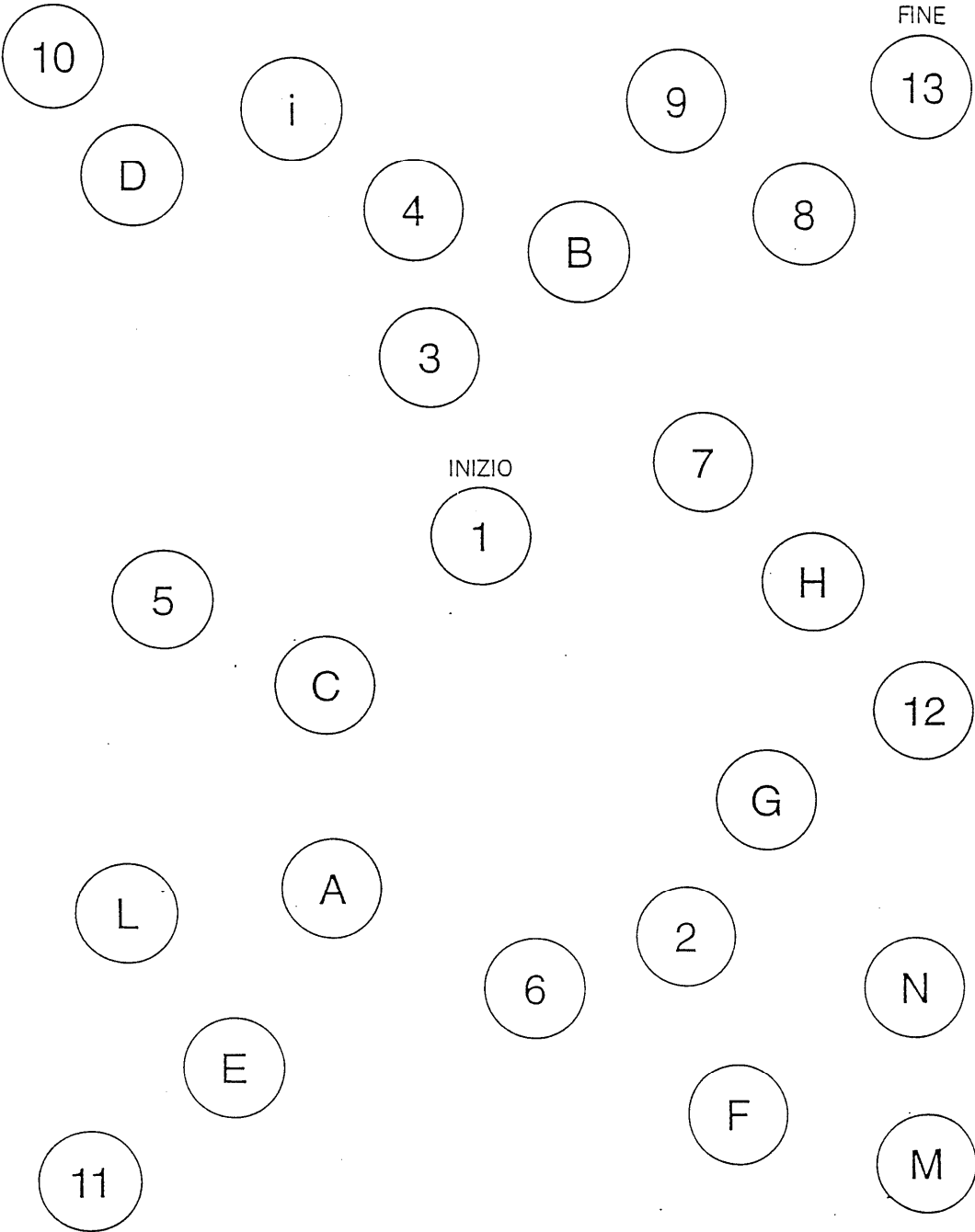


Fig.28 MEMORIA: RACCONTINO DI BABCOCK

"Sei / dicembre. / La scorsa / settimana / un fiume / straripò / in una piccola / città / situata a venti chilometri / da Torino./ L'acqua / invase / le strade / e le case./ Quattordici / persone / annegarono / e seicento / si ammalarono / a causa dell'umidità / e del freddo./ Nel tentativo di salvare / un ragazzo / un uomo / si ferì / le mani.

Fig. 29 TEST 15 PAROLE DI REY

	<b>RI</b>	<b>RD</b>
Tenda		
Tamburo		
Caffè		
Cintura		
Sole		
Giardino		
Baffi		
Finestra		
Fiume		
Paesano		
Colore		
Tacchino		
Scuola		
Casa		
Cappello		

### 5.3 Analisi statistica

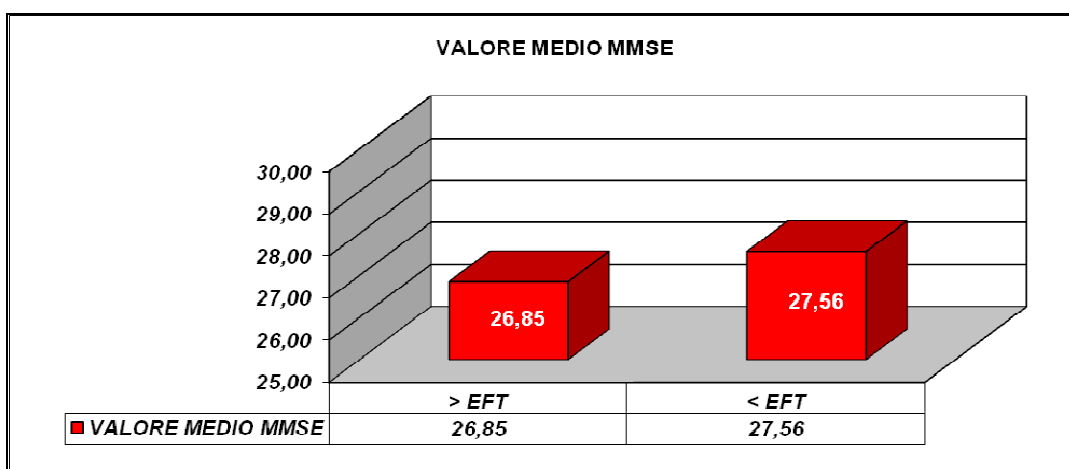
Tutte le variabili continue sono state espresse come media dei valori ed in termini di variazioni, in positivo o in negativo dalla media stessa, ovvero come deviazione standard (DS); mentre le variabili discrete sono state espresse come valori assoluti o in percentuali. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software SPSS versione 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). L'analisi statistica è stata eseguita con test T di Student per campioni indipendenti, dopo aver suddiviso i pazienti in base alla presenza di un aumento dello spessore dell'EAT in 2 gruppi, rispettivamente gruppo > EFT e gruppo < EFT, per evidenziare le differenze tra i gruppi. Successivamente, la percentuale di pazienti in cui si dimostrava un quadro cognitivo dubbio è stata studiata ed analizzata con test neuropsicologici, ognuno dei quali è stato confrontato per campioni appaiati. È stato considerato come livello minimo di significatività statistica accettata una  $p < 0,05$ . Tutti i risultati sono stati, poi, espressi graficamente, per una migliore visualizzazione dei dati ottenuti.

### 5.4 Risultati e tabelle

Il nostro studio si è posto come obiettivo primario quello di esaminare l'associazione tra un aumento dello spessore dell'EAT e il declino cognitivo in soggetti con fattori di rischio cardiovascolari ben noti ed omogenei. L'analisi primaria ha riguardato 57 pazienti: 25 maschi e 32 femmine, con un'età media pari a  $71,76 \pm 8,41$ , scolarità media di  $7,58 \pm 3,48$  e con 47.5% di comorbidità per patologie cardiovascolari. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi, rispettivamente gruppo > EFT e gruppo < EFT, in base ai parametri dello spessore

dell'EAT, reperiti tramite studio ecocardiografico 2D al momento dell'arruolamento, distribuiti in maniera omogenea per altri fattori di rischio. Nessuno dei pazienti era demente, né aveva avuto accidenti cerebrovascolari (Stroke, TIA), né mostrava segni di instabilità emodinamica, e tutte le patologie presenti erano in buon compenso farmacologico. Dopo aggiustamenti per età, educazione, fattori multipli di rischio cardiovascolare e malattia cardiovascolare e quindi accertamenti su descritti, i pazienti con aumento dello spessore dell'EAT hanno presentato al MMSE livelli medi di performance cognitiva significativamente più bassi, rispetto ai pazienti con rilievo di EAT non aumentato. Infatti, la media dei risultati ottenuti ai test di I livello ha evidenziato un disturbo cognitivo latente in alcuni soggetti, anche in assenza di anamnesi positiva per problematiche cognitive e/o di memoria. In particolare, il risultato medio, corretto per età e scolarità, ottenuto alla scala valutativa globale del MMSE è stato di  $26,85 \pm 1,65$  per il gruppo  $> EFT$  contro  $27,56 \pm 1,47$  per il gruppo  $< EFT$  ( $p < 0,05$ ) (Fig.30) (Tab.II-III)

Fig. 30



Tab. II

> EFT (n= 26 )

N.	Sesso	Età	Scolarità anni	MMSE grezzo	Correzione	MMSE corretto	GDS	EFT
1	♂	58	12	28		28	5	7,9
2	♂	59	10	29		29	3	7.6
3	♂	61	12	30		30	2	8,4
4	♂	63	8	30		30	0	8
5	♂	65	8	29	-2	27	9	7.5
6	♂	65	10	28	-2,8	25,2	8	9,1
7	♂	66	13	27	-2,8	24,2	12	8,7
8	♀	66	8	30		30	2	8.2
9	♀	67	7	26	-1,1	24,9	5	7.7
10	♂	67	13	29	-2,8	26,2	4	9,5
11	♀	67	13	28	-2,8	25,2	2	7.6
12	♀	68	7	28	-1,1	26,9	9	11.0
13	♀	68	8	28	-2	26	4	9,6
14	♀	69	5	27	-1,1	25,9	8	8,2
15	♂	69	9	26	-2	24	13	8.5
16	♀	69	12	29	-2	27	12	8,2
17	♂	74	5	28	-0,7	27,3	9	7,5
18	♀	74	8	27	-1,6	25,4	8	9.5
19	♀	77	5	27	-0,3	26,7	4	7.8
20	♀	78	8	28	-1	27	5	7
21	♂	79	5	27	-0,3	26,7	7	9,2
22	♀	80	5	28	0,4	28,4	9	7.6
23	♀	82	8	27	-0,3	26,7	8	8.4
24	♀	88	8	26	0,8	26,8	10	11,2
25	♀	89	5	26	1,4	27,4	9	7,5
26	♀	89	0	24	2,2	26,2	11	8,8
<b>MEDIA</b>		<b>71,42</b>	<b>8,15</b>	<b>27,69</b>		<b>26,85</b>	<b>6,85</b>	<b>8,47</b>
<b>±DS</b>		<b>±8,30</b>	<b>±3,17</b>			<b>±1,65</b>	<b>±3,54</b>	<b>±1,05</b>
<b>T test</b>						<b>P&lt; 0,05</b>	<b>P&lt; 0,02</b>	

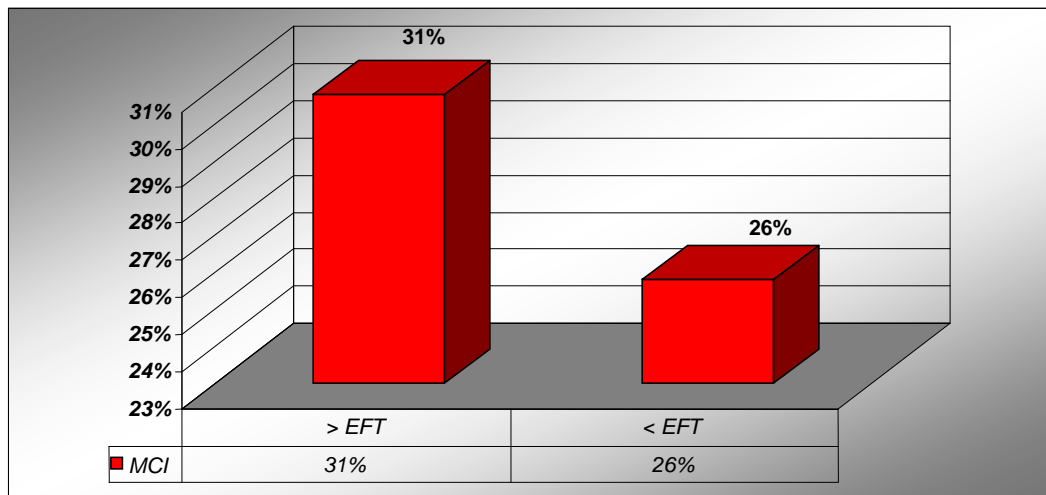
Tab.III

< EFT (n=31)

N.	Sesso	Età	Scolarità anni	MMSE grezzo	Correzione	MMSE corretto	GDS	EFT
1	♀	56	15	29		29	0	3.4
2	♂	60	17	30		30	1	5.9
3	♀	61	13	28		28	2	6.3
4	♂	62	18	30		30	4	6.0
5	♂	66	5	30		30	0	4.9
6	♂	66	8	26	-2	24	5	7.0
7	♀	67	8	30		30	2	6.0
8	♂	67	5	28	-1,1	26,9	3	5.6
9	♀	68	5	26	-1,1	24,9	0	7.3
10	♂	68	6	27	-1,1	25,9	4	6.5
11	♀	68	8	28	-2	26	5	5.7
12	♀	68	8	28	-2	26	4	7.1
13	♀	68	8	29	-2	27	2	5.8
14	♀	69	7	30		30	3	6.9
15	♂	69	7	30		30	5	5.5
16	♀	70	4	27	0,7	27,7	3	4.6
17	♂	71	8	27	-1,6	25,4	0	6.0
18	♀	72	4	27	0,7	27,7	7	7.4
19	♂	72	5	27	-0,7	26,3	8	3.9
20	♂	73	5	28	-0,7	27,3	5	6.7
21	♂	75	4	26	-0,3	25,7	6	4.7
22	♀	75	8	28	-1,6	26,4	8	6.1
23	♂	76	4	26	-0,3	25,7	9	7.3
24	♂	77	4	27	1	28	8	4.3
25	♂	78	5	27	-0,3	26,7	9	4.0
26	♀	79	8	28	-1	27	8	6.3
27	♀	81	4	28	1,5	29,5	6	3.9
28	♀	84	5	27	1,4	28,4	7	7.0
29	♀	87	6	27	1,4	28,4	8	5.8
30	♀	88	5	26	1,4	27,4	11	6.6
31	♀	94	0	27	2,2	29,2	11	5.0
<b>MEDIA ±DS</b>		<b>72,10 ±8,53</b>	<b>7,00 ±3,78</b>	<b>27,81</b>		<b>27,56 ±1,47</b>	<b>4,97 ±3,25</b>	<b>5,79 ±1,13</b>
<b>T test</b>						<b>P&lt; 0,05</b>	<b>P&lt; 0,02</b>	

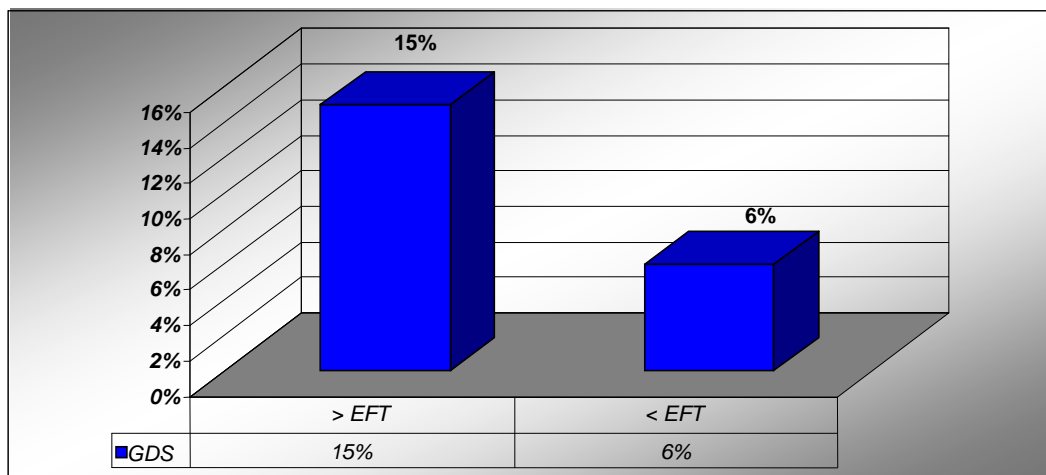
Al MMSE il 31% dei pazienti con aumento dello spessore dell'EAT ha mostrato un punteggio tra 26 e 24, che indica la presenza di un quadro cognitivo dubbio, contro il 26% dei pazienti con spessore dell'EAT nella norma (Fig.31).

Fig. 31



Non in ultimo, alla GDS abbiamo trovato nel gruppo > EFT risultati che hanno mostrato anche una percentuale di pazienti con più alta probabilità di andare incontro a depressione: 15% di pazienti depressi nel primo gruppo, contro il 6% del gruppo di controllo con valore medio pari a  $6,85 \pm 3,54$  (range 0-13) ( $p < 0,02$ ) (Fig.32).

Fig.32





L'andamento dei valori ottenuto dai singoli pazienti è stato strettamente correlato con l'età e la scolarità, così come dimostrano i grafici riassuntivi (Fig. 33-34-35-36):

Fig.33

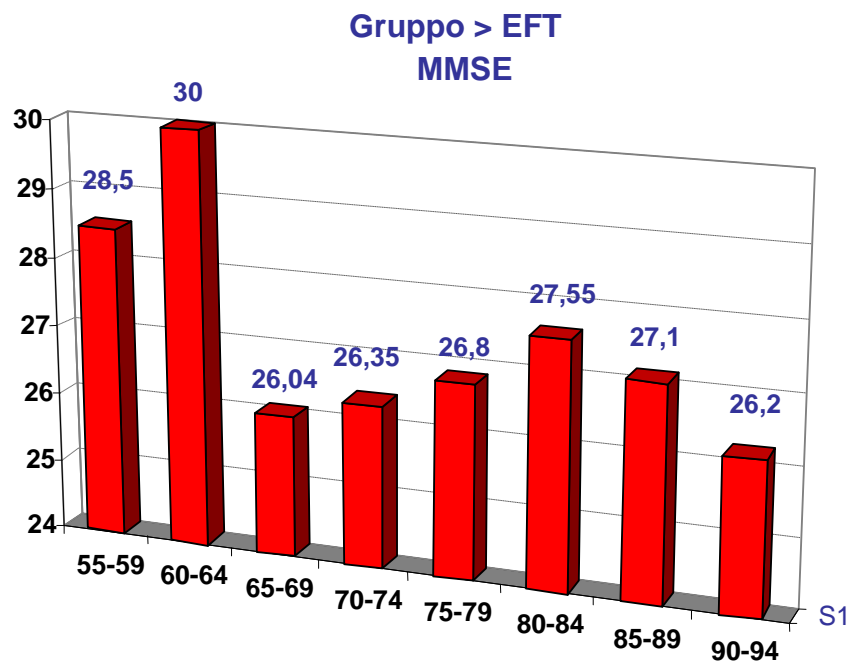


Fig.34

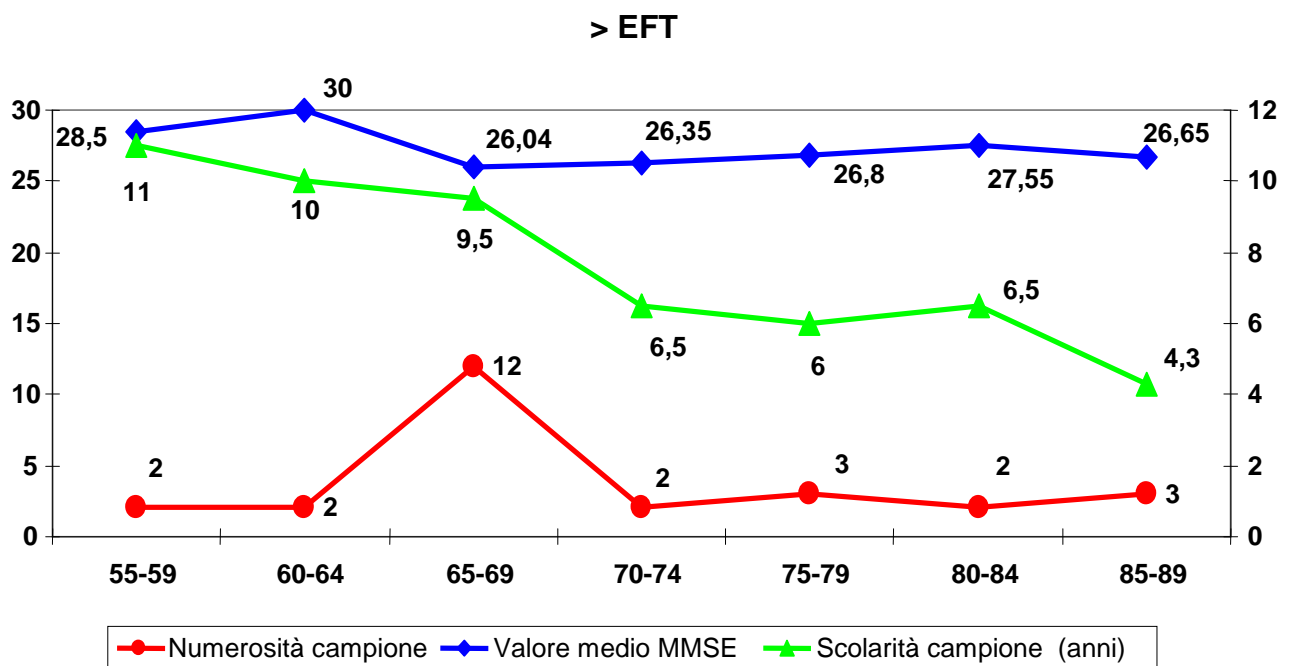


Fig.35

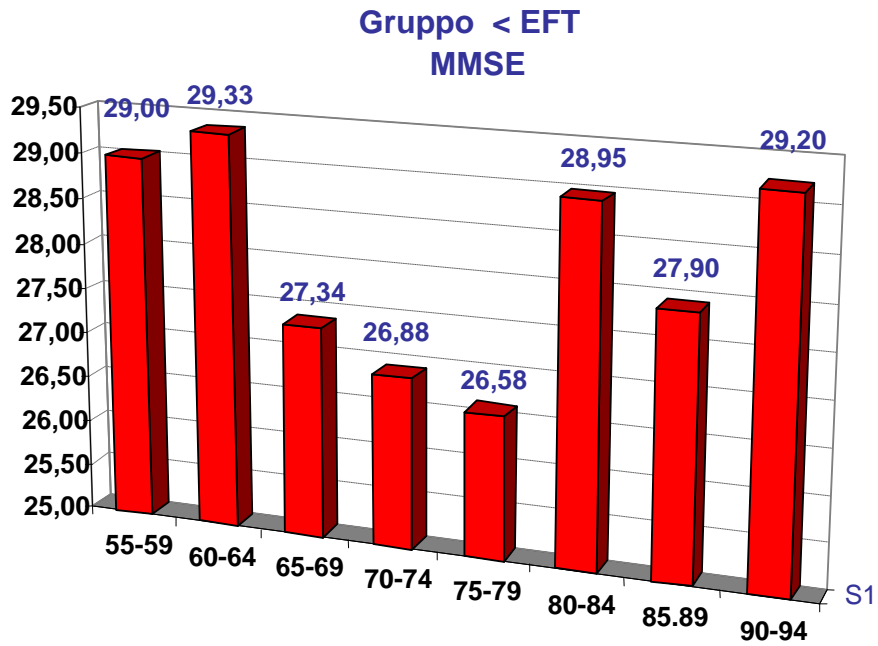
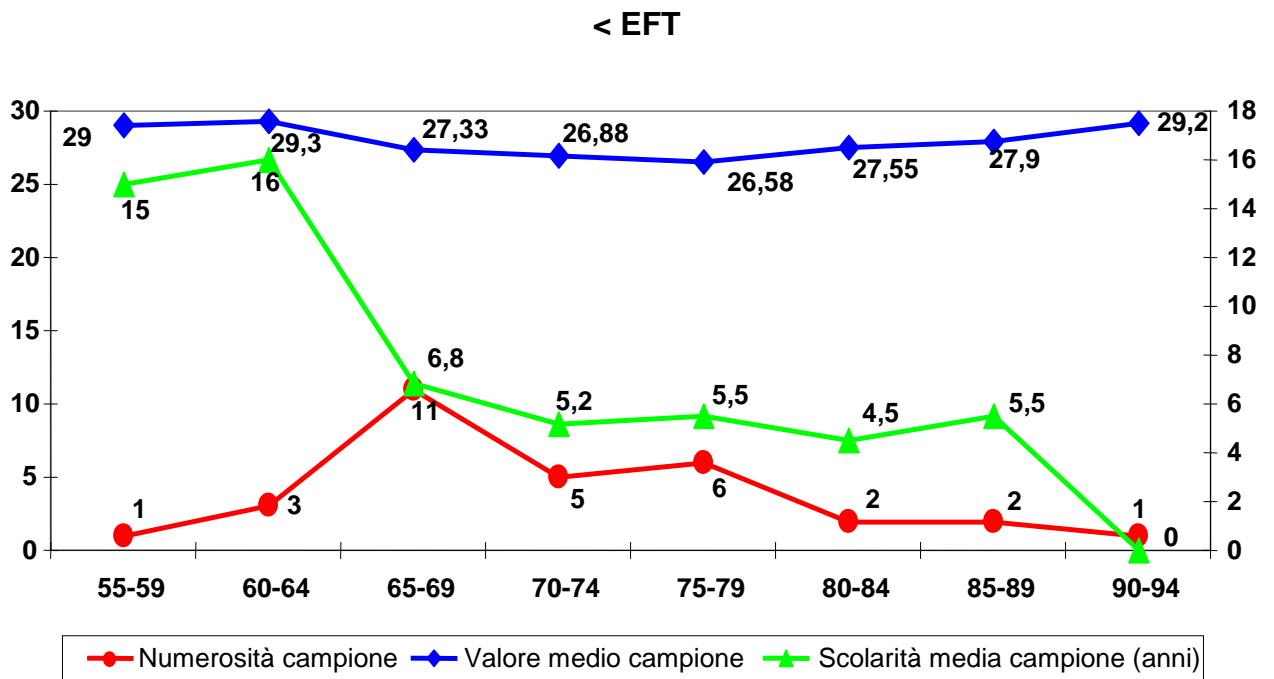


Fig.36

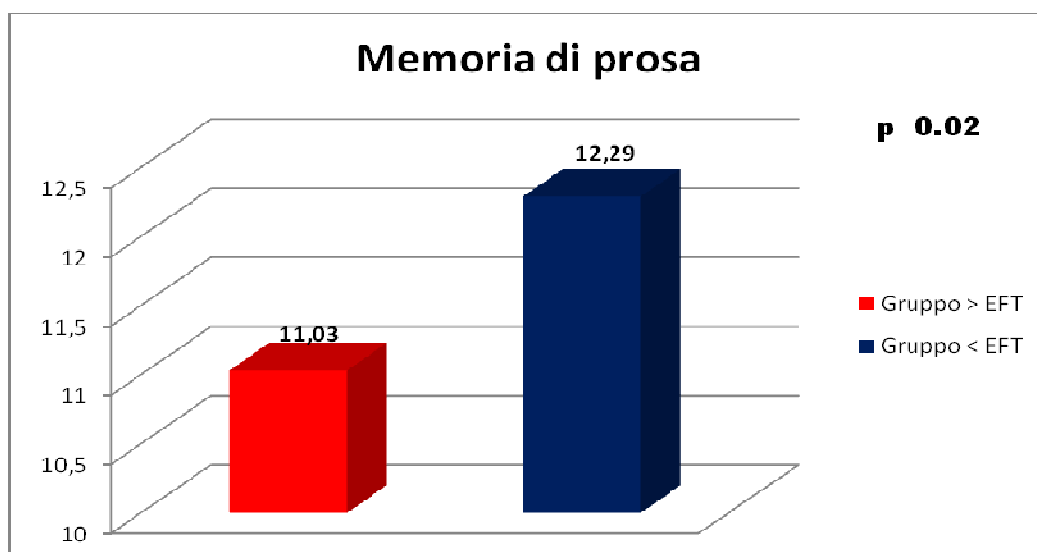
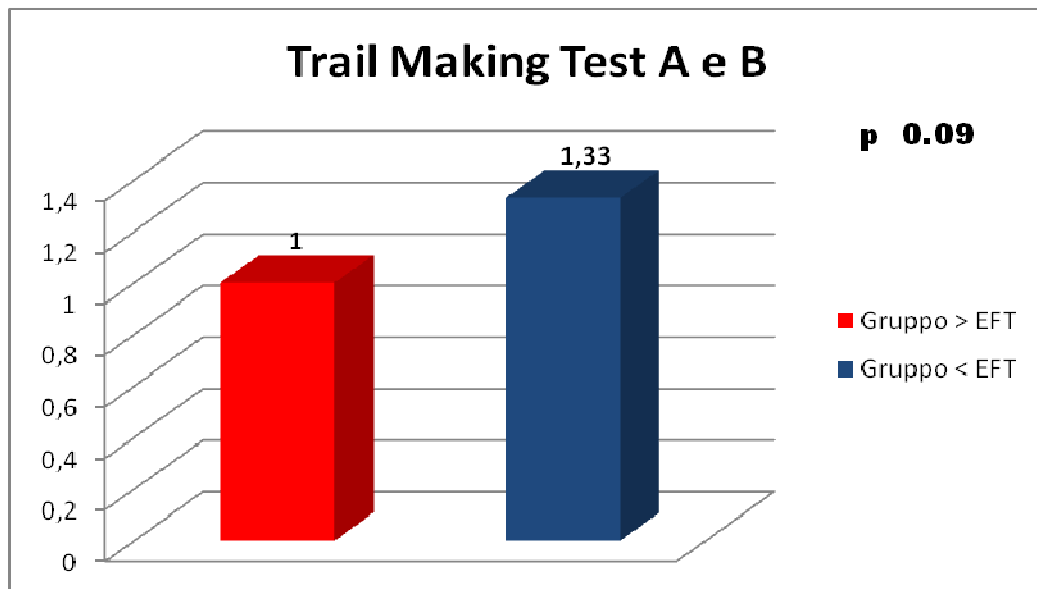
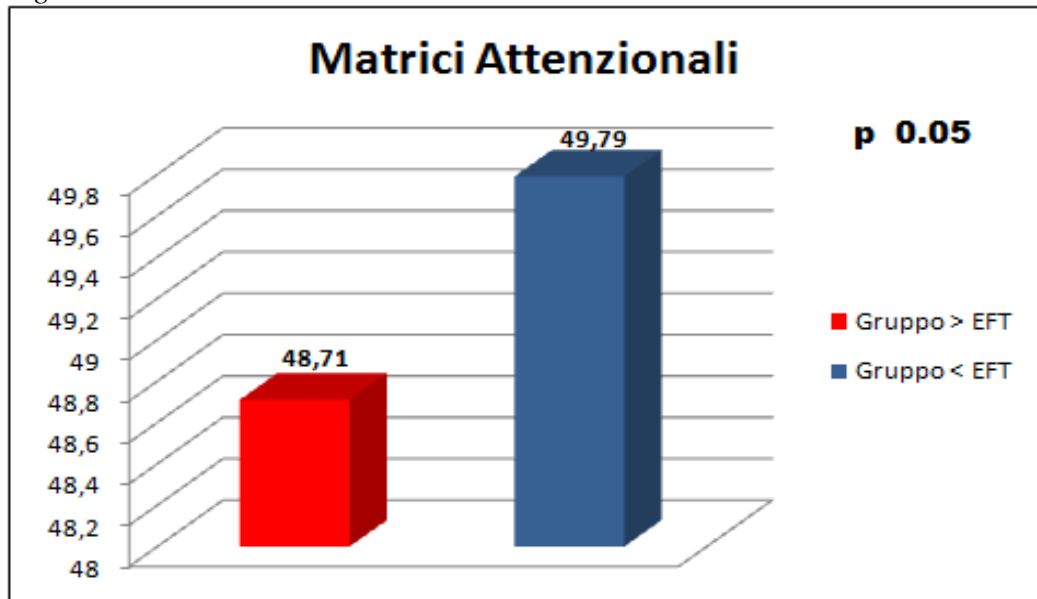


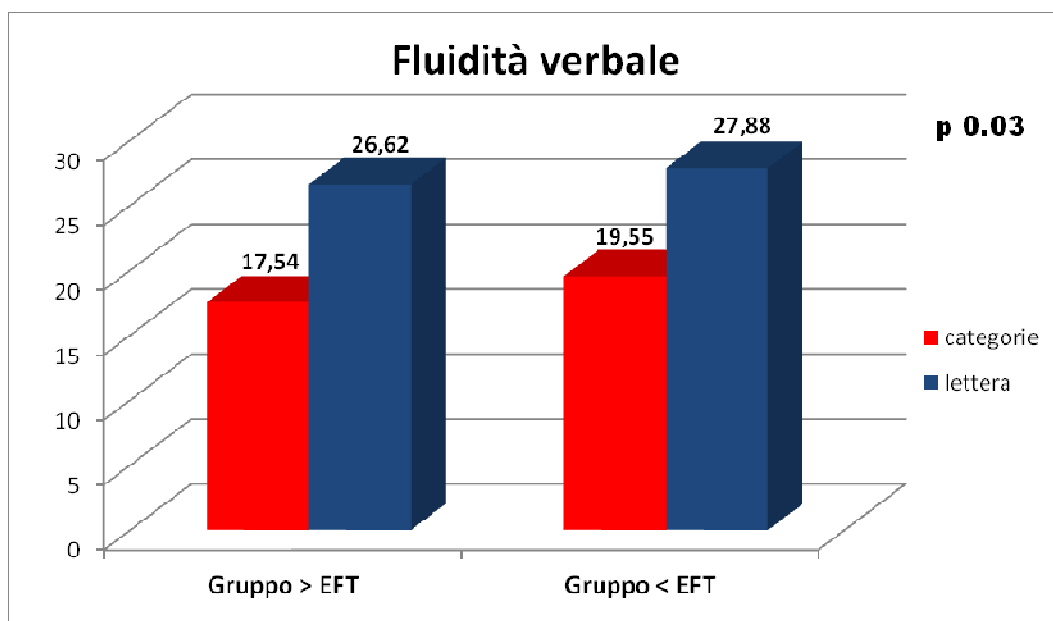
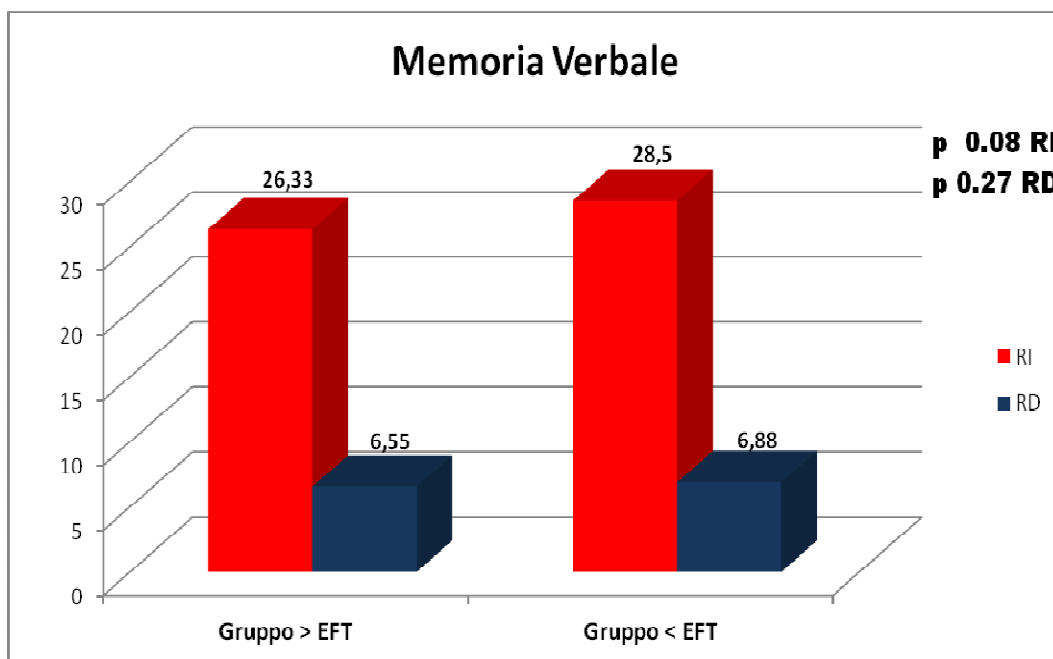
I pazienti con quadro cognitivo dubbio di entrambi i gruppi di ricerca sono stati poi ulteriormente studiati anche con la VNP, che, tramite l'ausilio della testistica specialistica di II Livello, ci ha permesso di indagare più approfonditamente alcune peculiari e singolari funzioni cognitive. I pazienti con > EFT hanno mostrato rispetto al gruppo < EFT una più ridotta performance cognitiva riguardo a specifiche capacità: quali l'attenzione selettiva, la memoria e l'organizzazione visiva, la ricerca e l'esecuzione, la memoria verbale e la funzione di analisi (Tab. IV) (Fig. 37-38-39-40-41).

Tab. IV

<b>PZ con MCI</b>		<b>&gt; EFT</b>	<b>&lt; EFT</b>	<b>T</b>
<b>Neuropsychologic test</b>	<b>Latent cognitive ability tested</b>	<b>MEDIA± DS</b>	<b>MEDIA ±DS</b>	<b>p</b>
Matrici Attenzionali	attenzione selettiva visiva	48,71±2,95	49,79±3,01	0,05
Trail making test A+B	shifting attenzionale; selezione consecutiva; pianificazione spaziale di un compito visuo-motorio	1,00±0,89	1,33±0,82	0,09
Raccontino Babcock RI+RD	rievocazione immediata (RI) e differita (RD) di un testo o memoria di prosa	11,03±2,40	12,29±2,79	0,02
15 parole Rey RI	memoria verbale di una lista	26,33±1,95	28,50±2,87	0,08
RD	rievocazione della memoria verbale	6,55±1,92	6,88±1,88	0,27
Fluidità verbale per categorie fonetiche-semantiche	determinazione dell'ampiezza del magazzino lessicale, delle capacità di accesso al lessico e dell'organizzazione lessicale	17,54±3,57	19,55±3,02	0,03
Fluidità verbale per lettera	valutazione della fluidità di linguaggio	26,62±4,50	27,88±4,39	0,03

Fig. 37-38-39-40-41





## 6. CONCLUSIONI

Il declino cognitivo e la demenza, sia essa su base vascolare o neurodegenerativa, rappresentano un problema di notevole rilevanza in campo geriatrico e sanitario, con un'alta incidenza epidemiologica e di forte impatto economico-sociale.

Malgrado lo straordinario progresso nella conoscenza di tali patologie, molto resta ancora da chiarire circa l'eziologia e lo sviluppo di una terapia efficace. L'importanza di una strategia terapeutica di tipo preventivo rende ragione del crescente interesse nella ricerca dei fattori di rischio e delle condizioni patologiche associate allo sviluppo della demenza. Molti dei fattori di rischio studiati sono, infatti, condizioni ad elevato impatto epidemiologico (ipertensione arteriosa, DM II, MS, malattie cardiovascolari, dislipidemie, fumo di sigaretta, etc.). Purtroppo, ad oggi, ancora non ci sono evidenze certe di associazione tra tali patologie e lo sviluppo delle demenza, ma molto si sta chiarendo e molto si chiarirà grazie ai futuri studi mirati proprio ad approfondire le conoscenze in questo ambito.

Il nostro studio si inserisce nella scia dei lavori atti a migliorare e a prevenire il declino cognitivo, modificando i fattori di rischio noti e prevenendo le patologie ivi associate. Con tale intento abbiamo voluto saggiare l'associazione tra spessore del grasso epicardico e decadimento cognitivo, riscontrando importanti significatività già ai test cognitivi di I livello. Nel tentativo di voler intraprendere la strada della prevenzione abbiamo, poi, utilizzato la testistica di II livello per studiare più accuratamente le funzioni cognitive, in modo da correlare i risultati avuti alla reale possibilità di prevenzione. Tali affermazioni sono maggiormente vere se parliamo di pazienti geriatrici, allorquando l'età spesso diventa un ostacolo. Cercando di superare le barriere del pregiudizio, anche se con scarsa

numerosità di campione, il nostro studio dimostra l'ampia necessità di un trattamento più incisivo di prevenzione primaria e secondaria mirata.

Alla luce delle conoscenze acquisite, anche dal nostro studio, si evince che all'aumento del rischio cardiovascolare aumenta anche il rischio di sviluppare declino cognitivo; in particolare, l'ipoperfusione cerebrale sembrerebbe essere la chiave per l'esatta comprensione della eziopatogenesi delle patologie neurodegenerative. Molto deve essere ancora fatto per comprenderne l'esatto nesso causale. Sarebbe necessario dedicare un'attenzione maggiore a questo argomento, così come sarebbe utile che più fondi fossero stanziati a favore della Ricerca. Nello stesso momento, tuttavia, i pazienti, ma anche i medici, dovrebbero essere informati del fatto che la probabilità di ammalarsi potrebbe essere fortemente ridotta anche solo attraverso un adeguato controllo dei fattori di rischio cardio e cerebrovascolari.

A quasi dieci anni dalla conclusione dell'opera di mappatura del genoma umano, il vero futuro della Medicina sta nella Predizione delle malattie. Conoscere la suscettibilità individuale, geneticamente determinata, nei confronti di determinate patologie consente, già oggi, di attuare dei Programmi di Intervento individualizzati, nei quali si possano selezionare regimi alimentari, programmi di allenamento fisico, persino attività professionali o mestieri adatti a ciascuno individuo, al fine di migliorare la qualità della vita e abbattere il rischio di malattia.

In mancanza di un trattamento realmente efficace per le demenze e soprattutto per l'AD, l'unica vera arma a nostra disposizione rimane, ancora oggi, infatti, quella della Prevenzione.

Da quanto esposto, si capisce come la ricerca sia più che mai aperta e stimolante. Ancora molti dubbi rimangono da chiarire e ancora si dovrà fare luce su alcune ombre che offuscano la nostra piena comprensione in tale campo. Il progredire delle conoscenze è oggi quanto mai necessario proprio per frenare l'inarrestabile epidemia rappresentata dalla demenza. Tuttavia, occorrerà del tempo affinché le risposte tanto attese siano tangibili per tutti e affinché l'approccio preventivo sia testato su di una più ampia popolazione, prima di poter ottenere dati certi in materia.

Intanto, i risultati del nostro studio, seppur "in piccolo", si sono resi utili ad avvicinare tale approccio preventivo alla realtà della pratica clinica routinaria. Tuttavia, per essere considerati significativi, essi necessiterebbero di uno studio condotto per un periodo di tempo più lungo e su di una popolazione campionaria più ampia. Pertanto, si rimanda ad uno scenario scientifico di più larga scala per gli aggiornamenti su tale argomento, che poiché ingente e di vasta portata, sicuramente affascinerà la ricerca.



## BIBLIOGRAFIA

1. Lobo A., Launer L. J., Fratiglioni L., Andersen K., Di Carlo A., Breteler M. M., Copeland J. R., Dartigues J.F., Jagger C., Martinez-Lage J., Soininen H., Hofman A., Prevalence of dementia and major subtype in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in Elderly Research Group. *Neurology*, 54: S4-S9; 2000.
2. Hauner LJ., Andersen K., Dewey ME., Letenneur L. et al. "A rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses". EURODEM Incidence Research group and Work groups, European Studies of Dementia. *Neurology* 52: 78-84; 1999.
3. Marigliano V. Manuale breve di Geriatria. SEU Società Editrice Universo, Roma. "Le demenze e i disturbi comportamentali" 6: 37-38; 2007.
4. Cechetto DF., Hachinski V., Whitehead SN. "Vascular risk factors and Alzheimer's disease". *Expert Rev Neurother*, 8 (5): 743-50; 2008.
5. Duron E., Hannon O. Vascular risk factors, cognitive decline and dementia. *Vasc Health Risk Manag* 4 (2): 363-381; 2008.
6. Polidori M.C., Maravardi M., Cherubini A., Senin U. Mecocci P. "Heart disease and vascular risk factors in the cognitively impaired elderly: implications for Alzheimer's dementia". *Aging Clin Exp Res*, 13: 231-239; 2001.
7. Bellomo A., Mancinella M., Troisi G., Marigliano V. Relationship between atrial fibrillation and other cardiovascular risk factors in alzheimer's disease. A systematic review of the literature: new prevention opportunities. *Recenti Prog Med*. 100(3): 124-6; 2009.
8. Masters C.L., Simms G., Weinman N.A., Multhaup G., McDonald B.L., Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 82: 4245-49; 1985.
9. Johnson K.A., Lopera F., Jones K., et al. Presenilin-1- associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology*. 56: 1545-51; 2001.
10. De la Torre J.C. Alzheimer's disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke*. 33: 1152-62; 2002.
11. Terry R.D., Masliah E., Salmon D.P., et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 4: 572-80; 1991.

12. Arriagada P.V., Growdon J.H., Hedley-White E.T., Hyman B. Neurofibrillar tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 42: 631–39; 1992.
13. Braak H., Braak E. Age, neurofibrillary changes, Abeta and onset of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 210: 87–90; 1996.
14. Braak H., Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 4: 351–57; 1997.
15. Davis D.G., Schmitt F.A., Wekstein D.R., Markesbery W.R. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol*. 58: 376–88; 1999.
16. Hatanpää K., Brady D.R., Stoll J., Rapoport S.I., Chandrasekaran K. Neuronal activity and early neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 40: 411–20; 1996.
17. De Carli C. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities, but not senile plaque densities are related to regional cerebral metabolic rates for glucose during life in Alzheimer disease patients. *Neurodegeneration* 1: 11–20; 1992.
18. Ji Y., Urakami K., Adachi Y., Maeda M., Isoe K., Nakashima K. Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 5: 243–45; 1998.
19. Arepalli C.D., Vrettoy R.A., Lamanna J.J., Ebert E.L., Kremastinos D.T., Lerakis S. Epicardial and pericardial adipose tissue: physiological importance and role of imaging techniques. *Minerva Cardioangiol*. Jun; 60(3): 299-304; 2012.
20. Heyer E.J., Adams D., Solomon RA., et al. Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke*. 29: 1110–15; 1998.
21. De la Torre JC. Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 98: 1–8; 1999.
22. De la Torre JC. Critically-attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging* 21: 331–42; 2000.
23. De la Torre JC. Hemodynamic consequences of deformed microvessels in the brain in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 826: 75–91; 1997.
24. Frankish H. NSAIDs do not slow Alzheimer's progression. *Lancet*; 361: 1964; 2003.

25. Jazwiak A., Przemyslaw G. et al. Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficit with impaired cognitive function in hospitalized patients >65 years of age. *Am J Cardiol*; 98: 1238-1241; 2006.
26. De la Torre JC. Pathophysiology of Neuronal Energy Crisis in Alzheimer's Disease. Institute of Pathology, Case Western Reserve School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA. *Neurodegenerative Dis* 5:126-132; 2008.
27. Iacobellis G., Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec; 22 (12) :1311-9; quiz 1.417-8.
28. Knopman D. Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: 2002. *Clin Neuropharmacol* 26: 93–101; 2003.
29. Gold P.E., Cahill L., Wenk G.L. The lowdown on Ginkgo biloba. *Sci Am* 288: 86–91; 2003.
30. Roland PE, Friberg L. Localization of cortical areas activated by thinking. *J Neuropathol* 53: 1219–43; 1985.
31. Villareal DT , Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults. *A m J Clin Nutr* 82:923-34; 2005.
32. BeaufrereB, Morio B . Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 54(Suppl.):S48-53; 2000.
33. Zamboni M., Mazzali G., Zoico E. Health consequences of obesity in the elderly: a review of unsolved questions. *Int J Obes* 29:1011-29; 2005.
34. Hassinen M., Koumalainen P., Lakka TA. Metabolic syndrome, abdominal obesity and cardiovascular risk in the elderly woman. *Arch Int Med* 166:444-9; 2006.
35. Mussi C., Salvioli G.. Metabolic syndrome: specific findings in the elderly. *G Arterioscl* 30:12-23; 2006.
36. Seedorf U., Sculte H., Assmann G. Genes, diet and public health. *Genes Nutr*. 2: 75-80; 2007.
37. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev* 2:141-7; 2001.
38. Fleg JL, Lakatta ED. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO<sub>2</sub> max. *J Appl Physiol* 65:1147-51; 1988.
39. Tseng BS, Marsh BR, Haminton MT, Both FW. Strength and aerobic straining attenuate muscle wasting and improve resistance to the

- development of disability with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50:113-9; 1995.
40. Stramaglia G., Guglielmi G., Greco A., de Matthaëis A., Vendemiale G. Distribuzione della massa grassa in soggetti anziani con diverso indice di massa corporea. *G Gerontol* 55:655-6; 2007.
  41. Baumgartener RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 12:1995-2004.
  42. Morley JE, Baumgartener RN, Robenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137:231-43; 2001.
  43. Ross R, Laeger L, Morris D, de Guise J, Guardo R 1992 Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variable. *J Appl Physiol.* 72:787-95.
  44. Busetto L, Baggio Mb, Zurlo F, Carraro R, Digito M, Enzi G. Assessment of abdominal fat distribution in obese patients: anthropometry versus computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1992;16:731-6.
  45. Dixon AK. Abdominal fat assessed by computed tomography: sex difference in distribution. *Clin Radiol* 1983;34:189-91.
  46. Cahaveaux P, Vendrely B, EL Haggan W, Barhe N, Rigalleu V, Combe C, et al. Body composition of patients on a very low protein diet: a two year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003;13:282-7.
  47. Bertoli S, Battezzati A, Testolin G, Bedogni G. Evaluation of air-displacement plethysmography and bioelectrical impedance analysis vs dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of fat-free mass in elderly subjects. *Eur J Clin Nutr* 2007;Jul 2005.
  48. Lupoli L, Sergi G, Coin A, Perisinotto E, Volpato S, Busetto L, et al. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr* 2004;23:1371-80.
  49. Chan DC, Watts GF, Barret PH, Burke V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and BMI as predictors of adipose tissue compartments in men. *QJM* 2003;96:441-7.
  50. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanshi S, Michitaka K, Matura B et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison and validation by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med* 2005;44:794-9.
  51. Zurro M, Greco A, D'Amico G, Prigigallo F, Annese MA, Stramaglia G, et al. Grasso epicardico e periviscerale addominale nella Syndrome

metabolica: due possibili approcci ad un unico stesso problema. *Intern Emerg Med* 1(Suppl. 2-3); 2006.

52. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic Syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.
53. Iacobellis G, Williens HJ, Barbaro G, Sharama AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:887-92.
54. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003; 11: 304-10.
55. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007; 153: 907-917.
56. Iacobellis G, Corradi D, Sharma A. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine.* 2005; 2 (10): 536-543. 103
57. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews.* 2007; 8: 252-261.
58. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1084-1087.
59. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, Sharma AM. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International Journal of Cardiology.* 2007; 115: 272-273.
60. Ball LJ, Birge SJ. Prevention of brain aging and dementia. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 485 503.
61. De la Torre JC, Fortin T, Park G, Pappas B, Saunders J, Richard M. Brain blood-flow restoration "rescues" chronically damaged rat CA1 neurons. *Brain Res* 1993; 623: 6-15.
62. De Jong GI, Farkas E, Stienstra CM, et al. Cerebral hypoperfusion yields capillary damage in hippocampus CA1 that correlates to spatial memory impairment. *Neuroscience* 1999; 91: 203-10.
63. Farkas E, De Jong GI, de Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG. Pathological features of cerebral cortical capillaries are doubled in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 395-402.

64. De Jong GI, De Vos RAI, Janssen-Steur E, Luiten PG: Cerebrovascular hypoperfusion: a risk factor for Alzheimer's disease? Animal model and postmortem human studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 56–74.
65. Aliev G, Seyidova D, Lamb BT, et al. Mitochondria and vascular lesions as a central target for the development of Alzheimer's disease and Alzheimer disease-like pathology in transgenic mice. *Neurol Res* 2003; 25: 665–74.
66. Mancardi GL, Perdelli F, Leonardi A, Bugiani O. 1980. Thickening of the basement membrane of cortical capillaries in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 49: 79–83.
67. Reiner L et al. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 60: 369–373; 1955.
68. Reiner L et al. The weight of the human heart, I. Normal cases. *AMA Arch Pathol* 68: 58–73; 1959.
69. Reiner LMA et al. The weight of the human heart, II. Hypertensive cases. *Arch Pathol* 71: 180–201; 1961.
70. Reiner LMA et al. The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 77: 205–217; 1964.
71. Shirani J et al. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 76: 414–418; 1995.
72. Tansey DK et al. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 46: 98–104; 2005.
73. Corradi D et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13: 313–316; 2004.
74. Craft S, Watson S. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanism. *Lancet Neurol* 2004;3:169-78.
75. Young SE, Mainous A G, Carnemolla M. Hyperinsulinemia and cognitive decline in a middle aged cohort. *Diabetes Care* 2006;29:2688-93.
76. Gaborit B., Kober F., Jacquier A. et al. Epicardial Fat Volume Is Associated With Coronary Microvascular Response in Healthy Subjects: A Pilot Study *Obesity* 2012.
77. Senin U. et al. Paziente anziano, paziente geriatrico e medicina della complessità. *EdiSES*, 12: 263-264; 2006.

78. Markesbery W. R., Schmitt F. A., Kryscio R. J., Davis D. G., Smith C. D., Wekstein D. R., Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63 (1): 15-16; 2006.
79. Croock, Artus RT., Ferri SH., Whitehouse P., Cohen GD., Gershon S. Age related memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change- report of National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 4: 261-76; 1986.
80. Levy R., Aging Associated Cognitive Decline. *Inter Psychogeriatrics* 6: 63-8; 1994.
81. Petersen RC et al. Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303-308; 1999.
82. Petersen RC et al. Current concepts in MILD *Arch Neurol* 58: 1985-1992; 2001.
83. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256: 183-194; 2004.
84. Plassman BL. et Breitner JCS. "Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr Soc* 44: 1242-1250; 1996.
85. Cummings JL. Et al. "Alzheimer's disease" *New England Journal of Medicine* 351: 56-57; 2004.
86. Ingegneri T., Nocentini G., Mariani E., Spazzafumo L., Polidori M.C., Cherubini A., Catani M., Cadini D., Senin U., Mecocci P. "Cathepsin-D polymorphism in Italian elderly subjects with sporadic late-onset Alzheimer's disease". *Dement Geriatr Cogn Disord*, 16: 151-155; 2003.
87. Kivipelto M., Helkala EL., Laakso MP., 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* 6; 137 (3): 149-55; 2004.
88. Perry V.H. "The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease". *Brain Behav Immun*, 18: 407-413; 2004.
89. Mecocci P., Parnetti L., Romano G., Scarelli A., Chionne F., Cecchetti R., Polidori M.C., Palombo B., Cherubini A., Senin U. "Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia". *J Neuroimmunol*, 57: 165-170; 1995.
90. Hall K., Murrell J. et al. "Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease: an epidemiologic study of Nigerian Yoruba". *Neurology*, 24; 66 (2): 223-7; 2006.

91. Kalaria R.N., Ballard C. "Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia". *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13: 31-34; 1999.
92. Purnell C., Gao S., Callahan CM, Hendrie HC. "Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of literature". *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13; Epub head of print; 2008.
93. Akomolafe A., Beiser A., Meigs JB., Au R., Green RC., Farrer LA., Wolf PA., Seshadri S. "Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study". *Arch Neurol* 63 (11): 1551-5; 2006.
94. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, Norton M, Rabins PV, Green RC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Munger R, Lyketsos CG. "Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease". *Neurology* 6; 69 (19): 1850-8; 2007.
95. Bressler J., Fornage M., Demerath E.W., Knopman DS, Monda KL., North KE., Penman A., Mosley TH., Boerwinkle E. Fat mass and obesity gene and cognitive decline. The Atherosclerosis Risk in Communities Published online Study\_Accepted August 15, 2012.
96. Shah S, Tangalos EG, Petersen R. Mild cognitive impairment: when is it a precursor of Alzheimer's disease? *Geriatrics* 2000; 55: 65-68.
97. Johnson KA, Albert MS. Perfusion abnormalities in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 289-92.
98. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1155-62.
99. Okamura N, Shinkawa M, Arai H, Matsui T, Kakajo K, Maruyama M. Prediction of progression in patients with mild cognitive impairment using IMPSPECT. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37: 974-78.
100. Rodriguez G, Vitali P, Calvini P, et al. Hippocampal perfusion in mild cognitive impairment. *Psychiatry Res* 2000; 100: 65-74.
101. Folstein DC., Folstein SR., Hungh PR. Mini Mental State : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 12: 189-198; 1975.