Îmbătrânire sănătoasă și demența.
O viață mai bună!

Interreg - IPA CBC
România - Serbia

UNIUNEA EUROPEANĂ

FACTORI DE RISC MODIFICABILI ȘI PREVENIREA DEMENȚEI

MODIFIED RISK FACTORS AND DEMENTIA PREVENTION

Violeta Moroșoi **Tatjana Voskresenski**

Spitalul Special pentru Boli Psihiatrice
"Dr Slavoljub Bakalović" Vârșeț

SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ
Reșița

PRO MARKETING, REȘIȚA
2021

Interreg - IPA CBC
România - Serbia

UNIUNEA EUROPEANĂ

Cooperare dincolo de frontiere.
Programul Interreg-IPA de Cooperare Transfrontalieră România-Serbia este finanţat de Uniunea Europeană prin Instrumentul de Asistenţă pentru Preaderare (IPA II) şi cofinanţat de statele partenere în program.

Promovarea ocupării forţei de muncă şi servicii pentru creşterea incluziunii

Titlul proiectului: Îmbătrânirea și demența - o viață mai bună. (Cod e-MS: RORS-241)
Editorul materialului: Spitalul Județean de Urgență Reșița
Data publicării: iunie 2021
Conţinutul acestui material nu reprezintă în mod necesar poziţia oficială a Uniunii Europene.
Pentru eventuale sesizări, contactaţi: romania: romania-serbia@mdrap.ro

www.romania-serbia.net

Violeta Moroșoi **Tatjana Voskresenski**

FACTORI DE RISC MODIFICABILI
ȘI
PREVENIREA DEMENȚEI

Violeta Moroșoi - autor

Tatjana Voskresenski - coautor

Liana-Oana Filimon - traducător limba engleză

Liubița Raichici - traducător limba sârbă

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
MOROŞOI, VIOLETA
Factori de risc modificabili şi Prevenția demenţei = Modified risk factors and dementia prevention /
Violeta Moroşoi, Tatjana Voskresenski – Reşiţa, Pro Marketing, 2021
Contine bibliografie
ISBN 978-606-8022-51-2

I. Voskresenski, Tatiana
616

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE 8
INTRODUCERE 11
1. DATE GENERALE : DECLINUL COGNITIV ŞI DEMENŢA - IMPACTUL ACESTORA ASUPRA VIEŢII ŞI SOCIETĂŢII 11
1.1 IMPORTANŢA ŞI ACTUALITATEA TEMEI 11
1.2. MOTIVAŢIA TEMATICII 12
2. ÎMBĂTRÂNIREA NATURALĂ A CREIERULUI – SENESCENŢA 14
2.1 SCHIMBĂRILE STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE ALE CREIERULUI ODATĂ CU ÎNAINTAREA ÎN VÂRSTĂ 14
2.2 DOMENIILE SPECIFICE ALE COGNIŢIEI şi exemple de procese cognitive care stau la baza acestor mecanisme 17
2.3 ÎMBĂTRÂNIREA NATURALĂ VS DEMENŢĂ 18
3. FACTORI DE RISC ÎN DECLINUL COGNITIV MINOR ŞI DEMENŢĂ 22
3.1 FACTORI DE RISC DOBÂNDIŢI MODIFICABILI 24
3.2 FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR 25
3.3 FACTORI DE RISC MAJORI MODIFICABILI ŞI NEMODIFICABILI ÎN BOALA ALZHEIMER 37
3.3.1 Factorii genetici 37
4.2 EPIDEMIOLOGIE. INDICATORI DEMOGRAFICI 45
4.3 ETIOLOGIE 45
4.4 CRITERII DE DIAGNOSTICE PENTRU MCI: 46
4.5 DECLINUL COGNITIV MINOR VASCULAR (VaMCI) 46
4.6 CORELAȚII NEUROIMAGISTICE – DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC AL MCI 47
4.7 PROGNOSTICUL MCI 48
4.7.2 Factorii predictivi pentru virarea MCI către debutul demenţei Alzheimer sunt: 49
4.8 TRATAMENTUL MCI 49
5. DEMENŢA 51
5.1 DEFINIȚIE 51
5.2 CLASIFICARE 51
5.3 EPIDEMIOLOGIA DEMENȚEI 52
5.4 DIAGNOSTICUL DEMENȚEI 52

5.5 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI DEMENȚIAL (PSEUDODEMENȚĂ): 53
6. DEMENŢA VASCULARĂ 54
6.1 EPIDEMIOLOGIE VaD 54
6.2 ETIOLOGIA VaD. CORELAȚII NEUROPATOLOGICE ȘI BIOLOGICE 55
6.3 CORELAȚII NEUROPATO-IMAGISTICE 55
6.4 DIAGNOSTIC POZITIV 56
6.4.1 Diagnosticul pozitiv de VaD probabilă: 56
6.4.2 Diagnosticul pozitiv de VaD posibilă 57
6.4.3 VaMCI instabil (variabil): 57
7. TRATAMENTUL CLASIC ÎN DEMENȚĂ. NOI PERSPECTIVE TERAPEUTICE 59
7.1 MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC 59
7.1.1 Prevenţia primară se adresează factorilor de risc modificabili: 59
7.1.2 Prevenţia secundară 59
7.2 TRATAMENTUL DEMENȚEI 59
7.2. 1 Tratamentul nonfarmacologic 59
7.2.2. Tratamentul farmacologic al Demenţei 60
7.3 TRATAMENTUL ETIOLOGIC ÎN PSEUDODEMENȚĂ 62
7.4 ÎNGRIJIREA BOLNAVULUI CU DEMENȚĂ 62
8. DIAGNOSTICUL PRECOCE AL DECLINULUI COGNITIV 64
8.1 IMPORTANȚA DETECTĂRII PRECOCE A DETERIORĂRII UȘOARE A FUNCȚIEI COGNITIVE 65
8.2 DIAGNOSTICUL PREZUMTIV AL DETERIORĂRII MINORE A FUNCȚIEI COGNITIVE 65
8.3 STADIUL PRECLINIC AL DEMENȚEI ALZHEIMER 66
8.4 STADIUL DISFUNCȚIEI COGNITIVE UȘOARE 70
8.4.1 Simptomele demenţei 70
8.4.2 Evaluarea medicală a unui pacient cu sindrom demenţial 71
8.4.3 Examinarea neuropsihologică: 72
8.4.4 Analize de laborator: 74
8.4.5 Investigaţii neuroimagistice: 74
8.5 AVANTAJELE DIAGNOSTICĂRII PRECOCE A DEMENȚEI 75
9. ALCOOLUL ŞI CREIERUL. CONSUMUL EXCESIV DE ALCOOL – FACTOR DE RISC ÎN DEMENŢĂ 76

9.1 CUM ESTE PROCESAT ALCOOLUL DE CĂTRE CORP 77
9.2 IMPACTUL ALCOOLULUI ASUPRA CREIERULUI 77
9.2.1 Structuri cerebrale afectate de alcool: 77
9.2.2. Efectele alcoolului asupra creierului 78
9.3 COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL 79
9.4 ALTE COMPLICAȚII SOMATICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL 80
9.5 TULBURĂRI PSIHIATRICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL 81
10. PREVENŢIA ÎN DEMENŢĂ 84
10.1 Prevenţia primară şi secundară a declinului cognitiv şi a demenţei prin intervenţie asupra factorilor de risc modificabili 86
10.2 Strategii recomandate pentru reducerea riscului de demență 93
BIBLIOGRAFIE 98
INTRODUCTION 108
1.1 GENERAL DATA: COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA - THEIR IMPACT ON LIFE AND SOCIETY 108
1.2 MOTIVATION OF THE TOPIC: 109
2. THE NATURAL AGING OF THE BRAIN – SENESCENCE 111
2.1 STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE BRAIN WITH AGING 111
3. RISK FACTORS IN MINOR COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA .. 119
3.1.MODIFIABLE ACQUIRED RISK FACTORS 120
3.1.1 Cardiovascular risk factors 121
3.2 MAJOR RISK FACTORS MODIFYING AND NON-MODIFYING ALZHEIMER'S DISEASE 132
3.2.1 Genetic factors 132
4. MINOR COGNITIVE DECLINE - MILD COGNITIVE IMPAIRMENT 139
4.1 MCI CLASSIFICATION 139
4.2 EPIDEMIOLOGY. DEMOGRAPHIC INDICATORS 140
4.3 ETIOLOGY 140
4.4 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MCI: 141
4.5 MINOR VASCULAR COGNITIVE DECLINE (VaMCI) 141
4.6 NEUROIMAGING CORRELATIONS – RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MCI 142
4.7 MCI PROGNOSIS 143
4.7.1 Predictive factors for the progression of MCI 143

4.7.2 Predictive factors for MCI's shift to the onset of Alzheimer's dementia are: .. 143
4.8 MCI TREATMENT 144
5. DEMENTIA 145
5.1 DEFINITION 145
5.2 CLASSIFICATION 145
5.2.1 After localization, dementia may be: 145
5.3 EPIDEMIOLOGY OF DEMENTIA 146
5.4 POSITIVE DIAGNOSIS OF DEMENTIA 146
6. VASCULAR DEMENTIA 148
6.1 EPIDEMIOLOGY OF VaD 148
6.2 VaD ETIOLOGY. NEUROPATHOLOGICAL AND BIOLOGICAL CORRELATIONS 149
6.3 NEUROPATHO-IMAGING CORRELATIONS 150
6.4 POSITIVE DIAGNOSIS 150
6.4.1 Probable positive diagnosis of VaD: 151
6.4.3 Unstable (variable) VaMCI: 151
7. THE CLASSIC TREATMENT IN DEMENTIA. NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES 153
7.1 MANAGEMENT OF RISK FACTORS 153
7.1.1 Primary prevention 153
7.1.2 Secondary prevention 153
7.2 Dementia Treatment 153
7.2.1 Non-pharmacological treatment 153
7.2.2 Pharmacological treatment of Dementia 154
7.3 ETIOLOGICAL TREATMENT IN PSEUDODEMENTIA 156
8. EARLY DIAGNOSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT 157
8.1 THE IMPORTANCE OF EARLY DETECTION OF MILD IMPAIREMENT OF COGNITIVE FUNCTION 158
8.2 PRESUMPTIVE DIAGNOSIS OF MINOR IMPAIREMENT OF COGNITIVE FUNCTION 158
8.3 PRECLINICAL STAGE OF ALZHEIMER'S DEMENTIA 159
8.4 STAGE OF MILD COGNITIVE DYSFUNCTION 162
8.4.1 Symptoms of dementia 162
8.4.2 Medical evaluation of a patient with dementia syndrome 163
8.4.3 Neuropsychological examination: 164

8.4.4 Laboratory tests: 166
8.4.5 Neuroimaging investigations: 167
8.5 BENEFITS OF EARLY DIAGNOSIS OF DEMENTIA 167
9.ALCOHOL AND THE BRAIN EXCESSIVE ALCOHOL CONSUMPTION - RISK FACTOR IN DEMENTIA 169
9.2 THE IMPACT OF ALCOHOL ON THE BRAIN 170
9.2.1 Brain structures affected by alcohol: 170
9.2.2 The effects of alcohol on the brain 171
9.3 NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ALCOHOL CONSUMPTION 172
9.4 OTHER SOMATIC COMPLICATIONS OF ALCOHOL CONSUMPTION 173
9.5 PSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH ALCOHOL CONSUMPTION 174
10.DEMENTIA PREVENTION 177
10.1 Primary and secondary prevention of cognitive decline and dementia through intervention on modifiable risk factors . Possible brain mechanisms for improving or maintaining cognitive reserve and reducing the risk of potentially modifiable risk factors in dementia 179
10.2 RECOMMENDED STRATEGIES TO REDUCE THE RISCK OF DEMENTIA 185

CUVÂNT ÎNAINTE

Europa se confruntă cu provocarea enormă de a oferi o calitate optimă a vieții cetățenilor de toate vârstele. Categoria de vârstnici este una specială și este tratată special și de Instituțiile Europene. Este o provocare pentru țările membre să abordeze problemele vârstnicilor într-un mod eficient. În cadrul provocărilor datorate diverselor boli cu care se confruntă persoanele vârstnice, bolile mintale constituie o provocare cheie. Demența este una dintre cele mai frecvente boli mintale care nu sunt încă vindecabile. În UE, în ansamblu, se preconizează că speranța de viață va crește în următorii ani, până în 2080 de la 65 de ani, cât era în 2015, cu șase ani și o lună pentru bărbați și cu șase ani și șase luni pentru femei. Ca o consecință a creșterii speranței de viață și a îmbătrânirii populației, previziunile de prevalență și incidență indică faptul că numărul persoanelor cu demență va fi în creștere în următorii ani.

Colaborarea internațională în cercetare și fluxul de cunoștințe peste granițele naționale sunt esențiale, în condițiile în care trebuie găsite soluții viabile în cazul acestor provocări, care sunt globale. În regiunea de frontieră, stilul de viață al locuitorilor este asemănător, la fel și situația socio-economică, astfel încât problemele medicale sunt similare. Din acest considerent rezultă o nevoie de cooperare pentru găsirea de soluții la probleme comune.

Plecând de la o situație concretă, creșterea speranței de viață, creșterea populației îmbătrânite va duce implicit și la creșterea numărului populației cu boli degenerative precum demența. Din păcate în acest moment nu există nici un remediu pentru demență. Prin urmare, prevenirea primară este foarte importantă. Mulți factori au fost asociați cu demența și orice lucru care poate ajuta la prevenirea demenței este important.

Mai multe studii recente au proiectat că până la 30% din cazurile de demență pot fi prevenite prin direcționarea factorilor de risc modificabili.

Studiile bazate pe populație arată că, deși numărul total de cazuri de demență este în creștere, ratele de incidență specifice vârstei sunt în scădere în paralel cu reducerile la nivel de populație ale factorilor de risc precum educația scăzută, fumatul, bolile cardiovasculare etc.

Scopul publicării acestei lucrări este multiplu: creșterea nivelului de conștientizare a faptului că factorii de risc pot reduce apariția sau încetinirea dezvoltării

demenței, prezentarea unui public mai larg, educația, schimbarea stilului de viață (activitatea fizică și socială, reducerea riscului vascular, dieta, renunțarea la fumat sau la consumul de alcool) sunt determinante în reducerea riscului de demență. Lucrarea se adresează atât personalului de specialitate cât și publicului larg, care poate înțelege care sunt riscurile, dar și cum se poate aborda tratamentul unei persoane cu demență, cum se poate schimba viața unei astfel de persoane, dar și a unei familii care are un membru afectat de această boală.

Prin publicarea acestei lucrări, Uniunea Europenă contribuie direct la îmbunătățirea vieții oamenilor din zona transfrontalieră, în acest caz din județele Caraș-Severin și Voijevodina.

Această publicație este finanțată de Uniunea Europeană în cadrul Programului INTERREG IPA de Cooperare Transfrontalieră România - Republica Serbia prin proiectul „ÎMBĂTRÂNIRE SĂNĂTOASĂ ŞI DEMENȚA - O VIAȚĂ MAI BUNĂ” cod RORS 241

Parteneri în cadrul acestui proiect:

- Spitalul de boli psihice " Dr Slavoljub Bakalovic" Vrsac, Serbia – lider de proiect
- Spitalul Judeţean de Urgenţă Reşiţa

Obiectivul general al proiectului este „Îmbunătățirea calității vieții pentru pacienții cu demență din zona transfrontalieră”.

Obiectivele specifice sunt: creșterea capacității spitalului din Vrsac, identificarea factorilor de risc majori pentru demență în regiunea de frontieră și reducerea riscului de stigmatizare și de excludere socială a pacienților cu demență.

Colectivul de implementare al proiectului

INTRODUCERE

1. DATE GENERALE : DECLINUL COGNITIV ŞI DEMENŢA - IMPACTUL ACESTORA ASUPRA VIEŢII ŞI SOCIETĂŢII

1.1 IMPORTANŢA ŞI ACTUALITATEA TEMEI

Demenţa cu diferitele ei subtipuri, reprezintă o categorie largă de boli cerebrale cu evoluţie cronică, caracterizată prin regresie cognitivă globală progresivă şi ireversibilă, afectând funcţionalitatea zilnică, ducând deseori la invaliditate permanentă şi chiar moarte prematură; de regulă, asociază o gamă variată de simptome neuropsihice – tulburări emoţionale, de personalitate, precum şi simptome psihiatrice (depresie, tulburări psihotice, tulburări comportamentale). Funcţia cognitivă cuprinde cinci sectoare/domenii: învăţarea şi memoria, limbajul, percepţia vizuo-spaţială, executiv şi psihomotor, toate acestea fiind afectate în grade diferite în declinul cognitiv minor (MCI-mild cognitive impairment) şi în demenţă.

Este o problemă de foarte mare importanţă socială, medicală, etică, economico-financiară şi chiar culturală întrucât constituie una dintre cele mai mari cauze de invaliditate în cadrul populaţiei vârstnice fiind frecvent asociată cu semnificative dizabilităţi psihice, psihiatrice şi sociale.

IMPACTUL SOCIAL AL DEMENŢEI: demenţa a devenit o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, în multe ţări tratarea şi îngrijirea bolnavilor cu demenţă se consideră a fi o prioritate naţională, investindu-se în cercetare, educaţie sanitară, asistenţă şi servicii sociale. Costul social al demenţei este foarte mare, fiind suportat atât de către familie cât şi de către societate. Magnitudinea impactului social al demenţei derivă şi din numărul imens de persoane afectate la nivel global (potrivit OMS, în anul 2012 existau aproximativ 35,6 milioane de persoane cu demenţă, iar în anul 2015 numărul acestora a ajuns la 47,5 milioane, anticipându-se faptul că numărul lor se va tripla în anul 2050). În fiecare an apar 7,7 milioane de noi cazuri de demenţă, impunând o povară enormă familiei, îngrijitorilor primari, asistenţilor sociali şi costurilor financiare pentru societate. De asemenea, s-a constatat că cca 3% din populaţia cu vârstă cuprinsă între 65-74 ani, 19% din grupa de vârstă 75-84 ani şi aproape 50% din cei peste 85 ani, prezintă demenţă. Prevalenţa demenţei variază între 5-10% la persoanele peste 65 de ani, prevalenţa bolii Alzheimer se dublează la fiecare 4,3 ani, iar prevalenţa Demenţei vasculare se dublează la fiecare 5,3 ani. În anul 2013 s-au înregistrat 1,7

milioane de decese datorate demenţei, comparativ cu 0,8 milioane decese în anul 1990. Demenţa rămâne o boală covârşitoare şi costisitoare.

IMPACTUL ECONOMICO-FINANCIAR AL DEMENŢEI: costurile economice cu tratamentul, întreţinerea şi îngrijirea acestor bolnavi sunt uriaşe, motiv pentru care reprezintă o covârşitoare povară pentru societatea umană. Se consideră că se cheltuiesc cca 604 bilioane USD/an în SUA, acest cost depăşindu-l pe cel al costurilor pentru cancer şi bolile cardiace (Hurd et al.2013) şi cca 55 bilioane EURO/an în Europa.

IMPACTUL MEDICAL AL DEMENŢEI: în ciuda progreselor înregistrate în ultimii ani în domeniul etiopatogeniei demenţelor de diferite tipuri, în realitate s-a reuşit doar perfectarea şi dezvoltarea clasificării demenţelor, fără prea mare valoare practică, întrucât nu s-au descoperit medicamente pentru a preveni sau vindeca demenţa; nu există un tratament specific pentru demenţă -INHIBITORII DE ACETILCOLINESTERAZĂ (Donepezil) se utilizează în formele uşoare şi moderate, dar beneficiul terapeutic este minor şi pot apare efecte adverse ca bradicardia sau sincopa; BLOCANŢII RECEPTORILOR NMDA- Memantina- pot fi utili şi benefici, dar dovezile sunt mai puţin concludente decât pentru inhibitorii de acetilcolinesterază; cele două categorii terapeutice se pot combina, dar eficienţa este foarte redusă. Pentru tratamentul simptomatic - tulburările comportamentale se pot folosi antipsihotice, dar acestea nu influenţează procesul de bază al bolii, putând avea chiar efecte adverse severe- AVC sau chiar decesul. Alte măsuri care pot ameliora calitatea vieţii acestor bolnavi sunt intervenţiile cognitive şi comportamentale, terapia paliativă.

IMPACTUL ETIC ŞI CULTURAL AL DEMENŢEI: pacienţii cu demenţă sunt stigmatizaţi social şi datorită faptului că sunt deseori total dependenţi, mulţi dintre ei putând supravieţui atâta timp cât există sprijin din partea societăţii, în unele ţări existând chiar strategii naţionale pentru managementul acestor bolnavi.

1.2. MOTIVAŢIA TEMATICII

Dată fiind frecvenţa crescută a demenţei în rândul populaţiei (46 de milioane persoane afectate în anul 2015), caracterul invalidant al acestei afecţiuni până la dependenţă funcţională totală, riscul mare de deces, costurile sociale enorme, precum şi lipsa unui tratament specific etiopatogenic adresat ţintit procesului patologic de bază şi având în vedere faptul că aceste medicamente unanim acceptate pentru terapia demenţei nu numai că aduc un beneficiu minor, dar ele sunt comercializate şi la preţuri exorbitante, iar în România sunt necesare aprobări speciale din partea Casei de Asigurări pentru prescrierea acestora, venim în întâmpinarea acestor probleme cu o posibilă strategie, eficientă şi mai puţin costisitoare, şi anume: prevenirea demenţei şi a declinului cognitiv prin intervenţia asupra factorilor de risc modificabili ai acestora **„ Praevenire melius est quam curare”.**

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (0MS) recomandă ţărilor membre să dezvolte politici publice multi-sectoriale cuprinzătoare pentru a îmbunătăţi calitatea vieţii

pacienţilor, a le creşte accesul echitabil la servicii şi a reduce stigma şi izolarea socială cu care se confruntă pacienţii şi îngrijitorii lor. De asemenea, OMS a iniţiat procesul de pregătire a unor recomandări pentru reducerea riscului de declin cognitiv şi demenţă. Studiile au arătat existenţa unei legături între riscul de apariţie a declinului cognitiv şi a demenţei şi factori de risc legaţi de stilul de viaţă, precum lipsa de activitate fizică, fumatul, dietele nesănătoase şi abuzul de alcool. Câteva condiţii medicale sunt asociate cu un risc crescut de apariţie a demenţei, inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul, hipercolesteromia, obezitatea şi depresia. Alţi factori de risc care pot fi potenţial modificaţi sunt izolarea socială şi inactivitatea cognitivă.

De un interes crescut este evaluarea factorilor de risc şi a factorilor protectivi, în vederea promovării sănătăţii cerebrale şi cognitive până la bătrâneţe; existenţa factorilor de risc şi a celor protectivi, explică în mare parte variaţiile interindividuale referitoare la performanţa cognitivă şi modificările structurale cerebrale în rândul populaţiei adulte.

De asemenea, existenţa tuturor acestor factori potenţial modificabili înseamnă că prevenţia demenţei este posibilă prin abordări de sănătate publică, inclusiv implementarea unor intervenţii cheie care întârzie apariţia sau evoluţia declinului cognitiv sau al demenţei. Astfel, reducerea riscului de apariţie a demenţei a devenit unul dintre cele 7 domenii strategice de intervenţie din planul global de acţiune 2017-2025 cu privire la răspunsul de sănătate publică pentru problema demenţei.

2. ÎMBĂTRÂNIREA NATURALĂ A CREIERULUI – SENESCENŢA

Modificările structurale cerebrale legate de vârstă, cum ar fi scăderea volumului hipocampal, lobului frontal și temporal, reprezintă un aspect comun a îmbătrânirii naturale care contribuie la unele schimbări ale proceselor neurocognitive.

Aspectele majore ale funcției cognitive umane sunt influențate de o varietate de factori, printre care moştenirea genetică, stilul de viață, alimentaţia, bolile, traumele, medicamentele, precum și îmbătrânirea normală și patologică. S-a constatat că un declin notabil al funcţiei neurocognitive corelat cu vârsta, are loc la persoanele sănătoase începând de la vârsta de 20 de ani şi continuă de-a lungul vieţii adulte.

Acest declin apare la toți indivizii, cuprinzând o gamă largă de aspecte majore ale funcției cognitive: memoria, gândirea coerentă şi fluidă, viteza de procesare a informației, atenția, memoria nondeclarativă, limbajul, abilitățile visuospațiale, abilitățile raționale, funcția executivă. Schimbările cognitive ca proces normal de îmbătrânire au fost bine documentate în literatura științifică. Unele abilități cognitive, cum ar fi: vocabularul, sunt rezistente la trecerea timpului și pot chiar să se îmbunătățească odată cu vârsta. Alte abilități, cum ar fi raționamentul conceptual, memoria și viteza de procesare, scad treptat în timp. Există o heterogenitate semnificativă în rândul adulților, pe masură ce înaintează în vârstă, în rata de scădere a unor abilități, ca de exemplu capacitatea de raționament perceptiv și viteza de procesare a informaţiei, această diferenţiere fiind dictată de multipli factori individuali care influenţează dotarea cognitivă (genetici şi dobândiţi).

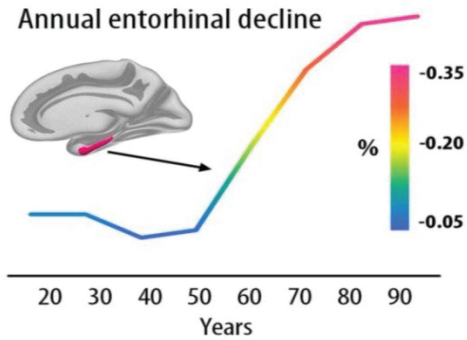
2.1 SCHIMBĂRILE STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE ALE CREIERULUI ODATĂ CU ÎNAINTAREA ÎN VÂRSTĂ

Odată cu înaintarea în vârstă, creierul suferă modificări de structură şi funcţie; reducerea volumului cerebral este bine documentată, înregistrându-se o scădere anuală de 0,2-0,5% (Hedman et al. 2012); astfel, după 60 de ani se constată scăderea sa în volum cu 7-9 %, reducerea greutăţii sale cu 100-150 g, lărgirea şanţurilor corticale şi a ventriculilor cerebrali. Aceste modificări sunt semne ale atrofiei corticale (=atrofia neuronilor cu pierderea conexiunilor dintre ei).

Adulţii pierd in mod normal 100.000 neuroni pe zi, de-a lungul vieţii pierderea neuronală fiind doar de 10%; se consideră că nu pierderea neuronilor e responsabilă de tulburările de memorie, ci atrofia acestora şi pierderea conexiunilor dintre ei.

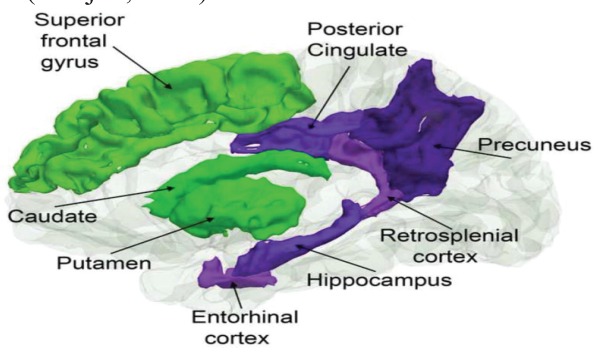
În mod tradiţional, lobul Frontal este considerat cel mai vulnerabil la schimbările normale ale îmbătrânirii, inspirând teoria Frontală a degradării cognitive.

Actual, se consideră că reducerea ariilor Temporale la vârstnicii sănătoşi, este comparabilă ca magnitudine cu schimbările Frontale, înregistrându-se o rată anuală a atrofiei de 0,79% - 2% pentru hipocamp şi de 0,3% - 2,4% pentru cortexul entorinal – Aria 28 Brodman (Fjell et al.2009). Cortexul entorinal este un releu între hipocamp şi ariile asociative, are conexiuni cu aria prefrontală (activând regiunea ventrolaterală prefrontală) şi asigură performanţa memoriei episodice;



În unele cazuri aceste modificări pot să nu determine simptome clinic evidente, datorită capacităţii compensatorii importante a creierului, care maschează anumite modificări şi întârzie manifestarea declinului. Creierul are o mare capacitate de plasticitate, de reparare a deteriorărilor apărute şi de remodelare corticală. S-a constatat ca procesul de formare a noi neuroni persistă şi în decada a 8-a de viaţă; neurogeneza în creierul adult este limitată la girusul dentat al hipocampului şi bulbul olfactiv.

Se consideră că în timp ce îmbătrânirea normală afectează sistemul Fronto-Striatal, important pentru controlul cogniţiei şi pentru funcţia executivă, Demenţa Alzheimer are efecte adiţionale pe circuitele Temporo-Parietale, esenţiale pentru memoria episodică (A. Fjell, 2014).



Rețele fronto-striatale vs. temporo-parietale

MODIFICĂRI BIOCHIMICE ŞI METABOLICE:

1. pierderea importantă a receptorilor de care se leagă neurotransmiţătorii;
2. reducerea activităţii sistemului colinergic (acetilcolina);
3. scăderea sintezei de dopamină şi noradrenalină, scăderea hormonilor eliberaţi de hipofiză (cortizol si hormoni sexuali);
4. reducerea noradrenalinei faţă de serotonină, care ramâne la un nivel constant, duce la depresii noradre- nergice şi tulburări de somn;

Volumul materiei cenuşii scade

Volumul de materie cenușie începe să scadă după vârsta de 20 de ani. Atrofierea este cea mai avansată în cortexul prefrontal, iar modificările legate de vârstă în lobii temporali sunt mai moderate și implică scăderea volumului hipocampului.

Dimensiunea neuronală și densitatea sinaptică

În ciuda numeroaselor teorii care explică pierderea neuronală, scăderea volumului materiei cenușii la adulții mai în vârstă este cel mai bine explicată nu prin moartea neuronilor, ci prin scăderea dimensiunii acestora și a numărului de conexiuni dintre ei. Neuronii suferă modificări morfologice, o scădere a complexității arborizării dendritice, a lungimii dendritelor şi o diminuare a prelungirilor dendritice, locurile majore pentru sinapsele excitaționale. Aceste modificări morfologice contribuie direct la reducerea densității sinaptice. Cele mai importante proprietăți ale creierului sunt percepția informațiilor, prelucrarea, memorarea și recuperarea acestora din memorie, **cortexul prefrontal** fiind responsabil pentru toate aceste procese.

Problemele legate de activitatea cortexului prefrontal pot fi ușor recunoscute dar aceste semne nu sunt specifice, pot fi cauzate și de alte boli: probleme de atenţie, erori de interpretare, imposibilitatea de planificare şi implementare a planului, dezorganizare.

Hipocampul este structura cerebrală care permite învăţarea şi păstrarea informaţiilor, având un rol important în trecerea informației din memoria de scurtă durată în memoria de lungă durată, precum și în navigarea în spațiu. Afectarea hipocampului conduce la simptome inițiale de pierdere a memoriei și dezorientare.

Substanţa albă

Volumul materiei albe scade mult mai mult decât volumul materiei cenușii odată cu înaintarea în vârstă (girusul precentral, girusul drept, corpul calos, girusul parahipocampal). În plus față de modificările din structura materiei albe, s-a observat în vivo şi un declin funcţional al substanţei albe prin alterarea integrităţii ei odată cu înaintarea în vârstă (Madden et al).

Integritatea sistemului nervos central este reflectată de performanţa funcţiilor cognitive – fiecare funcţie referindu-se la o regiune diferită a creierului. Afectarea funcţiilor cognitive apare pe măsura înaintării în vârstă, dar poate fi întâlnită în corelaţie cu diferite boli şi situaţii (depresie, delir, în urma unei leziuni cerebrale traumatice, a unei infecţii sau consumului de substanţe – alcool, cocaină).

2.2 DOMENIILE SPECIFICE ALE COGNIŢIEI şi exemple de procese cognitive care stau la baza acestor mecanisme

Cogniţii sociale Răspunsul la stimuli induşi de emoţii	Identificarea emoţiilor Recunoaşterea emoţiilor la nivelul expresiilor faciale	Bias emoţional Biasuri la nivelul procesării informaţiei referitor la stimuli pozitivi/negativi
Funcţii executive Gândire de nivel superior/ raţionament complex şi procesul de luare a deciziilor	Flexibilitatea mentală Capacitatea de a se adapta la nivel comportamental şi ideativ Memoria de lucru Strategie	Planificare Rezolvarea problemelor Inhibiţia la nivel de răspuns Capacitatea de a elimina răspunsurile greşite/inadaptate
Memorie Stocarea informaţiei pe temen lung sau scurt	Memoria episodică Capacitatea de a asocia un eveniment cu un anume loc şi o anumită perioadă Memoria senzorială Recunoaşterea unor imagini, obiecte şi informaţii vizuospaţiale	Memoria de lucru Stocarea şi manipularea informaţiei pe scurtă durată
Atenție Capacitatea de a se concentra pe o anume informaţie şi a le ignora pe celelalte (atenţie selectivă)	Atenţia susţinută Capacitatea de a se concentra în mod continuu	
Viteza pe plan psihomotor Capacitatea de a detecta și a răspunde la prezenţa unui stimul	Timpul de reacţie Timpul de reacţie în faţa a mai multor stimuli, nivelul de vigilenţă	

Evaluarea cognitivă reprezintă măsurarea obiectivă a abilităților cognitive distincte, cum ar fi memoria de lucru, inhibiția, flexibilitatea cognitivă, viteza psihomotorie și atenția susținută. Cunoașterea poate fi măsurată folosind o varietate de metode, cu nivele diferite de obiectivitate și sensibilitate.

Numeroase schimbări legate de vârstă în abilitățile cognitive sunt relevante pentru activitățile de zi cu zi și au o importanță socială substanțială. De exemplu, scăderea abilităților cognitive crește riscul ca adulții în vârstă să facă erori în deciziile financiare și să sufere fraude și abuzuri financiare. Modificările legate de vârstă în cunoaștere pot

afecta performanțele de conducere a autovehiculelor, care aduc după sine implicații asupra siguranței și sănătății publice. Cercetările curente indică faptul că modificările legate de vârstă în procesele cognitive afectează performanța pe sarcini bazate pe tehnologie, cum ar fi căutarea pe Internet a informațiilor despre sănătate. Având în vedere utilizarea omniprezentă a computerelor și a internetului pentru multe interacțiuni de rutină în afaceri, servicii publice și evenimente sociale, declinul cognitiv, natural, determinat de înaintarea în vârstă are implicații substanțiale pentru capacitatea adulților de a participa în multe domenii ale vieții.

2.3 ÎMBĂTRÂNIREA NATURALĂ VS DEMENŢĂ

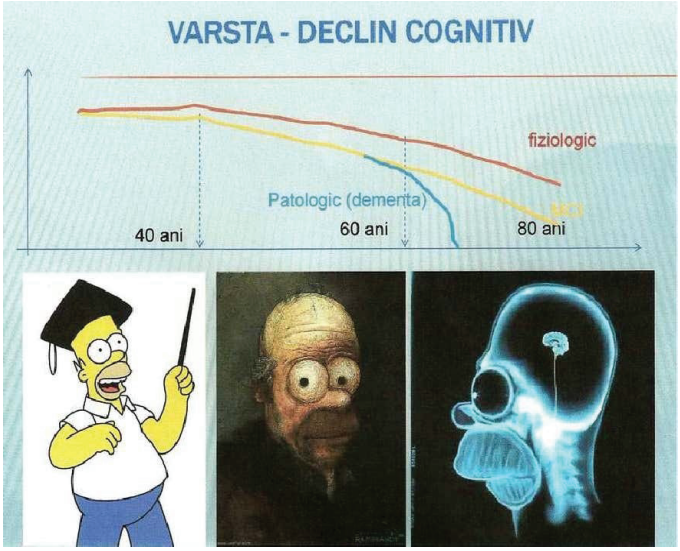
Scăderea abilităţilor cognitive specifice – viteza de procesare, funcţia executivă şi memoria episodică sunt experienţe comune procesului de îmbătrânire, în timp ce abilităţile verbale şi înţelegerea sunt, tipic, menţinute. Dar trebuie reţinut şi faptul că cele trei semne majore ale demenţei Alzheimer (AD) – perturbarea funcţionalităţii memoriei episodice, atrofia cerebrală şi acumularea proteinelor amiloidice – au fost identificate şi în rândul bătrânilor prezumtiv sănătoşi. Există un pattern relativ al atrofiei cerebrale în demenţa Alzheimer, prin afectarea iniţială a unor căi specifice care implică cortexul entorinal şi hipocampul, extinzându-se ulterior în ariile asociative Parietal medial, Temporolateral şi în regiunile Frontale, cuprinzând în stadii avansate, toate regiunile cortexului.

Rata reducerii volumetrice corticale este mai mult decât dublă în MCI (Mild Cognitive Impai-rement) decât la vârstnicii sănătoşi, iar în AD, rata atrofiei este de peste trei ori mai mare. Astfel, putem considera că localizarea atrofiei cerebrale, precum şi amploarea acesteia, pot fi utilizate pentru diferenţierea îmbătrânirii normale de demenţă (AD). Rata atrofiei cerebrale la nivelul hipocampului şi a cortexului entorinal diferenţiază cel mai bine AD de normal, aceste arii Temporale fiind dominante în patternul riscului pentru AD, iar pentru vârstnicii sănătoşi, patternul este afectarea cortexului prefrontal, în special paretea orbitofrontală.

Provocarea identificării limitelor dintre modificările cognitive asociate cu îmbătrânirea naturală creierului şi cele asociate cu demenţele neurodegenerative, inclusiv boala Alzheimer este o preocupare constantă a lumii medicale.

Este destul de dificilă identificarea limitei dintre declinul cognitiv natural și faza inițială a unei tulburări neurodegenerative, însă există suficiente cunoștințe referitoare la declinul cognitiv natural pentru a susține distingerea de neurodegenerare. În domeniul tulburărilor neurocognitive, de exemplu, sindromul de insuficiență cognitivă ușoară (MCI) este considerat o fază intermediară de diagnostic clinic între momentul în care

funcția cognitivă a unui individ se încadrează în intervalul normal și momentul în care persoana respectivă îndeplinește criteriile pentru demență. Desi au fost stabilite criterii de consens care sunt utilizate pe scară largă, rămâne o provocare pentru a determina limita dintre îmbătrânirea cognitivă naturală și MCI.



Demența este adesea acceptată ca parte din procesul obișnuit de îmbătrânire, dar doar pentru că oamenii îmbătrânesc, nu înseamnă că vor dezvolta demență.

Diferența dintre declinul cognitiv normal și demența. Modificări clinice şi de personalitate la vârstnici. Simptome

Simptomele declinului cognitiv normal includ:

- imposibilitatea de amintire a fiecărui detaliu al unei conversații;
- uitarea numelui unui prieten;
- dificultăți în găsirea cuvintelor potrivite și conștientizarea faptului că memoria se poate înrăutăți;
- scade abilitatea de învaţare şi de reţinere a unor informaţii noi;
- scade memoria de lucru şi viteza de procesare a informaţiilor;
- 25-50% dintre vârstnicii peste 65 de ani percep un declin al memoriei şi funcţionării intelectuale;
- individul poate deveni egocentric, conservator, apatic, iritabil;
- apar dificultăţi de adaptare, de acceptare a criticii, suspiciozitate.

Deficitul cognitiv uşor

- reprezintă un declin al funcţiilor cognitive de intensitate mai mare decât ar justifica vârsta şi gradul de instrucţie al persoanei, dar fără a se ajunge la nivelul celui din demenţă;

- se întâlneşte la 10-15% din populaţia vârstnică şi poate rămâne staţionar sau poate evolua spre demenţă;
- există o alterare cognitivă evidentă pentru cei din jur, dar activitatea pacientului este păstrată;
- apar tulburări de memorie, atenție, limbaj, performanţa pacientului la testele psihologice fiind diminuată.
-

Simptomele demenței includ:

- uitarea întreagă a conversațiilor;
- uitarea numelor membrilor familiei;
- înlocuirea cuvintelor incorecte cu propoziții;
- ignorarea problemelor potențiale de memorie.

Simptomele de demență afectează negativ viața de zi cu zi a unei persoane, diminuând capacitatea lor de a trăi independent. În cazul îmbătrânirii normale a creierului, deși pot avea pierderi de memorie, persoanele respective pot trăi singure și pot îndeplini sarcini zilnice. Deficiența de memorie asociată vârstei și demența pot fi diferențiate în mai multe moduri.

Declinul cognitiv normal datorat înaintării în vârstă	**Demenţa**
Persoana nu-şi poate aminti detaliile despre o conversație sau un eveniment care a avut loc acum un an	Persoana nu reușeste să-și reamintească detalii despre evenimentele sau conversaţiile recente
Nu-și mai aminteşte numele unei cunoștințe	Nu recunoaște sau nu mai ştie numele membrilor familiei
Uită lucruri și evenimente ocazional	Uită lucruri sau evenimente mai frecvent
Ocazional întâmpină dificultăți în găsirea cuvintelor	Pauze mari și înlocuiri frecvente la găsirea cuvintelor
Persoana este îngrijorată de memoria sa, dar dele a apropiate nu sunt	Rudele apropiate sunt îngrijorate de memoria persoanei, dar nu sunt conștiente de existenţa unor probleme

Ce simptome trebuie urmărite:

- Frecvente rătăciri în locuri familiare;
- Întrebări repetate;
- Comportamente ciudate sau nepotrivite cu contextul;
- Uitarea evenimentelor recente;
- Căderi repetate sau pierderi de echilibru;
- Schimbări de personalitate;
- Declin în planificare și organizare;
- Modificări ale alimentației/obiceiurilor alimentare;
- Modificări ale igienei;
- Creșterea apatiei;
- Modificări ale abilităților lingvistice, inclusiv înțelegerea;

Progresia deficitelor cognitive observate în condiții cum ar fi boala Alzheimer poate fi accelerată în câțiva ani înainte de diagnosticare. Astfel, este important să se efectueze verificări medicale regulate pentru a monitoriza amploarea și severitatea tulburărilor cognitive. Viața independentă nu este compromisă în timpul îmbătrânirii normale, spre deosebire de trecerea la o stare neurodegenerativă.

3. FACTORI DE RISC ÎN DECLINUL COGNITIV MINOR ŞI DEMENŢĂ

În anul 2015 se înregistra un număr de 47 milioane de persoane cu demenţă, estimându-se că acest număr se va tripla în anul 2050; în fiecare an apar zece milioane de cazuri noi, arată cifrele OMS. Până în anul 2030, costul îngrijirii bolnavilor ar urma să depășească 2.000 de miliarde de dolari. Având în vedere faptul că nu există încă un tratament adecvat al demenţei, care să vindece sau să modifice evoluţia bolii, demenţa fiind încă o boală fără tratament, este salutară intervenţia asupra factorilor de risc ai declinului cognitiv, prin diminuarea sau eliminarea acestora.

Boala Alzheimer reprezintă cel mai comun tip de demenţă (60-70% din toate cazurile de demenţă) şi afectează cca 27 milioane de persoane. Manifestările clinice tipice ale acestei afecţiuni constau în pierderea progresivă a memoriei episodice şi a funcţiilor cognitive, deficienţe ale limbajului şi ale abilităţilor vizuospaţiale. Se asociază frecvent şi tulburări comportamentale: apatie, depresie, agresivitate. Apariţia bolii are un imens impact asupra vieţii sociale şi de familie, însă presupune şi cheltuieli financiare uriaşe din partea societăţii.

Se estimează că aproximativ 50 de milioane de oameni din întreaga lume au o formă de demenţă, dar în momentul actual, încă nu se cunosc cu exactitate cauzele acestei afecţiuni cu foarte multe forme; se consideră că 70% din riscul de a dezvolta boala Alzheimer este reprezentat de cauze genetice. Ghidul de prevenire publicat de OMS punctează 12 factori de risc din stilul de viaţă şi oferă sfaturi referitoare la modul de abordare a acestora. „În următorii 30 de ani, numărul persoanelor cu demență este de așteptat să se tripleze. (...) Trebuie să facem tot ce putem pentru a reduce riscul de demență. Dovezile științifice adunate pentru aceste linii directoare confirmă ceea ce am suspectat de ceva timp, că ceea ce este bun pentru inima noastră este, de asemenea, bun și pentru creierul nostru" puncta, la lansarea ghidului, directorul general al OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus. Până la identificarea unui tratament eficient al declinului cognitiv şi al demenţei, reducerea riscului reprezintă o strategie fundamentală pentru diminuarea numărului de pacienţi cu aceste afecţiuni.

12 Factori care duc la apriția demenței

„În mod crucial, în timp ce vârsta este cel mai puternic factor de risc cunoscut pentru declinul cognitiv, demența nu este o consecință naturală sau inevitabilă a îmbătrânirii. Mai multe studii recente au arătat o relație între dezvoltarea insuficienței cognitive și demenței cu mai mulți factori de risc legați de stilul de viață", notează experții OMS în noile linii directoare intitulate „reducerea riscului de declin cognitiv și demență". Sunt evaluaţi 12 posibili factori de risc pentru demență și se recomandă sfaturi cu privire la modul de abordare a fiecăruia dintre aceştia. Acești factori posibili care favorizează apariția unei forme de demență sunt: niveluri

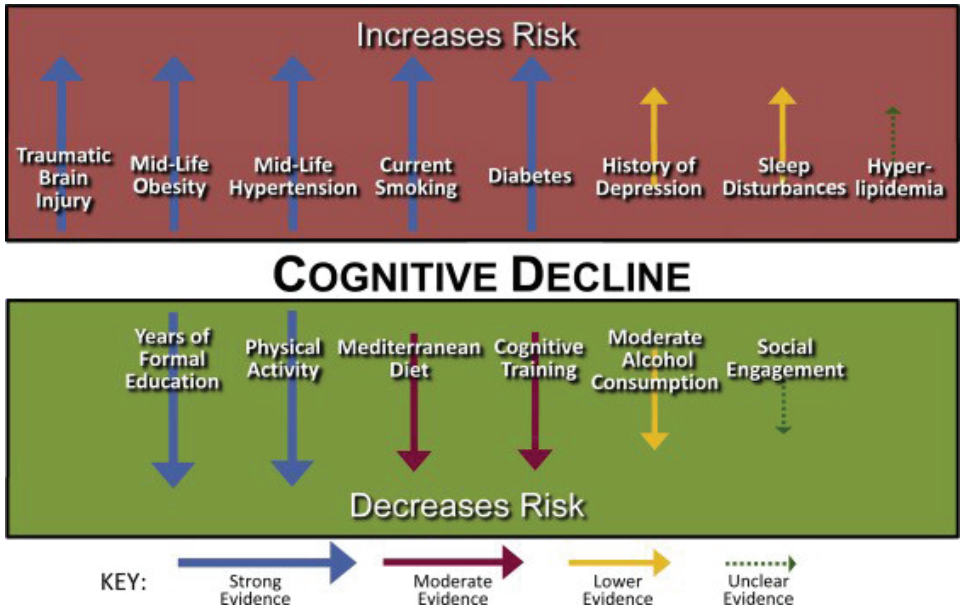
scăzute de activitate fizică, fumatul, o dietă săracă, abuzul de alcool, rezervă cognitivă insuficientă sau afectată (capacitatea creierului de a compensa problemele neurale), lipsa activității sociale, creșterea nesănătoasă în greutate, hipertensiunea, diabetul, dislipidemia (niveluri nesănătoase de colesterol), depresia și pierderea auzului.

„Prevenirea demenței este posibilă”

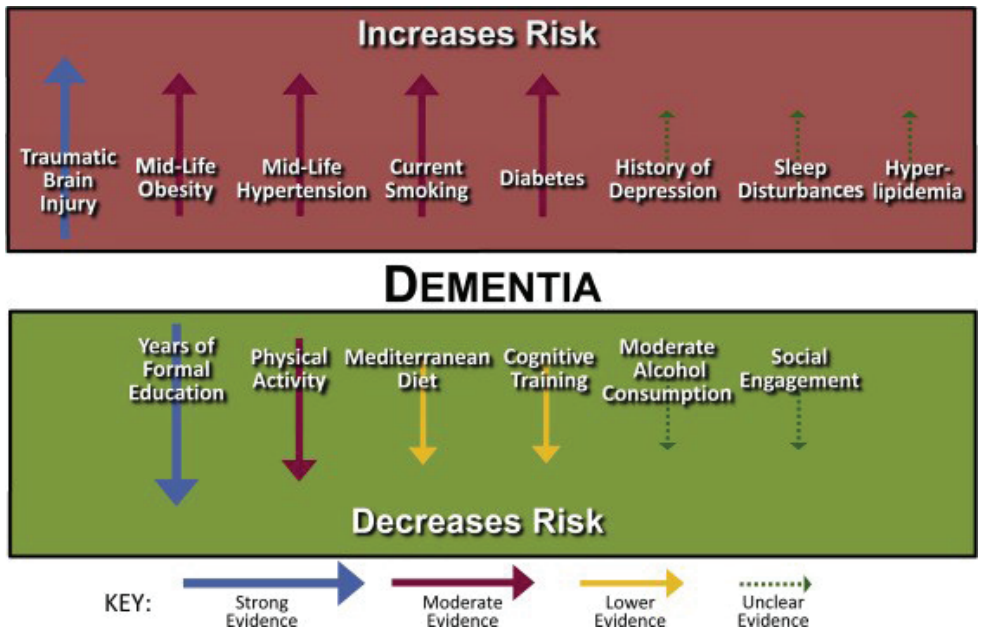
Existența unor factori de risc potențial modificabili înseamnă că prevenirea demenței este posibilă printr-o abordare a sănătății publice, inclusiv punerea în aplicare a intervențiilor-cheie care întârzie sau încetinesc declinul cognitiv sau demența", susține documentul oficial al OMS.

Se consideră ca factori majori de risc pentru boalaAlzheimer şi alte demenţe: vârsta, istoricul familial (antecedente heredocolaterale) şi susceptibilitatea genetică (prezenţa Apolipoproteinei E–alelele Epsilon 4). Niciunul din aceşti factori de risc nu pot fi modificaţi în momentul actual de un anume tip de intervenţie medicală sau de schimbarea comportamentului individual. Asociat, există factori de risc dobândiţi care cresc riscul dezvoltării demenţei, dar care pot fi modificaţi şi influenţaţi, diminuând în acest fel riscul declinului cognitiv.

3.1 FACTORI DE RISC DOBÂNDIȚI MODIFICABILI



Dovezi privind factorii de risc pentru declinul cognitiv



3.2 FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR

Riscul cardiovascular se referă în principiu la procesele de ateroscleroză ce antrenează subsecvent un aport deficitar de oxigen şi nutrienţi la nivelul organelor şi ţesuturilor corpului uman. Pe lângă efectul cronic, deteriorativ în timp, degenerativ, accelerarea procesului aterosclerotic constituie şi platforma pe care survin afectări cardiovasculare acute, coronariene şi cerebrale (Accidentul Vascular Cerebral acut). Ca urmare, se consideră că intervenţiile medicale pentru limitarea acesteia sunt esenţiale, configurarea unui profil complet de risc cardiovascular fiind de mare importanţă şi utilitate practică. Analiza într-un algoritm complex şi complet a acestui profil, şi nu simpla sumare a unor patologii specifice, oferă o imagine adecvată asupra riscului de accident vascular cerebral sau coronarian acut pentru un pacient. În această evaluare intră în calcul nu numai boli, ci şi alţi parametri ce ţin de bolnav (vârstă, sex, predispoziţie ereditară). Rezultă un conglomerat de boli şi caracteristici ale pacientului a căror identificare permite o profilaxie primară şi secundară pentru bolile cardio-vasculare. Factorii de risc cardiovasculari nu sunt nici agenţi etiologici, nici markeri de boală (aceştia relevând existenţa bolii şi nu riscul ca aceasta să se producă), factorii de risc cardiovascular reprezintă condiţii ce se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a bolilor cardiovasculare. Cuantificarea factorilor de risc permite aprecierea exactă a riscului de boală cardiovasculară.

Există factori de risc majori (a căror asociere cu riscul de boală cardiovasculară a fost înalt semnificativ)

Factori de risc contribuitori (care cresc riscul CV într-o manieră mai puţin semnificativă)

Factori de risc modificabili (care pot fi controlaţi prin dietă sau tratament: fumat, obezitate, dislipidemie, diabet zaharat, HTA)

Factori de risc nemodificabili (sex, vârstă, statură, înălţime, ereditate)

Factori de risc noi (pentru care există studii mai recente şi care pot fi implicaţi în diverse puncte ale verigii fiziopatogenice: lipoproteina a, homocisteina, factori proinflamatori sau protrombotici)

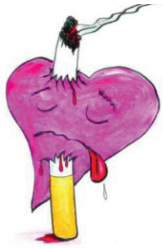
Clasificarea factorilor de risc cardiovascular:

Există mai multe tipuri de clasificare a factorilor de risc cardiovascular:

A. Factori de risc: modificabili sau nemodificabili

Nemodificabili: vârsta, sexul, istoricul familial de boală cardiovasculară cu debut precoce (prezenţa manifestărilor aterosclerotice la rudele de gradul I la vârste de sub 65 ani pentru femei şi sub 55 ani pentru rudele de sex masculin).

Modificabili: *fumat, alcool, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat*



B. Factori de risc: cauzali (majori)/condiţionali/predispozanţi/încărcătura ateromatoasă a pereţilor vasculari/aleatori.

Majori: înalt prevalenţi la nivelul populaţiei, cu asociere dovedită ca înalt semnificativă şi independentă cu evoluţia spre accident vascular cerebral sau coronarian, corecţia acestora fiind cu certitudine eficientă în reducerea riscului cardiovascular (fumatul, hipertensiunea arterială, nivelul seric al LDL, HDL, trigliceridelor, diabetul zaharat, sindromul metabolic);

Condiţionali: prevalenţă limitată, rol cauzal ce nu este pe deplin dovedit (nivelul seric crescut al lipoproteinei a şi particulelor mici de LDL, hiperhomocisteinemia, fibrinogenul, inhibitorul activatorului de plasminogen);

Predispozanţi: fără relaţie cauzală cu riscul de boală cardiovasculară, dar care sporesc probabilitatea ca persoana să dezvolte în cursul vieţii o anumită patologie cardiovasculară (obezitatea, sedentarismul, antecedentele familiale, sexul masculin, alcoolismul, vârsta peste 45 ani, stresul psihic prelungit, anumite caracteristici de personalitate, rezistenţa crescută la insulină, statusul socioeconomic, particularităţile etnice);

Încărcătura ateromatoasă a pereţilor vasculari: riscul dezvoltării de boli cardiovasculare ce derivă ca şi complicaţii ale plăcii ateromatoase arteriale poate fi estimat prin cunoaşterea severităţii leziunilor aterosclerotice (de exemplu, elecrocardiograma de repaus, testare electrocardiografică de efort, ecocardiografia, coronarografia, ultrasonografia carotidiană, tomografia computerizată coronariană cu fascicol de electroni);

Aleatori: acţionează accidental, limitat în timp, putând însă creşte semnificativ riscul de apariţie a bolilor cardiovasculare (de exemplu, stresul acut fizic sau psihic, medicaţie cardiotoxică,contraceptive– efect protrombotic, antiaritmice– efect proaritmic, terapiile intervenţionale cardiovasculare).

Factori de risc clasici sau noi

Clasici: fumat, alcool, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat;

Noi: homocisteina şi deficitul homozigot al unor enzime din metabolismul acesteia, lipoproteina (a), factorii proinflamatori, protrombotici), sindromul de apnee în somn.

Alte patologii ce cresc riscul cardiovascular

Gripa – creşte riscul de evenimente cardiovasculare, astfel că se recomandă vaccinarea anuală a celor cunoscuţi cu boli cardiovasculare.

Boala cronică de rinichi–microalbuminuria creşte riscul de boală cardiovasculară de 2-4 ori, iar riscul creşte de până la 50 ori în boala cronică de rinichi stadiul 5 (cu rată de filtrare glomerulară mai mic 15 ml/min/1,73 m2).

Apneea obstructivă de somn–este asociată cu o creştere a morbidităţii şi mortalităţii cardio- vasculare de 70%.

Disfuncţia erectilă, bolile autoimune (psoriazisul, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă) sunt boli care cresc riscul cardiovascular.

Diagnosticul factorilor de risc cardiovascular

Factorii de risc cardiovascular reprezintă riscul de dezvoltare a bolilor cardiovasculare potenţând verigile fiziopatogenice ale aterosclerozei prin inducerea unei degenerări accelerate a peretelui arterial, cu risc de complicaţie a acestuia prin ruptură, fisură, tromboză şi subsecvent, accidente vasculare cerebrale şi coronariene.

Grila SCORE estimează riscul pe 10 ani pentru un eveniment fatal datorat aterosclerozei (atac de cord, accident vascular cerebral, anevrism de aortă), bazându-se pe următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială şi colesterol total. Un risc calculat de 5% sau mai mare impune intervenţie asupra stilului de viaţă şi tratament medicamentos.

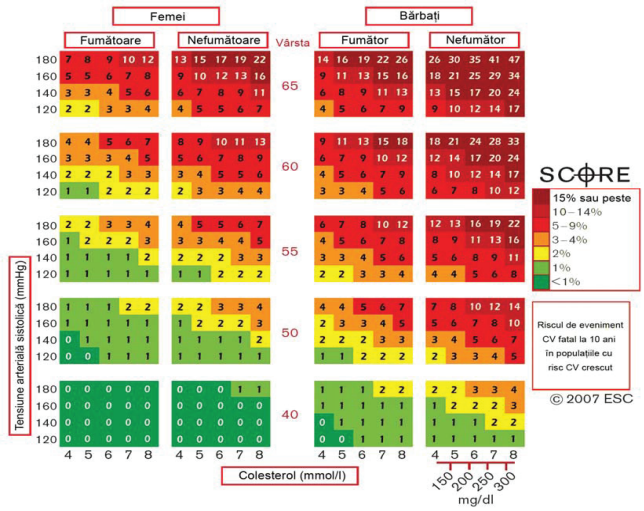


Diagrama SCORE: riscul de BCV fatale la 10 ani, pentru populaţiile cu risc înalt de BCV, în funcţie de următorii factori de risc: vârstă, sex, fumat, tensiune arterială sistolică şi colesterol total. Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

Risc foarte înalt (SCORE ≥ 10%):

- subiecţi cu boală cardiovasculară documentată prin teste invazive sau neinvazive;
- diabet zaharat tip 1 sau 2 cu unul sau mai mulţi factori de risc şi/sau afectarea organelor ţintă (microalbuminurie 30 – 300 300 mg / 24 ore);
- boala renală cronică severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml / min / 1,73 m2);

- Risc înalt (SCORE între 5 şi 10%):
  - prezenţa unui factor de risc precum hipertensiune arterială severă sau dislipidemia familială;
  - diabet zaharat tip 1 sau 2, dar fără afectarea organelor ţintă;
  - boala renală cronică cu rata de filtrare glomerulară 30 – 59 ml/min /1,73 m2 ;
- Risc moderat– pacienţii cu SCORE 1 – 5%

Risc scăzut– pacienţii cu SCORE < 1%.

Acest sistem permite configurare unui profil ce poate cunoaşte în evoluţie, fie îmbunătăţiri, fie agravări, fiind astfel util atât în diagnostic cât şi pentru monitorizarea evoluţiei pacientului. Diagrama SCORE se poate constitui într-un valoros instrument de lucru util în motivarea pacienţilor, eventual prin proiectarea în viitor a riscurilor actuale, potenţiale sau viitoare, pentru creşterea complianţei acestora la recomandările medicale de corecţie a factorilor de risc cardiovascular.

Diabetul Zaharat

Studii recente au demonstrat declinul performanţei cognitive şi creşterea riscului de a dezvolta demenţă la persoanele care au diabet zaharat; mai mult, pacienţii cu declin cognitiv minor şi Diabet, prezintă un risc mai mare de a progresa spre demenţă, comparativ cu cei care au MCI fără diabet.

Corelaţiile dintre diabet şi declinul cognitiv: unul dintre mecanismele prin care diabetul influenţează funcţia cognitivă, este reprezentat de hiperglicemie şi de produşii finali de glicare, ce pot deteriora ţesutul vascular şi funcţia endotelială, pot creşte radicalii liberi, răspunsurile inflamatorii şi depozitul de amiloid. Hiperglicemia cronică poate influenţa fluxul sangvin cerebral, funcţiile neurotransmiţătorilor sau transportul nutrienţilor către creier. În plus, diabetul ar putea influenţa funcţia cognitivă prin declanşarea de evenimente cardiovasculare şi accidente vasculare cerebrale. Evenimentele hipoglicemice repetate, afectările metabolice şi vasculare pot influenţa funcţia cognitivă pe termen lung. De asemenea, diabetul poate fi un marker al altor factori, precum rezistenţa la insulină şi hipertensiunea, sau poate reprezenta o susceptibilitate genetică pentru boala Alzheimer. În determinismul declinului cognitiv, sunt luate în considerare cinci căi majore care se intersectează:

- **îmbătrânirea** (boli cronice legate de vârstă)
- **calea metabolică: -** hiperglicemia şi produşii finali ai glicării avansate;
- interacţiunea cu receptorii AGE/RAGE;
- hiperinsulinemia şi rezistenţa la insulină**.**
- **stresul oxidativ şi nitrosativ** (specii reactive de Oxigen şi Nitrogen)
- **inflamaţia** (macrofage periferice şi microglia cerebrală centrală)
- **calea vasculară** (ateroscleroză macrovasculară accelerată, rigidizare vasculară, iar la nivel microvascular, remodelarea unităţilor neurovasculare şi neuroglială; toate aceste modificări au ca rezultat afectarea fluxului sanguin cerebral)

Rezistenţa periferică la insulină şi glucotoxicitatea hiperglicemiei au un rol important în dezvoltarea rezistenţei cerebrale la insulină. Obezitatea viscerală omentală induce producerea excesivă de acizi graşi liberi toxici, iar hiperglicemia induce produşi finali ai glicării avansate (AGE), determinând astfel, permeabilizarea Barierei Hematoencefalice; aceasta este urmată de inflamaţia neurogliei cerebrale (astrocite şi microglie), cu producerea de chemokine şi citokine toxice, inducând rezistenţa cerebrală la insulină şi stres la nivelul reticulului endoplastic, cu disfuncţie sinaptică sau pierdere sinaptică, disfuncţie neuronală şi neurodegenerare.

Indiferent de mecanisme, au fost realizate mai multe studii prospective în ultimii ani ce au gasit o corelaţie între diabet şi declinul cognitiv sau demenţa. S-a constatat o asociere semnificativă între diabet şi rata declinului cognitiv, evidenţiindu-se un risc mai mare de 60% pentru declin cognitiv în rândul persoanelor cu diabet, comparativ cu persoanele care nu au diabet. Asocierile au fost observate în mai multe domenii cognitive, precum atenţia, concentrarea, memoria, orientarea vizuo-spaţială şi viteza psihomotorie. De asemenea, studiile au aratat că diabetul reprezintă un risc mai mare cu 50% pentru demenţă şi boala Alzheimer, iar pentru demenţa vasculară, riscul este dublu.

Obezitatea la vârsta mijlocie

De asemenea, a fost evidenţiată relaţia strânsă dintre obezitatea la vârsta a II-a şi riscul crescut de apariţie a declinului cogntiviv şi a demenţei, relaţie care se poate schimba cu vârsta. Persoanele care au un exces ponderal prezintă un risc crescut de

apariţie a unor boli precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială. Creşterea greutăţii corporale contribuie la creşterea riscului cardiovascular prin creşterea rezistenţei la insulină, creşterea tensiunii arteriale, creşterea procesului inflamator sistemic şi a statusului protrombotic. Aceste boli asociate obezităţii, produc afecţiuni cardiovasculare, care au ca urmare alterarea memoriei şi demenţă. Studiile arată că regimurile alimentare sărace în grăsimi reduc riscul de instalare a bolii Alzheimer.

S-a constatat o disfuncţie a axei Hipotalamo-Pituitaro-Adrenală (HPA) în obezitate, sindromul metabolic şi în Diabetul zaharat tip 2, determinând un exces de mineralocorticoizi (aldosteron) şi de glucocorticoizi (cortisol).

Nivelele ridicate de aldosteron şi corticoizi induc rezistenţa la insulină şi pot determina boli cerebrovasculare prin implicarea arteriolelor cerebrale şi a unităţilor neurovasculare (NVU) capilare.

De asemenea, pe lângă controlul inadecvat al feedback-ului HPA, se consideră că excesul de ţesut adipos visceral omental, este asociat cu efect compresiv asupra rinichilor, cu afectarea secundară a sistemului Renină –Angiotensină–Aldosteron (RAAS). Poate exista o progresie continuă de la obezitate, sindromul metabolic sau diabetul zaharat tip 2, către demenţa vasculară (VaD), demenţa Alzheimer (DA) sau demenţa mixtă (MD).

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc modificabili pentru bolile cerebro-vasculare, care afectează mai mult de o treime din populaţie şi care, alături de alţi factori de risc cardio-vasculari, participă la dezvoltarea bolii aterosclerotice, fiind bine cunoscut faptul că hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic. "Tensiunea arterială crescută cel mai probabil duce la demenţă din cauza unei serii de mici atacuri cerebrale «tăcute», care au loc de-a lungul timpului" (dr. Harkin). Orice valoare a tensiunii arteriale peste cea normală (120/80 mm Hg) creşte riscul de accident vascular cerebral (AVC). În plus, hipertensiunea arterială este considerată de mulți medici "inamicul public numărul 1" în ceea ce priveşte cauza leziunilor cerebrale care pot duce la demenţă. În acest sens, un studiu SPRINT-MIND (Systolic pressure intervention trial) efectuat în Statele Unite, aduce argumente pentru rolul hipertensiunii arteriale în patogenia demenței, iar un control riguros al tensiunii arteriale poate preveni sau ameliora simptomele bolnavilor afectați sau aflați în zona de risc. Complicațiile acestei boli sunt determinate de efectele pe care valorile crescute ale tensiunii arteriale le au la nivel vascular, HTA fiind un factor de risc important pentru bolile cardiovasculare și cerebrovasculare și prin faptul că aceasta participă la dezvoltarea aterosclerozei - boală degenerativă, care afectează difuzarterele mari de tip muscular și elastic și care se caracterizează prin prezența plăcilor de aterom formate din lipide, celule inflamatorii, țesut consjunctiv, componente extracelulare precum proteine ale matrixului, enzime și depozite de calciu. Pe lângă ateroscleroza, HTA determină şi alte modificări la nivelul structurii peretelui vascular: disfuncţie endotelială, lipohialinoză, creştera rigidităţii

peretelui arterial, dar şi modificări adaptative la nivelul vaselor cerebrale, precum remodelarea de tip hipertrofic sau eutrofic.

Boala de vase mici cerebrale reprezintă un spectru de procese patologice care afectează vasele mici de la nivel cerebral precum arterele mici, arteriolele, capilarele, venele de calibru mic și venulele, însă, de regulă, acest termen este folosit pentru componenta arterială a circulației cerebrale şi pentru a descrie leziunile de la nivelul parenchimului cerebral secundare unor anomalii ale vaselor mici cerebrale. Termenul de BVMC se referă la un sindrom ale cărui manifestări clinice neurologice, neuropsihologice, imagistice și neuropatologice sunt determinate de tulburări care apar la nivelul vaselor mici cerebrale, BVMC afectând cu predilecție vasele de la nivelul ganglionilor bazali și substanței albe periventriculare, arterele leptome-ningeale, vascularizația talamusului, a substanței albe cerebeloase și a trunchiului cerebral, de regulă, vasele corticale nefiind afectate.

Hipertensiunea arterială reprezintă factorul de risc cel mai frecvent pentru toate tipurile de leziuni prezente la nivelul parenchimului cerebral în BVMC.

În BVMC se descriu o serie de modificări imagistice la nivelul substanței albe și a substanței cenușii subcorticale: infarctul subcortical de dimensiuni mici, lacunele, hiperintensitățile substanţei albe, microhemoragiile cerebrale, spațiile perivasculare dilatate și atrofia cerebrală.

Boala de vase mici prezentă la pacienții cu MCI se asociază cu disfuncție executivă, scăderea vitezei de procesare și tulburări de memorie. Se presupune că BVMC determină apariția deteriorării cognitive prin întreruperea circuitelor cortico-striate frontale secundar prezenței lacunelor și hiperintensităților de la nivelul substanței albe, consecința tuturor acestor modificări fiind alterarea funcției lobului frontal. Folosind IRM funcțională în stare de repaus și tractografia s-a demonstrat că există o legătură strânsă între funcţia cognitivă, integritatea structurală a substanței albe și funcționalitatea rețelelor neuronale.

Terapia antihipertensivă agresivă, care fixează ca țintă o tensiune arterială sistolică sub 120 mmHg (recomandările curente sunt să fie redusă sub 130–140 mmHg), s-a dovedit capabilă să reducă riscul de boală cognitivă ușoară (mild cognitive impairment MCI) cu 19%. De asemenea, prin controlul strict al hipertensiunii s-a redus frecvența leziunilor din substanța albă cerebrală. S-a constatat că toate formele de demență, inclusiv cea de tip Alzheimer, au fost reduse cu 17% la bolnavii care au putut fi aduși la valori tensionale sistolice sub 120 mmHg, în comparație cu pacienții a căror tensiune sistolică a persistat la valori mai mari.

În grupul de bolnavi cu risc pentru demență Alzheimer sau cu forme clinice de predemență, cei care au putut fi tratați eficace cu medicația antihipertensivă și au avut reducerea dorită a presiunii sistolice (sub 120 mm Hg), menținută constant pe o durată mai mare de trei ani, au dovedit o reducere a incidenței sau progresiei bolii de 17%, mai mare decât cea care a fost vreodată obținută prin orice medicație antiamiloid.

Efectele benefice ale controlului tensiunii arteriale au fost de mult confirmate în incidența, complicațiile și mortalitatea bolilor cardiovasculare, renale și oculare, dar studiul SPRINT este primul care pune în evidență o legătură directă între hipertensiunea arterială și demență și, totodată, este primul studiu care raportează o reducere eficace a riscului de progresie în toate formele de demență prin terapia antihipertensivă.

Detecţia precoce a leziunilor cerebrale induse de HTA, ar putea determina intervenţiile terapeutice necesare pentru scăderea tensiunii arteriale la aceşti pacienţi, fie prin intermediul medicaţiei, fie prin schimbările din stilul de viaţă (renunţarea la fumat, mai multă activitate fizică, adoptarea unei diete adecvate).

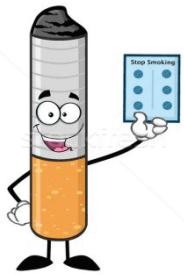
Hiperlipidemia

Analize sistematice au identificat legătura dintre hipercolesterolemie şi demenţă, cu menţiunea că statinele utilizate pentru menţinerea nivelurilor serice ale colesterolului în limite normale, pot avea un rol protectiv faţă de declinul cognitiv. Statinele sunt considerate ca agenţi terapeutici de primă linie pentru Hipercolesterolemie, în prevenţia primară şi secundară a bolilor cerebrovasculare, diminuând riscul pentru acestea prin reducerea aterosclerozei şi ameliorarea perfuziei cerebrale.

Se consideră că hipercolesterolemia este un important factor de stres oxidativ, o condiţie a unui dezechilibru între producţia de radicali liberi de oxigen şi îndepărtarea acestora de către enzimele antioxidante şi micronutrienţi; dacă producţia de radicali liberi depăşeşte pe cea care poate fi controlată de către antioxidanţi, se produc daune ireversibile la nivelul proteinelor, lipidelor şi ADN-ului. Dovezi privind oxidarea şi nitrarea proteinelor, cu formarea de grupări carbonil şi 3-nitrotirozină, se întâlnesc frecvent în plasmă, atât la pacienţii cu hipercolesterolemie, cât şi la cei cu demenţă. În mod similar, radicalii liberi ai lipidelor oxidate (de ex. izoprostani, hidroperoxizi lipidici), sunt mai răspândiţi în plasma bolnavilor cu AD, comparativ cu martorii sănătoşi. A fost demonstrată implicarea oxidării sistemice a lipidelor/proteinelor ca o caracteristică întâlnită în AD şi hipercolesterolemie. Efectele benefice ale statinelor împotriva bolilor cerebro şi cardiovasculare, au fost atribuite atât reducerii colesterolului, dar, mai ales, eliminării LDL oxidate.

Stilul de viață

Fumatul Există puternice evidenţe că fumatul curent creşte riscul de demenţă, dublându-se practic riscul de a dezvolta demenţă la vârsta a treia. Se consideră că simpla întrerupere a fumatului, restabileşte riscul de a dezvolta demenţă la un nivel comparabil cu cel al nefumătorilor. Tabagismul înseamnă automat boală, ateroscleroza accelerată fiind un proces cert dovedit epidemiologic, clinic, dar şi experimental. Renunțarea la fumat reduce riscul de a muri din cauza unui infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.



Fumatul induce generarea de radicali liberi, creşte stresul oxidativ, exercită acţiune proinflamatorie, putând favoriza apariţia unor afecţiuni cerebrovasculare. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), tutunul pentru fumat este un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea demenței, prin afectarea memoriei, concentrării și a capacității de învățare. Astfel, în 2014, OMS a emis un document care evidențiază legătura dintre fumatul tutunului şi demența. Se estimează că "14% din cazurile de boală Alzheimer din întreaga lume sunt potențial atribuite fumatului". Se consideră că există o relație între cât de mult fumează o persoană și riscul de demență, atrofierea cortexului odată cu înaintarea în vârstă, fiind accelerată de fumat.

Riscurile pentru sănătate ale tutunului sunt multe și bine stabilite - fumatul este puternic legat de cancer, boli de inimă, BPOC, emfizem, dar şi de sănătatea creierului. Studii ample care au investigat legătura dintre fumat şi demenţă au demonstrat că marii fumători, cei care fumează cca. 40 de ţigări pe zi prezintă un risc crescut de a suferi de maladia Alzheimer sau de demenţă “vasculară”, două forme comune ale demenţei, afecţiune din ce în ce mai răspândită şi care reprezintă o povară grea atât pentru familii, cât şi pentru sistemul de sănătate. În cazul celor care fumează două pachete de ţigări zilnic la vârsta mijlocie, riscul apariţiei bolii Alzheimer la vârsta a treia este mai mult decât dublu faţă de cazul nefumătorilor, iar riscul apariţiei demenţei vasculare creşte cu 172%. Fumatul deteriorează sistemul vascular, afectând tensiunea arterială şi coagularea sângelui prin efectul proagregant plachetar al nicotinei, crește riscul de accident vascular cerebral și, prin urmare, riscul de demenţă vasculară(VaD). Cu toate acestea, multe studii au ajuns la concluzia că fumatul poate influența riscul de VaD independent de starea de accident vascular cerebral și, prin urmare, poate avea un efect dincolo de bolile cerebrovasculare. În plus, studiile care au arătat un impact direct al fumatului asupra demenţei Alzheimer (AD), sugerează că fumatul ar putea influența, de fapt neurodegenerarea, prin inducerea stresului oxidativ și a inflamației, ambele fiind mecanisme cheie în patogeneza AD. Cu toate acestea, este deasemenea, plauzibil din punct de vedere biologic, faptul că fumatul ar putea proteja împotriva declinului cognitiv și AD, având în vedere că nicotina poate spori eliberarea acetilcolinei şi creşte densitatea receptorilor nicotinici, îmbunătățind astfel atenția și prelucrarea

informațiilor. Se ştie că AD se caracterizează prin deficite ale sistemului colinergic care pot fi întârziate prin consumul de tutun. Există studii care au arătat că nicotina poate creşte concentrarea şi atenția, dar în țigări nu se găseşte doar nicotină. Țigaretele conțin în jur de 4.000 de chimicale, dintre care 50 sunt recunoscute ca fiind toxice (de exemplu: monoxidul de carbon, butanul, metanolul). Pe termen lung, fumatul afectează memoria de lucru şi capacitatea de învățare. S-a constatat că în cazul celor care renunță la fumat la vârsta mijlocie, riscul de apariție a demenţei, 20 de ani mai târziu, nu diferă de cel al persoanelor care n-au fumat niciodată. În cazul declinului cognitiv asociat vârstei (în cazul în care adulții mai în vârstă se confruntă cu un declin treptat al gândirii și al memoriei, dar sunt încă capabili să funcționeze bine), fumatul a fost corelat cu o scădere mai rapidă a capacităților de memorie și de funcționare executivă.

Riscul de fum de mâna a doua - Fumul secundar, denumit și fumatul pasiv, fumul de tutun din mediu sau fumatul involuntar, a fost asociat cu aceiaşi factori de risc general asupra sănătății- sănătatea inimii, funcţia pulmonară și cancerul, dar şi cu un risc crescut de demenţă. Expunerea la fum în casă, la locul de muncă și în alte locuri a fost asociată cu risc crescut de demență, iar expunerea în toate cele trei locuri a fost legată de cel mai mare risc.

Alcoolul Se consideră că un consum mic sau moderat de alcool de către vârstnici, reduce riscul de declin cognitiv şi demenţă, dar nu şi consumul excesiv de alcool.

Consumul moderat de alcool (10 – 30 g/zi) reduce mortalitatea cardiovasculară.

Vinul roşu este protector cardiovascular datorită conţinutului său în polifenoli cu efecte vasodilatatorii, antitrombotice şi antioxidante. Alcoolul are efect deprimant pe sistemul nervos central, determinând reducerea activității neuronale. De asemenea, are un efect anxiolitic, antidepresiv, relaxant și sedativ, fiind folosit de multe persoane care se confruntă cu anxietate, depresie sau insomnii. La nivelul creierului acţionează pe centrii plăcerii mediaţi de dopamină. Cantitatea de la care creşte riscul apariţiei problemelor legate de consumul de alcool este:

- la bărbaţi 14 băuturi/săptămână sau 4 băuturi/zi
- la femei 7 băuturi/ săptămână sau 3 băuturi/zi
    - băutură standard (sau un "drink") este definită ca 12 g de alcool pur şi este echivalentă cu 330 ml bere sau 150 ml vin sau 30 ml băuturi spirtoase (vodka, whisky).

Dieta. Rolul unei diete bogate în vitamine şi nutrienţi este dificil de evaluat, datorită interferenţei cu multipli alţi factori ce ţin de stilul de viaţă, totuşi un pattern dietetic poate fi reprezentat de dieta mediteraneană bazată pe peşte, fructe, legume, ulei de măsline, nuci, cereale integrale, care reduce riscul de declin cognitiv şi demenţă. Există,

însă, şi grăsimi benefice pentru sănătatea creierului (dieta bogată în ulei de măsline cu efect protector faţă de declinul cognitiv asociat înaintării în vârstă). Vitamina C şi A, având un efect antioxidant, pot, de asemenea, proteja creierul. A fost dovedită capacitatea antioxidantă relativ mare a unor fructe şi legume: afine, căpşuni, roşii, broccoli.

Activitatea fizică şi mentală

Exerciţiile fizice regulate, plimbatul, pot avea efecte protective faţă de declinul cognitiv. Participarea regulată la activităţi fizice sau exerciţii aerobice este asociată cu scăderea mortalităţii cardiovasculare la indivizi sănătoşi, la subiecţi cu factori de risc coronarieni şi pacienţi cu boală cardiovasculară cunoscută. Efectuarea a 2,5 – 5 ore pe săptămână de activitate fizică moderată sau 1 – 2,5 ore pe săptămână de activitate intensă constituie clasă de recomandare în ghidurile cardiologice. Combinarea dintre aportul excesiv caloric şi lipsa activităţii fizice reprezintă un factor de risc pentru sindromul metabolic. Activitatea fizică menţine greutatea corporală sau chiar o reduce, modifică profilul lipidic prin creşterea HDL-colesterolului şi scăderea trigliceridelor, creşte sensibilitatea la insulină şi scade tensiunea arterială. Efectele benefice ale activității fizice (gimnastică, alergare, mersul pe bicicletă, mersul pe jos, înotul) sunt următoarele*:* creşte tonusul psihic şi calitatea vieţii, ameliorează factorii de risc cardiovasculari, este adjuvant al dietei pentru scăderea ponderală, ameliorează hipertensiunea arterială uşoară şi moderată, ameliorează profilul lipidic (scade trigliceridele și LDL-colesterol, dar crește HDL-colesterol). Activitatea fizică reduce riscul de demenţă cu 45% . Efectele protective se realizează prin diverse mecanisme: reducerea TA, prevenirea obezităţii, diminuarea activităţii proinflamatorii, ameliorarea profilului lipidic şi a funcţiei endoteliale, ameliorarea fluxului sanguin cerebral şi, secundar, a oxigenării unor arii cerebrale importante pentru funcţiile cognitive. De asemenea, activitatea fizică poate preveni demenţa Alzheimer prin creşterea factorilor neurotrofici (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor), IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), stimulează neurogeneza, sinaptogeneza şi neuroplasticitatea; reduce radicalii liberi din hipocamp, creşte superoxiddismutaza şi eNOS (endothelial nitric oxide synthase). Studiile au arătat, de asemenea, că activitatea fizică determină creşterea volumului hipocampal şi a concentraţiei serice de BDNF la vârstnicii sănătoşi. Riscul de a face boala Alzheimer este mai redus în randul persoanelor active din punct de vedere intelectual. Persoanele care obişnuiesc să citească și desfăşoară activități stimulatoare pentru intelect sau

legate de procesul de învaţare îşi menţin mai bine funcţia mnezică şi pentru un timp mai îndelungat.

3.3 FACTORI DE RISC MAJORI MODIFICABILI ŞI NEMODIFICABILI ÎN BOALA ALZHEIMER

Boala Alzheimer reprezintă cea mai comună formă de demenţă predominant neurodegenerativă, care antrenează pierderea progresivă și ireversibilă a funcţiilor mentale, care se asociază cu declin cognitiv și care rămâne una dintre problemele importante de sănătate publică actuale. Boala Alzheimer reprezintă în prezent principala cauză de demenţă la persoanele în vârstă; în general, este diagnosticată după 65 de ani, aproximativ 10% din populaţie fiind afectată, primele semne ale bolii fiind adesea confundate cu aspecte normale ale procesului de îmbătrânire a creierului sau cu alte afecţiuni neurologice precum demenţa vasculară. Demenţa Alzheimer reprezintă cel mai comun tip de demenţă (60-70% din toate cazurile de demenţă) şi afectează cca 27 milioane de persoane. Manifestările clinice tipice ale acestei afecţiuni constau în pierderea progresivă a memoriei episodice şi a funcţiilor cognitive, deficienţe ale limbajului şi ale abilităţilor vizuospaţiale. Se asociază frecvent şi tulburări comportamentale: apatie, depresie, agresivitate. Apariţia bolii are un imens impact asupra vieţii sociale şi de familie, însă presupune şi cheltuieli financiare uriaşe din partea societăţii. Din punct de vedere anatomopatologic, sunt caracteristice două tipuri de pattern lezional: leziuni extracelulare-plăcile senile, ce conţin un nucleu β-amyloid (Aβ42) şi leziuni intraneuronale-ghemurile neurofibrilare compuse din proteina Tau fosforilată (P-tau). Etiologia bolii Alzheimer este multifactorială, cu implicarea unor variate mecanisme de declanșare și progresie a bolii, find o demenţă cu patogenie complexă. Cel mai important factor de risc al bolii Alzheimer este reprezentat de avansarea în vârstă sau, astfel spus, dacă nu apar metode noi de prevenire a bolii Alzheimer, numărul persoanelor cu această maladie va crește proporţional cu dimensiunea populaţiei vârstnice.

3.3.1 Factorii genetici

Factorii genetici au o valoare deosebită în boala Alzheimer având în vedere studiile de genetică moleculară care au evidenţiat existenţa unor mutaţii la membrii familiilor cu boală Alzheimer la care s-a demonstrat prezenţa unui pattern autozomal dominant. Testarea genetică este în prezent utilizată în vederea realizării diagnosticului

diferenţial al diferitelor forme de demenţă; se cunosc patru gene legate de apariţia şi dezvoltărea bolii Alzheimer:

- gena precursoare a amiloidului;
- presenilina 1;
- presenilina 2:
- apolipoproteina E, varianta - 4.

Proteina precursoare a amiloidului, presenilinele PS 1 şi PS 2 produc boala Alzheimer, în timp ce prezenţa apolipoproteinei E se poate considera un posibil risc. Existenţa unei mutaţii patogenice cunoscute în proteina precursoare a amiloidului sau a presenilinelor se consideră că ar putea avea rol predictiv pentru boala Alzheimer cu o acurateţe de 95-100%. Mutaţiile prezente în proteina precursoare a amiloidului şi prese nilinelor PS 1 şi PS 2 se consideră că determină forma familială cu debut precoce a bolii Alzheimer, implicând cazurile de boală apărute la persoane cu vârstă mai mică de 65 de ani, fiind transmisă de la părinţii afectaţi. Acest tip de pattern autosomal dominant reprezintă o formă rară de boală Alzheimer, cu debut precoce şi transmisie familială, fiind genetic heterogenă. Ea implică existenţa a cel puţin trei gene:

1. Gena proteinei precursoare a amiloidului
2. Gena presenilinelor PS 1 şi PS 2 care acţionează asupra a trei cromozomi separaţi:
   - 21 pentru proteina precursoare a amiloidului;
   - 14 pentru presenilina 1;
   - cromozomul 1 pentru presenilina 2.
3. Apolipoproteina E este asociată cu aproape toate formele de boală Alzheimer, dar prezenţa ei nu poate confirma şi nici exclude existenţa sau riscul de a dezvolta boala Alzheimer. Prezenţa apolipoproteinei E a fost evidenţiată şi în altă forme de demenţă cum ar fi: demenţa vasculară, demenţa cu corpusculi Lewy şi demenţa frontotremporală.

Proteina precursoare a β-amiloidului (APP) este o proteină transmembranară de tip I, ce joacă rol central în patogeneza bolii. Clivarea secvenţială a APP de către β şi secretaza generează β-amiloidul (Aβ), care se depozitează în creierul pacienţilor afectaţi sub formă de plăci senile, reprezentând unul din tresemnele patologice principale.

Secretaza este un complex proteolitic care scindează domeniul transmembranar al APP până când acesta este destul de scăzut pentru a determina eliberarea de Aβ din membrană. Peptidele generate de clivajul -secretazei diferă prin capătul carboxiterminal.

Elementul majoritar este Aβ 40, în timp ce Aβ 38 şi Aβ 42 reprezintă categoriile minore. **Aβ 42**, peptid neurotoxic şi predispus la agregare, este considerat a fi agentul cauzal al iniţierii cascadei de manifestări patogene, care determină moartea neuronală, distrugerea sinapselor, formarea de ghemuri neurofibrilare şi plăci senile, iar în cele din

urmă neurodegenerescenţa şi demenţa. Creşterea producţiei de Aβ 42 stă la baza mutaţiilor asociate cu boala Alzheimer familială care se manifestă cu debut precoce. Majoritatea mutaţiilor au fost găsite la nivelul presenilinei 1, care codifică subunitatea catalitică a-secretazei, în timp ce doar câteva mutaţii au fost găsite în presenilina 2.

S-a constatat că persoanele cu sindrom Down pot dezvolta semne distinctive neuropatologice de boală Alzheimer după 40 de ani, iar 50% prezintă semne clinice de declin cognitiv. Asocierea dintre boala Alzheimer şi sindromul Down se datorează supraexpresiei genei APP de pe cromozomul 21 ce codifică proteina precursoare a amiloidului. Acumularea amiloidului începe în cazul acestor pacienţi în prima decadă de viaţă.

Presenilina 1 este o genă ale cărei funcţii nu sunt pe deplin cunoscute şi se consideră a fi cauza cea mai frecventă a formelor familiale de boală Alzheimer, cu debutul precoce. Există peste 40 de mutaţii diferite de PS1, fiecare dintre acestea fiind suficiente pentru a produce boala Alzheimer. Vârsta de debut se conturează în intervalul 28- 65 de ani, iar penetranţa este mai mare de 99%.

Presenilina 2 prezintă similaritate cu PS1. Numai 4 mutaţii ale genei PS2 au fost identificate până în prezent şi recunoscute de specialiştii în domeniu.

A patra genă implicată în transmiterea bolii Alzheimer este apolipoproteina E. Formele de boală Alzheimer adică formele de boală cu debut precoce, cu debut tardiv sporadic, precum şi formele cu debut tardiv sunt determinate de o complexă interacţiune a genelor, pe de o parte, şi a factorilor din mediul ambiant pe de altă parte. Există o corelaţie asociativă între apolipoproteina E şi boala Alzheimer, dar nu se exclude posibilitatea corelării apolipoproteinei E şi cu celelalte procese neurodegenerative dependente de vârstă. Apolipoproteina E este una dintre genele implicate în acest proces complex, fiind situată pe cromozomul 19, existând trei izoforme ale proteinei E 2, E 3 şi E 4 şi care sunt codificate de trei alele diferite – 2, 3 şi 4. Purtătorii alelei 4 a genei apolipoproteinei E au riscul cel mai mare de a dezvolta boala Alzheimer. Homozigoţii pentru alela 4 a genei apolipoproteinei E dezvoltă boală Alzheimer la o vârstă mai mică decât heterozigoţii. Genotiparea apolipoproteinei E nu este nici specifică, nici sensibilă şi poate avea rol adjuvant în diagnosticul bolii Alzheimer la persoanele care prezintă manifestări clinice, iar pentru persoanele asimptomatice rolul este minor. Prezenţa alelei 4 nu este necesară şi nici suficientă pentru a dezvolta boala Alzheimer. S-a sugerat că 50-60% dintre cazurile de boală Alzheimer sunt produse de mai mulţi factori; au fost evidenţiate modificări la nivelul cromozomilor 1, 9, 10, 12 şi 13 în cazuri de boală apărută tardiv. Cercetările efectuate până în prezent au sprijinit ideea că boala Alzheimer cu debut tardiv este o formă complexă care implică mai multe gene. Există până în prezent trei forme de boală apărute în acele familii în care manifestările de boală au apărut precoce, cauzate de mutaţii în una din trei gene:

Boala Alzheimer subtipul 1 (FAD 1) reprezintă 10-15% dintre cazuri şi este determinată de mutaţia genei precursoare a amiloidului, care codifică β-amiloidul A4.

Boala Alzheimer subtipul 3 (FAD3) reprezintă 30-70% dintre cazurile cu debut precoce şi este cauzată de mutaţia PSEN1 care codifică presenilina 1.

Boala Alzheimer subtipul 4 (FAD4) reprezintă mai puţin de 5% din totalul formelor apărute precoce şi este cauzată de mutaţii ale genei presenilinei 2. Forma familială cu debut precoce este transmisă autosomal dominant, ceea ce semnifică un risc de îmbolnăvire de 50% pentru rudele de gradul I. Această afecţiune este diagnosticată în familiile care au mai multe persoane suferind de boala Alzheimer, la care vârsta de debut este constant mai mică de 60-65 de ani şi de cele mai multe ori survine înainte de vârsta de 55 de ani.

Din punct de vedere al vârstei de debut a primelor simptome, Demenţa Alzheimer, poate fi clasificată în:

- forma cu debut precoce (4-6% din totalul cazurilor), la vârste <65 ani
- forma cu debut tardiv, la vârste >65 ani

Se consideră că 70% din riscul de a dezvolta Demenţă Alzheimer, este atribuit factorilor genetici. Forma cu debut precoce se datorează unor mutaţii la nivelul genelor *APP, PSEN1* and *PSEN2* (proteina precursoare a amiloidului, presenilina 1 şi presenilina 2), iar forma cu debut tardiv este în principal asociată cu un polimorfism al genei *APOE* (apolipoprotein E gene), mai ales cu prezenţa alelelor ε4.

3.3.2. Factori de risc dobândiţi în Demenţa Alzheimer

Dintre aceştia, cei mai importanţi sunt: bolile cerebrovasculare, diabetul, hipertensiunea arterială, obezitatea şi dislipidemia.

Bolile cerebrovasculare şi Demenţa Alzheimer au factori de risc comuni, uneori superpozabili. Modificările cerebrovasculare (infarctele cerebrale corticale, vasculopatiile, în special, boala vaselor mici (arteriolosclerozǎ), infarctele transformate hemoragic, demielinizările ischemice ale substanţei albe periventriculare, angiopatia amiloidă, atrofia) cresc major riscul dezvoltării declinului cognitiv şi al demenţei. Studiile au demonstrat prezenţa afectării cerebrovasculare la până la 47 % din persoanele diagnosticate cu demenţă, fapt ce conduce la presupunerea unui potenţial rol al mecanismelor homeostatice în patogenia demenţei Alzheimer. Luând în considerare teoria „double-stroke" a bolii Alzheimer, factorii de risc vascular „first stroke"conduc la disfuncţia barierei hemato-encefalice şi secundar, la reducerea fluxului sanguin cerebral; astfel, se induc deteriorări neuronale pe căi atât non-amiloidogenice cât şi pe căi amiloidogenice. În primul rând, disfuncţia BHE determină oligemie, hipoxie şi acumularea de molecule neurotoxice, eveniment ce se asociază cu apariţia de micro-injurii, de multiple microinfarcte. Pe calea amiloidogenică, suferinţa vasculară creşte expresia APP şi, respectiv, sinteza de Aβ peptide. Acumularea amiloidului în creier („second stroke") amplifică disfuncţiile neuronale şi procesele de neurodegenerare; atât

acumularea de Aβ peptide, cât şi hipoperfuzia cerebrală, conduc la hiperfosforilarea proteinei tau şi apariţia NGF (Neurofibrillary tangles).

Hipertensiunea arterială. Studiile au demonstrat că HTA creşte riscul de apariţie a Demenţei Alzheimer, mai ales când este prezentă la vârste mijlocii, prin modificări ale structurii pereţilor vasculari, determinând asfel hipoperfuzie, hipoxie, ischemie cerebrală, acumularea de APP şi Aβ; în paralel, stimulează expresia Presenilinei care este implicată în sinteza Aβ. De asemenea, hipertensiunea arterială poate perturba bariera hematoencefalică, eveniment asociat cu geneza demenţei Alzheimer.

Diabetul zaharat tip 2 Studiile epidemiologice au demonstrat asocierea netă dintre diabetul zaharat tip 2 şi creşterea riscului de a dezvolta AD, mecanismele incriminate fiind rezistenţa la insulină, deficitul de insulină, disfuncţia receptorilor de insulină, toxicitatea hiperglicemiei, produşii finali ai glicării avansate, inflamaţia vasculară, suferinţa cerebrovasculară; se consideră că produşii finali ai glicării avansate (AGEs) induc apoptoza neuronală prin activarea căilor morţii celulare, în paralel cu stimularea prelucrării APP prin creşterea expresiei complexelor β şi γ-secretaze.

Obezitatea Rolul obezităţii ca factor de risc pentru AD este încă incert, rezultatele studiilor efectuate fiind neconcludente şi contradictorii. Astfel, se consideră că obezitatea la vârsta mijlocie se poate asocia cu un risc crescut de AD, în timp ce obezitatea la vârste avansate este corelată invers având risc mic de dezvoltare a demenţei; pentru aceste vârste este considerată de risc, subponderalitatea, aceasta precedând de regulă demenţa cu cca 10 ani.

Dislipidemia nivelul crescut de colesterol reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, demenței, precum și a altor boli neurodegenerative. Studiile au demonstrat că hipercolesterolemia compromite integritatea barierei hematoencefalice; de asemenea, hipercolesterolemia se asociază cu creşterea depunerilor de peptide Aβ , cu creşterea formării de NFT, neuroinflamaţia, microhemoragiile cerebrale, disfuncţia neuronilor colinergici şi, secundar, cu declinul cognitiv. Prin comparaţie, cei care utilizează statine prezintă un risc mai mic de AD sau o diminuare a progresiei declinului cognitiv.

Stresul Stresul activează axul hipotalamo-pituitaro-adrenal (HPA), inducând astfel creşterea producţiei de cortizol care determină intensificarea depunerii de peptide Aβ în anumite regiuni ale creierului, mai ales la nivelul hipotalamusului şi a cortexului prefrontal, iar stresul îndelungat cauzează acumularea proteinei tau fosforirilate şi neurodegenerarea. Studiile au arătat niveluri crescute ale cortizolului la pacienţii cu demenţă Alzheimer, comparativ cu subiecţii sănătoşi, identificându-se corelaţii semnificative între nivelurile înalte de cortizol şi progresia rapidă a bolii, alterarea scorului MMSE şi diminuarea volumului hipocampal. Se presupune că atrofia hipocampală are un efect de dezinhibiţie asupra axului Hipotalamo-Hipofizo-Adrenal, cu creşterea secundară a nivelului de cortizol.

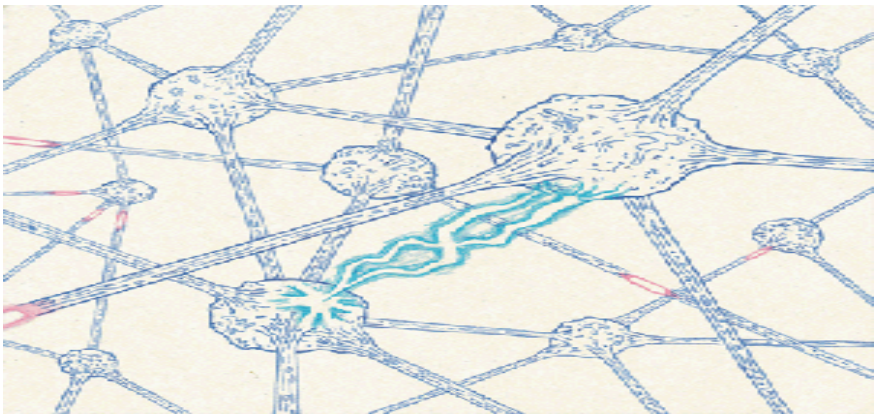
Depresia. La adultul tânăr reprezintă un important factor de risc pentru dezvoltarea demenţei la vârstă înaintată. S-au constatat asocieri semnificative între depresia majoră

la vârstă mijlocie, atrofia hipocampului, creşterea nivelului de cortizol şi depunerile de amiloid β la nivel cerebral (observate prin PET). Se consideră că depresia apărută la maturitate poate fi un semnal pentru declinul cognitiv sau pentru debutul precoce al demenţei. Mai mult de 25% dintre persoanele cu vârste peste 65 de ani, prezintă tulburări cognitive şi depresive. De asemenea, se apreciază există similarităţi clinice şi neurocognitive în cazul depresiei şi al demenţei cu debut precoce.

Depresia la vârsta a treia, una dintre cele mai frecvente entități nosologice, este deseori subdiagnosticată și subtratată. Diagnosticul precoce și prevenția sunt deosebit de importante, ținând cont de triplarea numărului de persoane vârstnice la 1,9 miliarde în 2050. Creșterea speranței de viață la 82 de ani în țările dezvoltate, va determina creşterea numărului vârstnicilor de peste 85 de ani şi secundar, a numărului de pacienţi diagnosticaţi cu tulburări de dispoziţie. Astfel, depresia la vârsta a treia va fi una dintre cele mai costisitoare afecțiuni, ca urmare a riscului crescut de suicid, a comorbidităților somatice, a scăderii funcționalității zilnice și a calității vieții atât a pacientului, cât și a familiei. Potrivit Asociației Alzheimer, cca 40% dintre persoanele cu boala Alzheimer au și depresie. Conform unui studiu amplu publicat in Archives of General Psychiatry în 2012, s-a constatat că demenţa este mai frecventă în rândul persoanelor care au suferit de depresie la vârsta adultă sau la vârsta a treia. S-a constatat că vârsta de debut a depresiei poate determina tipul de demenţă: persoanele care dezvoltă depresie mai târziu în viaţă au un risc dublu în ceea ce priveşte debutul de Alzheimer, în schimb persoanele care manifestă o depresie recurentă la vârsta adultă au risc crescut de a avea demenţă de tip vascular. Depresia la vârsta a treia este considerată în prezent o entitate clinică distinctă, tabloul clinic al depresiei prezentând multe aspecte diferite față de tabloul clinic al depresiei la tineri. Prevalența depresiei este în medie de 20%. Alte tulburări emoţionale care apar frecvent în evoluţia bolnavilor cu depresie sunt: anxietatea, agresivitatea, iritabilitatea, într-un procent de 85% din cazuri. Incidenţa depresiei creşte la bolnavii care au un accident vascular în antecedente, 60% din aceştia înregistrează un episod depresiv în primii 2 ani, iar procentul creşte ulterior. De asemenea, depresia este un factor de risc pentru bolnavii cu infarct miocardic acut (Frasure - Smith, 1996, Glassman şi Chapiro, 1998).

Tulburările de somn. Tulburările de somn au o relaţie bidirecţională cu demenţa Alzheimer: apar în timpul stadiilor precoce ale demenţei şi tind să se agraveze odată cu evoluţia acesteia, iar pe de altă parte tulburările de somn cresc riscul de dezvoltare a demenţei şi o agravează. Se consideră că persoanele cu insomnie au risc crescut pentru boala Alzheimer, dar nu şi pentru demenţa vasculară sau de alte cauze; de asemenea, persoanele cu tulburări respiratorii de somn (sleep apneea), au risc crescut de a dezvolta orice tip de demenţă, inclusiv Alzheimer şi vasculară. Se consideră că tulburările de somn pot precede debutul simptomelor cognitive şi există o puternică legătură între întreruperile somnului şi dezvoltarea AD. Pertubările somnului şi ale ritmului circadian sunt caracteristici frecvente (25-60%) şi dizabilitante la pacienţii cu AD; cele mai frecvente acuze sunt: insomnia, fragmentarea somnului şi somnolenţa diurnă excesivă.

Somnul este esenţial pentru funcţionarea normală a memoriei şi consolidarea ei. Amintirile declarative (memoria pentru evenimentele conştiente) sunt îmbunătăţite de somnul NonREM (sau de undă lentă), în timp ce amintirile nedeclarative (abilităţile/obiceiurile învăţate, amintirile procedurale), sunt consolidate de somnul REM. Calitatea slabă a somnului şi lipsa somnului determină deficite în plasticitatea sinaptică şi procesele de memorie, afectând negativ memoria şi cunoaşterea. Polisomnografia în AD relevă reducerea undelor lente de somn, reducerea fazei REM, prelungirea latenţei REM, creşterea fragmentării somnului. EEG în stare de veghe evidenţiază dezorganizarea ritmului rapid şi predominanţa undelor lente. O caracteristică timpurie a patogenezei AD este degenerarea locus coeruleus, principala sursă de norepinefrină către cortex şi o regiune critică pentru menţinerea normală a stării de veghe. De asemenea, au fost identificate deficite ale moleculei care promovează trezirea-Orexina (Hipocretină), care este implicată în narcolepsie; nivelurile LCR de Orexină sunt semnificativ corelate cu nivelurile LCR de Aβ42, proteine tau şi tau fosforilate, la pacienţii cu AD. Pertubările somnului la pacienţii cu AD afectează negativ nu numai cogniţia, dar accentuează şi tulburările neurocomportamentale ale acestora, existând o strânsă interrelaţie somncogniţie-tulburări neuropsihiatrice.



4. DECLINUL COGNITIV MINOR – MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

MCI este un sindrom clinic plasat într-o poziţie intermediară pe scala unui cuantum cognitiv, între îmbătrânirea normală şi demenţă ca puncte de referinţă care, în ultimii ani, a suscitat într-un mod deosebit, atenţia cercetătorilor; este mai mult o entitate patologică subclinică caracterizată prin tulburări cognitive uşoare, minore care nu impietează semnificativ funcţionalitatea socială sau profesională a individului. Tulburările cognitive minore ”soft” sunt frecvent întâlnite la vârstnici, fiind considerate ca o caracteristică intrinsecă a procesului de îmbătrânire, ele câştigând o semnificaţie clinică ca urmare a dificultăţilor apărute în desfăşurarea activităţilor de rutină, întâmpinate de către pacienţi. Declinul cognitiv, fiziologic în cazul vârstnicilor, apare în formă exacerbată şi în numeroase condiţii clinice, în principal în demenţe şi, în general, în toate cerebrolezările de diverse cauze (vasculare, infecţioase, traumatice, tumorale, etc). Se caracterizează prin diminuarea memoriei de scurtă durată, întârziere în accesarea datelor memorate, pierderea atenţiei susţinute, a funcţiilor executive şi a îndemânării motorii, latenţă în rezolvarea problemelor, diminuarea performanţei (Peterson 1992, Rapp & Heindel, 1994).

Funcţia cognitivă cuprinde şase domenii majore:

a. **atenţia** (atenţia concentrată, atenţia distributivă, stabilitatea atenţiei, viteza de procesare)
b. **învăţarea şi memoria** (capacitatea de învăţare, memoria de lucru, reproducerea imediată/întârziată, simplă/cu indicii)
c. **limbajul** (procesarea/comprehensiunea verbală, fluenţa verbală)
d. **funcţia vizuo-spaţială** (percepţia şi procesarea vizuospaţială)
e. **funcţia executivă (**planificarea, luarea deciziilor, memoria de lucru, flexibilitatea cognitivă, inhibiţie cognitivă)
f. **psihomotor (**praxis – realizare sarcini practice)

După Wisocki 1991, se mai adaugă abstractizarea, flexibilitatea conceptuală, calculul mintal, viteza de procesare a informaţiei, acurateţea şi calitatea informaţiei, orientarea temporală, iar după Sava 2020, se adaugă şi cogniţiile sociale – comportamentul în funcţie de tiparul social acceptabil, modificări de personalitate, inhibiţie, empatie.

Pentru diagnosticul de MCI, trebuie afectat doar unul dintre aceste domenii, în timp ce pentru diagnosticul de demenţă, este necesară afectarea mai multor domenii. Declinul cognitiv minor şi Demenţa uşoară sunt probleme comune ale vârstnicilor, principalele distincţii dintre ele fiind numărul de domenii cognitive afectate, precum şi interferenţa substanţială cu viaţa de zi cu zi.

4.1 CLASIFICARE MCI

Se descriu trei subtipuri ale MCI:

- MCI amnestic (cu evoluţie foarte probabilă spre Demenţa Alzheimer)

- MCI cu mai multe domenii cognitive uşor afectate
- MCI cu un singur domeniu cognitiv afectat, altul decât memoria
- Există şi o altă sistematizare a MCI care diferenţiază patru subgrupe :
- MCI amnestic unic şi multiple-domain
- MCI nonamnestic unic şi multiple-domain

Toate studiile au relevat legătura dintre MCI amnestic şi Demenţa Alzheimer; de asemenea, se consideră că MCI nonamnestic single-domain reprezintă faza preclinică a Degenerescenţei lobare Fronto-Temporale, iar MCI nonamnestic multiple-domain constituie o condiţie clinică de predemenţă vasculară (reprezintă faza prodromală a Demenţei vasculare-VaD).

4.2 EPIDEMIOLOGIE. INDICATORI DEMOGRAFICI

Se consideră că 14% dintre persoanele peste 70 de ani prezintă tulburări cognitive de tip demenţă şi un procent similar, de 14% dintre persoanele din aceeaşi categorie de vârstă, acuză tulburări cognitive uşoare; după alţi autori, prevalenţa MCI este de cca 16%, creşte cu vârsta, este mai frecventă la bărbaţi decât la femei, mai des întâlnită la cei necăsătoriţi, precum şi la cei cu APOE Ɛ3 Ɛ4 sau cu genotipul Ɛ4 Ɛ4; de asemenea, tipul amnestic de MCI este cel mai frecvent întâlnit; se presupune că femeile trec direct de la cogniţia normală la demenţă, dar la o vârstă mai înaintată, însă, în cazul lor, evoluţia este mai rapidă şi mult mai abruptă. Se consideră că prevalenţa MCI nonamnestic variază între 17% şi 38% din totalul cazurilor de MCI.

4.3 ETIOLOGIE

Etiologia MCI poate fi stabilită prin examinare clinică generală şi neurologică şi prin investigaţii paraclinice (analize de laborator şi imagistică CT/ RMN craniu). Cele mai frecvente cauze aleMCI sunt:

- Demenţa Azheimer este cauza principală a tipului amnestic de MCI la persoanele peste vârsta de 65 de ani;
- Boala cerebrovasculară este o cauză frecventă cu înaintarea în vârstă, fiind implicate mai ales infarctele cerebrale mici de tip lacunar care mult timp sunt nemanifeste clinic" silenţioase"; în cazul bolii cerebrovasculare apare atât MCI amnestic, cât şi MCI nonamnestic;
- Boala Parkinson cu tulburări cognitive, numită şi Parkinson Plus ;
- Boala cu corpi Lewy prezintă parkinsonism, tulburări cognitive nonamnestice, tulburare de personalitate, tulburări ale ritmului somn-veghe;
- Degenerările Fronto-Temporale pot produce un sindrom MCI;
- Depresia;
- Leziuni cerebrale traumatice;
- Diverse toxice şi medicamente;

- Alte boli (comorbidităţi): afecţiuni metabolice, endocrine, autoimune, carenţiale, infecţioase, tumorale.

Dat fiind faptul că bolile neurodegenerative şi bolile cerebrovasculare sunt afecţiuni cronice şi progresiv evolutive, se consideră că atunci când MCI este determinat de acestea, agravarea este certitudine. Diagnosticul MCI şi al Demenţei uşoare se stabileşte prin evaluarea celor şase domenii cognitive, bazându-se pe anameză, istoric, examenul neurologic, psiahitric şi pe examenul neurocognitiv (testele neuropsihologice, de ex. Chestionarul activităţilor funcţionale, evaluarea statusului mental prin scala MoCA-Montreal Cognitive Assessment, MMSE). La persoanele cu MCI, scorul MMSE este cuprins între 25-30.

4.4 CRITERII DE DIAGNOSTICE PENTRU MCI:

- pierderi uşoare de memorie (flash-uri amnezice), confirmate obiectiv de familie, colegi şi de testele de memorie;
- semnele de deficienţă cognitivă corespund etapei a 3-a pe scala GDS (Global Deterioration Scale Reisberg) şi 0,5 la Scala de evaluare a demenţei clinice (CDR);
- funcţionalitatea cognitivă generală păstrată;
- nu se poate stabili diagnosticul de demenţă (absenţa diagnosticului de demenţă);
- activitatea zilnică a pacientului rămâne neafectată, desfăşurându-se normal, existând însă, o perturbare uşoară pentru activităţile complexe, cotidiene sau profesionale [24,26].

Scala GDS este structurată în şapte grade de severitate a tulburărilor cognitive şi funcţionale:

1 = normal
2 = îmbătrânire normală
3 = MCI
4-7 = stadii uşoare, moderate, moderat-severe şi severe ale demenţei

Gradul 3 al GDS corespunde MCI şi reprezintă uşoară deteriorare a funcţiei cognitive cu afectarea funcţionalităţii doar pentru tipurile complexe de activităţi sociale şi profesionale.

4.5 DECLINUL COGNITIV MINOR VASCULAR (VaMCI)

VaMCI se caracterizează prin absenţa perturbărilor mnezice, declinul performanţelor frontoexecutive prin disconexiunea circuitelor subcorticale Fronto-Parietale, întreruperea legăturilor dintre cortexul prefrontal şi nucleul medial dorsal al talamusului determinând compromiterea proiecţiilor descendente ale ariei prefrontale spre talamus.

Deficitul cognitiv la bolnavii cu AVC constă în întârzierea proceselor mentale, pierderea generalizării conceptelor, tulburări de limbaj şi de atenţie, labilitate emoţională, apatie, încetinirea gândirii. Se asociază diferite semne neurologice ce

constituie tabloul clinic neurologic specific localizării leziunii cerebrale: deficite senzitivo-motorii, tulburări de echilibru, tulburări ale funcţiilor mentale superioare-agnozia, apraxia (apraxia mersului care este caracteristică leziunilor frontale, se întâlneşte frecvent în demenţă), sindromul pseudobulbar (labilitate emoţională, episoade spasmodice de râs/plâns, automatism oral, întârzierea proceselor mentale). VaMCI se corelează obligatoriu cu prezenţa unui accident vascular cerebral (AVC), relaţia dintre cele două fiind intrinsecă şi specifică, similară cu relaţia dintre tipul amnestic de MCI şi Demenţa Alzheimer.

Stabilirea naturii vasculare a tulburărilor cognitive, se bazează pe prezenţa factorilor de risc cerebrovascular şi pe asocierea concomitentă a bolii cerebrovasculare (infarct cerebral teritorial, infarcte lacunare, hemoragie cerebrală, angiopatie amiloidă, leziuni ale substanţei albe periventriculare). Declinul cognitiv poate apare şi în hemoragia cerebrală, dar se întâlneşte mai frecvent în cazul microhemoragiilor determinate de afectarea arterelor mici la pacienţii hipertensivi (angiopatia amiloidă). S-a constatat că declinul cognitiv vascular este cauzat cel mai adesea de infarctele cerebrale mici, repetate, multiple şi, de regulă, „silenţioase", fiind doar o descoperire neuroimagistică.

Se consideră că VaMCI reprezintă faza preclinică a demenţei vasculare (VaD), specific naturii vasculare a MCI fiind tipul nonamnestic disexecutiv al MCI, iar subtipul nonamnestic multiple-domain reprezintă o condiţie clinică de predemenţă vasculară. MCI nonamnestic multiple-domain a fost asociat cu HTA, prezenţa semnelor motorii extrapiramidale şi cu modificări ale substanţei albe periventriculare şi profunde (hiperintensitate T2 la ex. RMN). Afectarea funcţiei executive (memoria de lucru, controlul inhibitor/autocontrolul, flexibilitatea cognitivă, planificarea, rezolvarea problemelor) se întâlneşte cu predilecţie în MCI multiple-domain. Demenţa multiinfarct (cortical, corticosubcortical) este frecventă postAVC; de asemenea, aceşti bolnavi prezintă un risc crescut de a dezvolta ulterior şi o demenţă de tip Alzheimer. Studiile au corelat legătura dintre boala cerebrovasculară (istoric de AVC, leziuni extinse ale substanţei albe periventriculare şi profunde) şi MCI nonamnestic multiple-domain caracterizat prin declinul domeniilor cognitive nonmnezice, în special funcţiile executive şi tulburările de comportament. Testele neuropsihologice care sunt utile pentru diferenţierea VaMCI de AD-MCI, s-au dovedit a fi testul Stroop şi testul fluenţei scrisului.

4.6 CORELAȚII NEUROIMAGISTICE – DIAGNOSTICUL RADIOLOGIC AL MCI

Actualele tehnici moderne imagistice (Computer Tomograf-CT şi Rezonanţa Magnetică Nucleară-RMN) pot decela substratul MCI clarificând etiologia prin precizarea naturii, dimensiunii şi localizării leziunii cerebrale asociate, evidenţiind

totodată şi modificările cerebrale „ silenţioase" care amplifică riscul dezvoltării MCI- leziuni difuze ale substanţei albe (leucoaraioza), microhemoragii cerebrale, atrofie cerebrală; referitor la atrofia cerebrală, studiile precizează că aceasta reprezintă factorul major corelat cu riscul de a dezvolta tulburări cognitive, atât atrofia cerebrală generalizată, difuză, cât mai ales atrofia localizată Temporală şi, în special, atrofia hipocampală. De asemenea, s-a constatat că nu cu infarctele cerebrale teritoriale cauzate de trombembolismul arterelor cerebrale mari, se corelează declinul cognitiv, ci cu microleziunile cerebrale determinate de patologia microvasculară (multiple infarcte cerebrale lacunare şi microhemoragii cerebrale), precum şi cu atrofia cerebrală (aceasta putând fi şi consecinţa leziunilor vasculare cerebrale). Din punct de vedere neuroimagistic, îmbătrânirea se corelează cu afectarea substanţei albe subcorticale, prevalenţa hiperintensităţii substanţei albe profunde fiind de 92% din cazurile cu MCI.

4.7 PROGNOSTICUL MCI

Şi declinul cognitiv minor şi Demenţa uşoară prezintă un risc major pentru agravare, ambele putând evolua către accentuarea declinului cognitiv. Rata progresiei MCI spre demenţă este de 7,1% pe an în comparaţie cu rata progresiei la persoanele cognitiv normale care este de numai 0,2% pe an, riscul progresiei spre demenţă crescând cu vârsta. Conversia VaMCI nonamnestic către VaD se apreciază a fi de 26% în următorii 3 ani, 46% în următorii 5 ani, rata conversiei fiind de 8% pe an (Zaneti et al.2006).

4.7.1 Factorii predictivi de progresie a MCI

Factorii predictivi de progresie a MCI conversie în demenţă sunt consideraţi a fi severitatea leziunilor (hiperintensitate la RMN) substanţei albe periventriculare şi declinul funcţiilor executive, al limbajului şi al atenţiei susţinute. Nonamnestic MCI single domain va progresa către Degenerescenţa Fronto-Temporală, fiind faza preclinică a acesteia, nonamnestic MCI multiple-domain va converge către VaD; se consideră că nonamnestic MCI single-domain este mai puţin susceptibil decât tipul amnestic single-domain, de a progresa către demenţă. Se consideră că aproximativ 70% dintre persoanele cu MCI vor dezvolta în timp o formă de demenţă. Există studii care demonstrează că MCI poate reveni la normalul cognitiv cu sau fără tratament specific, MCI variabil sau instabil.

4.7.2 Factorii predictivi pentru virarea MCI către debutul demenţei Alzheimer sunt:

- prezenţa genotipului de apolipoproteină epsilon 4;
- atrofia hipocampului (CT/ RMN) şi studiul de volum al capului hipocampal (procesul atrofic începe la cap, se extinde la corp, cuprinzând în final coada hipocampului, moment în care apare alterarea funcţiei cognitive);
- imagistica funcţională (care relevă în cazurile de MCI, o reducere a fluxului sanguin în regiunea Temporo-Hipocampo-Parietală, reprezentând un factor de prognostic infaust, întrucât este favorizată progresia degenerării şi instalarea demenţei).

4.8 TRATAMENTUL MCI

Deşi MCI reprezintă o entitate patologică controversată de unii (având în vedere beneficiile acestui diagnostic, dar şi implicaţiile lui -stigmatul social, oportunităţile terapeutice, remisiunea spontană a unor MCI către normalitatea cognitivă), la nivel general se consideră ca deosebit de utilă recunoaşterea precoce a MCI ca fază de tranziţie între îmbătrânirea normală şi demenţă, permiţând astfel intervenţia terapeutică din stadiul incipient al deteriorării cognitive, acordând o şansă pacientului în ceea ce priveşte ameliorarea funcţionalităţii cognitive, întârzierea instalării demenţei prin prelungirea fazei prodromale sau chiar prevenirea acesteia.

Tratamentul nonfarmacologic se referă la gestionarea factorilor de risc cerebrovascular, stimulare fizică şi psihică, intervenţii cognitive şi comportamentale.

Tratamentul farmacologic se adresează atât factorilor de risc cerebrovascular, cât şi simptomelor cognitive şi, eventual, psihiatrice. Pentru ameliorarea funcţiilor cognitive, se utilizează o gamă variată de produse nootropice ce pot fi clasificate în patru grupe principale:

- substanţe care acţionează asupra unor neurotransmiţători (Ach, glutamat);
- substanţe cu acţiune neurotrofică;
- substanţe cu acţiune neurometabolică;
- substanţe cu efect vasoactiv cerebral.

Astfel, la pacienţii cu MCI amnestic se recomandă inhibitori de AchE (Donepezil, Galantamină, Rivastigmină). Unii cercetători au încercat un tratament preventiv cu Donepezil la purtători de apolipoproteină epsilon 4 şi MCI, dar fără beneficii notabile. Tot rezultate modeste (întârzierea progresiei către demenţă), s-au obţinut şi în cazul celorlalţi inhibitori de AchE. Se consideră că nu există medicamente care să prevină sau să trateze demenţa; pot fi folosite medicamente pentru tulburările cognitive şi comportamentale, însă ele nu vizează patogeneza declinului cognitiv. Blocanţii receptorilor NMDA (Memantina, Glutamatul) ar putea fi utili, dar nu există studii suficiente ca în cazul inhibitorilor deAchE. Deoarece au mecanisme de acţiune diferite, antagoniştii NMDA pot fi asociaţi I-AchE, însă tot cu rezultate slabe. În MCI vascular,

studiile controlate cu placebo au demonstrat eficacitatea slabă a inhibitorilor de AchE şi a blocanţilor de receptori NMDA.

5. DEMENŢA

5.1 DEFINIŢIE

Demenţa este o tulburare neurocognitivă cu diferite grade de severitate (DSM-5); reprezintă o categorie largă de boli cerebrale cu evoluţie cronică, deregulă lent progresivă, caracterizată prin scăderea treptată a abilităţilor cognitive, în special memoria şi învăţarea, atenţia, limbajul, orientarea spaţială, calculul, capacitatea de gândire şi de judecată, până la stadiul în care poate fi afectată funcţionarea zilnică a pacientului şi, în consecinţă, dependenţa totală a acestuia de anturaj, familie şi societate. Frecvent, se asociază: dezechilibre emoţionale, modificări ale personalităţii, tulburări psihiatrice, diminuarea motivaţiei, tulburări comportamentale.

5.2 CLASIFICARE

După localizare, demenţa poate fi :

CORTICALĂ

- prin afectarea cortexului cerebral
- predomină tulburările de memorie, de limbaj şi ale praxiei

SUBCORTICALĂ - domină tulburările de personalitate, tulburările de comportament, de gândire (bradifrenie) şi de atenţie, memoria şi limbajul fiind de regulă cruţate

Din punct de vedere etiologic, demenţele constituie un grup heterogen de afecţiuni neurologice şi sistemice:

- Boala Alzheimer-cel mai frecvent tip de demenţă (50-70% din cazurile de demenţă)
- Demenţa vasculară (25%) -
    1. Demenţa multiinfarct Hachinski
    2. Boala Binswanger
    3. Infarct strategic
    4. CADASIL
- Demenţa din alfa-sinucleinopati
- Demenţa cu corpi Lewy (15%) şi demenţa asociată bolii Parkinson
- Demenţa mixtă (10%) - boala Alzheimer asociată cu demenţa din bolile cerebrovasculare sau cu demenţă cu corpi Lewy, etc. (de regulă, o combinaţie a bolii Alzheimer cu un tip de demenţă)
- Demenţa Fronto-Temporală
- Demenţa din boala Huntington
- Boala Hallervorden-Spatz
- Paralizia supranucleară progresivă
- Demenţa posttraumatică
- Demenţa din Hidrocefalia cu presiune normală (sindromul Hakim & Adams)

- Demenţa din infecţia cu HIV (Complexul SIDA-demenţă)
- Demenţa din Scleroza multiplă
- Boala Creutzfeldt-Jakob
- Neurosifilisul (Paralizia generalizată progresivă)
- Demenţe de cauze diverse: metabolice, endocrine, autoimune, infecţioase, carenţiale, paraneoplazice
- Demenţa indusă de consumul de substanţe toxice şi medicamentoase: alcool, droguri, plumb, mercur, pesticide, antidepresive triciclice, litiu.

5.3 EPIDEMIOLOGIA DEMENȚEI

Incidenţă. Prevalenţă. Mortalitate

Demenţa cu diferitele ei tipuri este o afecţiune cronică, tot mai frecvent diagnosticată, ce interesează mai ales persoanele vârstnice, cca 10% din populaţie dezvoltând tulburări mnezice, frecvenţa crescând cu vârsta. Se consideră că apare la:

- cca 3% din populaţia cuprinsă între 65-74 ani,
- cca 19% dintre persoanele cu vârste între 75-84 ani şi la
- cca 50% la cei cu vârste peste 85 ani.

La nivel mondial, în anul 2015 s-au înregistrat cca 47,5 milioane de pacienţi cu demenţă, în 2012 existau 35,6 milioane de bolnavi, anticipându-se că numărul acestora se va tripla în anul 2050. După vârsta 65 ani, prevalenţa demenţei variază, în general, între 5-10%; se consideră că prevalenţa demenţei se dublează la fiecare 5 ani, astfel că la 75 ani, 4% din populaţie va fi afectată, iar la 85 ani-16% din populaţie; prevalenţa bolii Alzheimer se dubleză la fiecare 4,3 ani, iar prevalenţa VaD se dublează la fiecare 5,3 ani. În fiecare an apar cca 7,7 milioane de noi cazuri de demenţă, întrucât, crescând speranţa medie de viaţă a populaţiei, implicit creşte numărul persoanelor vârstnice şi în consecinţă, procentul pacienţilor diagnosticaţi cu demenţă.

Mortalitate - în anul 2013 s-au înregistrat 1,7 milioane decese datorate demenţei, în 2015 au fost declarate 1,9 milioane decese datorită demenţei, faţă de 0,8 milioane decese în anul1990.

Este unanim acceptat faptul că demenţa este subdiagnosticată în peste 50% din cazuri şi subtratată în peste 75% din cazuri.

5.4 DIAGNOSTICUL DEMENȚEI

Întrucât există diverse cauze ale declinului cognitiv şi ale demenţei, diferenţiindu-se multiple tipuri specifice de MCI şi de demenţă şi, datorită faptului că simptomele sunt foarte asemănătoare, este, de regulă, destul de dificil de diagnosticat tipul demenţei doar pe baza simptomelor. În momentul actual, pentru diagnosticul de demenţă, sunt utilizate criteriile din DSM-IV şi anume:

- dezvoltarea în ultimele 6 luni a unor deficite cognitive, afectarea obligatorie a memoriei plus cel puţin una dintre următoarele: afazie, apraxie, agnozie, funcția executivă (planificare, organizare, secvenţializare, abstractizare);
- deficitul cognitiv trebuie să fie în declin faţă de un nivel anterior şi să afecteze semnificativ funcţionalitatea socială şi ocupaţională;
- este exclus delirium-ul şi orice alt tip de tulburare confuzională;
- se aplică criterii specifice de diagnostic pentru precizare etiologică;
- afectarea memoriei este obligatorie, dar nu neapărat şi dominantă;
- Pentru diagnosticul de tulburare cognitivă uşoară, ghidurile recomandă utilizarea criteriilor Petersen:
- acuze subiective ale pacientului/familiei privind alterarea memoriei;
- obiectivarea acestor tulburări mnezice la testele neuropsihologice;
- conservarea funcţionalităţii zilnice, sociale şi profesionale;
- funcţia cognitivă normală;
- absenţa demenţei.

Pentru diagnosticul pozitiv al demenţei, în afară de criteriile diagnostice DSM-IV, în vederea precizării tipului etiologic, se recomandă evaluarea complexă clinico-paraclinică a pacientului: istoric şi anamneză, examenul clinic general, neurologic şi psihiatric (inventarul neuropsihiatric), evaluarea neuropsihologică (sunt obligatorii MMSE, Testul desenării ceasului şi chestionarul activităţii zilnice funcţionale-ADL); din punct de vedere paraclinic, se recomandă analize de laborator (analize uzuale, ionograma serică/ electroliţi, TSH, nivel seric de B12, acid folic, homocisteină, dar şi analize specifice (inclusiv examenul LCR), în funcţie de suspiciunea etiologică, precum şi neuroimagistică (CT sau RMN craniocerebral), toate acestea fiind absolut necesare pentru stabilirea etiologiei tulburărilor cognitive şi pentru precizarea tipului de demenţă. De asemenea, uneori este recomandabil şi examenul electro-encefalografic (EEG), fiind util pentru diagnosticul bolii Creutzfeldt-Jakob şi al encefalitelor.

5.5 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI DEMENȚIAL (PSEUDODEMENȚĂ):

Demenţa trebuie deosebită de alte afecţiuni, care pot avea un tablou clinic similar:

- condiţii medicale generale hipotiroidism, hipercalcemie, hipoglicemie, deficit de vitamine (B12, niacina), insuficienţa hepatică sau renală, boli autoimune sau afecţiuni neurologice (AVC, tumori cerebrale)
- condiţii determinate de diferite substanţe: alcool, droguri, medicamente;
- afecţiuni psihice: deliriumul, tulburarea cognitivă uşoară, declinul cognitiv asociat cu înaintarea în vârstă, depresia vârstnicului (pseudodemenţa), retardarea mentală, deficitul cognitiv din schizofrenie.

6. DEMENŢA VASCULARĂ

Demenţa vasculară (VaD) constituie un grup heterogen de tulburări cognitive determinate primar de patologia cerebrovasculară şi reprezintă peste 20% (20-25%) din totalul cazurilor de demenţă, secondând boala Alzheimer (Gorelick et al. 2011). Leziunile cerebrale care pot determina disfuncţia cognitivă sunt:

- AVC (infarcte corticale mari)
- Infarcte strategice subcorticale (girusul angular, inferomezial Temporal, mezial Frontal, genunchiul capsular intern stâng, ganglionii bazali, talamus)
- Infarcte lacunare multiple, politopice
- Degenerarea substanţei albe subcorticale (leucoaraioza)

6.1 EPIDEMIOLOGIE VaD

Se consideră că prevalenţa VaD se dubleză la fiecare 5,3 ani; studiile imagistice (RMN) din ultimii ani au evidenţiat prevalenţa crescută a bolii vaselor mici la populaţia vârstnică (23% pentru infarctele mici, lacunare şi 95% pentru leziunile/hiperintensitatea substanţei albe periventriculare şi profunde) corelată cu riscul crescut pentru AVC şi demenţă (prin compromiterea sistemului colinergic). De asemenea, prevalenţa VaD în cazul infarctelor cerebrale asimptomatice („silenţioase”), variază între 5,8% şi 17,7%, cu o medie de 11% , iar în cazul unui singur infarct cerebral, prevalenţa diferă în funcţie de localizare (52% pentru ganglionii bazali, 35% pentru localizările subcorticale şi 11% pentru localizarea corticală). Leziunile substanţei albe încep să apară după vârsta de 30 de ani, sunt comune la vârstnici şi reprezintă un factor de risc major pentru VaD. În ceea ce priveşte prevalenţa VaD după stroke, se consideră că aceasta depinde de perioada parcursă post AVC, de dimensiunile şi de localizarea infarctului, precum şi de comorbidităţile asociate; astfel, se apreciază că VaD postAVC are o prevalenţă de 30% imediat după AVC, iar incidenţa creşte cu 7% cazuri noi de VaD după un an de la AVC şi 48% după 25 de ani de la stroke. De regulă, un AVC creşte de 2 ori riscul de demenţă, bolnavul cu VaD având un important declin funcţional, precum şi o rată mare de mortalitate. În funcţie de coexistenţa atrofiei Temporale mediale, incidenţa VaD la trei ani după AVC, este de 81%, comparativ cu cei fără atrofie medială Temporală la care este de 58%. Prevalenţa VaD în ţările dezvoltate variază între 0,6 şi 2,1%, fiind de 1,6% la persoanele peste 65 de ani. Unele studii au demonstrat o incidenţă a VaD mai mare la bărbaţi decât la femei, precum şi incidenţă mai mare la rasa neagră faţă de cea albă; alte studii nu au depistat nici o diferenţă legată de sex sau de rasă.

6.2 ETIOLOGIA VaD. CORELAȚII NEUROPATOLOGICE ȘI BIOLOGICE

Din cadrul bolilor cerebrovasculare care determină declin cognitiv, cel mai frecvent întâlnit este infarctul cerebral; infarctele cerebrale cronice, mici, silenţioase (asimptomatice) sunt deseori întâlnite la vârstnici şi mult mai frecvente decât AVC-ul clinic, iar infarctele microscopice sunt mai frecvente decât cele macroscopice; dacă s-ar lua în considerare includerea în patologia vasculară a infarctelor microscopice şi a leziunilor substanţei albe ca şi expresie a suferinţei vaselor mici, atunci frecvenţa bolii cerebrovasculare la vârstnici ar creşte la peste 75%. Studiile clinico-patologice au constatat că infarctele cerebrale mari, precum şi numărul crescut de infarcte macroscopice, se corelează cu un risc important de dezvoltare a VaD, dar în momentul actual nu sunt acceptate criteriile neuropatologice referitoare la dimensiunea şi numărul infarctelor cerebrale pentru diagnosticul clinic de demenţă, existând totuşi, un grad de corelaţie cu localizarea acestora; astfel, s-a dovedit că zonele cel mai frecvent implicate în dezvoltarea disfuncţiei cognitive sunt girusul angular, ganglionii bazali şi talamusul. De asemenea, microinfarctele multiple sunt mai susceptibile de a dezvolta demenţa, întrucât acestea sunt corelate cu hipoxia cerebrală cronică difuză, stresul oxidativ, fenomene inflamatorii, alterarea permeabilităţii barierei HematoEncefalice (BHE). S-a constatat că la vârstnici este frecventă asocierea dintre infarctele cerebrale şi Demenţa Alzheimer, aproximativ 50% dintre bolnavii cu AD având de fapt patologie mixtă, asocierea patogeniei vasculare cu cea neurodegenerativă crescând riscul, dar şi amploarea declinului cognitiv (prin efect multiplicativ, de augmentare). Alte cauze vasculare pentru disfuncţia cognitivă sunt:

- microhemoragiile cerebrale
- leziuni degenerative ale substanţei albe periventriculare
- boala vasculară primară a vaselor mici (arteriolosclerozа/lipohialinoza, ateroscleroza şi angiopatia amiloidă cerebrală)

Studiile neurobiologice au demonstrat că unitatea neurovasculară (neuron, glie, celule vasculare şi perivasculare) este profund alterată în VaD şi AD prin modificările microvasculare (membrană bazală îngroşată, degenerare hialină, vase sinuoase, reducerea numărului acestora, acumulare de amiloid beta în media arteriolelor corticale), stresul oxidativ şi inflamaţia fiind principalele cauze ale disfuncţiei neurovasculare; aceasta determină la rândul ei hipoperfuzie cerebrală, alterarea BHE, reducerea factorilor trofici şi ca urmare, diminuarea potenţialului de reparare. De reţinut este faptul că stresul oxidativ şi inflamaţia pot reprezenta potenţiale veritabile ţinte terapeutice.

6.3 CORELAȚII NEUROPATO-IMAGISTICE

Studiile neuroimagistice au demonstrat că fenomenul de degenerare a substanţei albe (secvenţe RMN: fluid-attenuated inversion recovery şi Diffussion tensor imaging),

precum şi microhemoragiile cerebrale, sunt corelate atât cu VaD, cât şi cu boala Alzheimer, iar studiile neuropatologice au constatat că acestea sunt corelate cu lipohialinoza, deşi degenerarea substanţei albe este asociată în principal cu AD, iar microhemoragiile cerebrale sunt asociate predominant cu angiopatia amiloidă cerebrală. Studiile de volum hipocampal au demonstrat că atrofia hipocampică se corelează atât cu AD, cât şi cu VaD, deci este asociată ambelor procese etiopatogenice, neurodegenerativ şi vascular; aşadar, degenerarea substanţei albe şi microhemoragiile considerate până nu demult ca fiind specifice pentru VaD, pot apare şi în patologia neurodegenerativă, iar atrofia hipocampală apreciată ca biomarker specific AD, ar putea reflecta şi patologia vasculară.

6.4 DIAGNOSTIC POZITIV

VaD se referă la tulburările cognitive cu patogeneză vasculară cerebrală ischemică sau hemoragică; VaMCI reprezintă echivalentul vascular al MCI, tranziţia pe un continuum cognitiv de la normal la demenţă, determinată de un AVC clinic manifest sau de o suferinţă vasculară cerebrală subclinică. Criteriile clinice pentru diagnosticul VaD sunt Criteriile NINDS-AIREN care se fundamentează pe doi factori:

- Demonstrarea existenţei suferinţei cognitive (anamneză, ex. clinic şi teste neuropsihologice) şi
- Istoric de AVC clinic sau evidenţierea neuroimagistică a bolii vasculare cerebrale

Diagnosticul clinic pozitiv al VaD se stabileşte pe declinul funcţiei cognitive faţă de nivelul anterior cu afectarea a cel puţin două arii (domenii) cognitive, suficient de severă încât să interfereze cu activitatea de zi cu zi a pacientului şi independent de sechelele senzitivo-motorii postAVC. Declinul cognitiv este evaluat prin testele cognitive care trebuie să investigheze minim patru arii cognitive: funcţia executivă/atenţia, memoria, limbajul, precum şi funcţia vizuospaţială. Natura vasculară a declinului cognitiv este de regulă stabilită de examenul obiectiv neurologic care depistează prezenţa semnelor neurologice de focar (pareză facială centrală, hemipareze/hemiplegii, modificări de reflexe, refexe patologice- Hoffmann, Babinski, sindrom senzitiv, hemianopsie, afazie, afectarea nervilor cranieni etc). Neuroimagistica (CT/RMN) completează diagnosticul pozitiv de VaD prin depistarea infarctelor cerebrale (unic, multiple, infarct unic localizat strategic, lacune multiple în ganglionii bazali sau la nivelul substanţei albe periventriculare, degenerarea substanţei albe profunde). De asemenea, trebuie stabilită temporal relaţia de cauzalitate dintre boala cerebrovasculară şi declinul cognitiv.

6.4.1 Diagnosticul pozitiv de VaD probabilă:

- există declin cognitiv şi boală cerebrovasculară evidenţiată neuroimagistic

- există o legătură temporală între deficitul cognitiv şi evenimentul vascular cerebral
- există o legătură evidentă între severitatea şi pattern-ul declinului cognitiv cu boala cerebrovasculară difuză subcorticală (ex. CADASIL)
- dacă nu există istoric de deficit cognitiv progresiv şi gradual după AVC este sugerată prezenţa unei afecţiuni neurodegenerative nonvasculare.

Sunt câteva semne clinice neuropsihice considerate caracteristice pentru diagnosticul de VaD probabilă, şi anume:

- tulburări de mers (ataxic, apraxic sau de tip parkinsonian)
- tulburări ale stabilităţii posturale
- tulburări micţionale
- sindrom pseudobulbar
- alterarea personalităţii şi a dispoziţiei afective

6.4.2 Diagnosticul pozitiv de VaD posibilă

Există declin cognitiv şi evidenţă neuroimagistică de boală cerebrovasculară, dar:

- nu este clară legătura temporală, nici relaţia de severitate sau de pattern cognitiv între boala vasculară şi disfuncţia cognitivă;
- nu există suficiente argumente pentru diagnosticul de VaD (clinic sugestibil pentru boala vasculară, dar imagistic normal);
- severitatea afaziei nu face posibilă evaluarea cu testele de cogniţie;
- coexistă alte boli neurodegenerative sau alte comorbidităţi care pot afecta cogniţia:
- antecedente personale patologice de boală neurodegenerativă (boală Parkinson, Demenţa cu corpi Lewy, Paralizia supranucleară progresivă, boala Alzheimer confirmată de biomarkeri- PET, LCR, liganzi amiloizi - sau de examenul genetic-mutaţie PSI);
- istoric de cancer activ, de boli psihiatrice sau metabolice.

6.4.3 VaMCI instabil (variabil):

Persoană diagnosticată cu VaMCI probabil sau posibil la care cogniţia revine la normal.

Boala cerebrovasculară cu sau fără AVC clinic, se poate asocia cu depresia, având un impact major asupra VaD, influenţând negativ funcţionalitatea zilnică a pacientului şi performanţele sale cognitive, tratamentul depresiei diminuând în paralel şi gravitatea declinului cognitiv; această „reversibilitate” reprezintă una din particularităţile VaD, o altă particularitate fiind tendinţa recuperatorie spontană poststroke, atât a deficitului neurologic, cât şi a celui cognitiv, procesul de cogniţie făcând parte din procesul de recuperare postAVC.

Din cadrul abilităţilor cognitive, cel mai afectat domeniu în VaD este cel al funcţiei executive, însă nefiind specific pentruVaD aşa cum sunt tulburările mnezice pentru demenţa Alzheimer. În concluzie, diagnosticul pozitiv al VaD se bazează pe examenul clinic general, neurologic, psihiatric, evaluarea funcţiei cognitive prin testele neuropsihologice şi pe neuroimagistică.

7. TRATAMENTUL CLASIC ÎN DEMENȚĂ. NOI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

Tratamentul demenţei este foarte limitat; în momentul actual, în pofida cercetărilor şi a descoperirilor ştiinţifice, nu există medicamente eficiente în prevenţia sau în terapia demenţei, iar cele câteva utilizate curent reprezintă doar un tratament simptomatic şi nu unul care să se adreseze procesului etiopatogenic de bază. În tratamentul demenţei, ţintele terapeutice sunt managementul factorilor de risc şi tratamentul simptomatic.

7.1 MANAGEMENTUL FACTORILOR DE RISC

7.1.1 Prevenţia primară se adresează factorilor de risc modificabili:

- stilul de viaţă (educaţie, dietă vegeteriană cu factori antioxidanţi-vit.E, vit.A, acizi graşi polinesaturaţi omega 3,6,9, vit. D, vit din complexul B-B6, B12, acid folic- implicate în metabolismul homocisteinei)
- activitate fizică şi psihică (a fost dovedit că exerciţiile fizice determină creşterea neurotrofinelor cerebrale-BDNF, ameliorează funcţia cerebrovasculară şi perfuzia cerebrală, creşte plasticitatea cerebrală prin stimularea sinaptogenezei şi a neuronogeneze).
- alţi factori de risc: obezitatea, alcoolul, fumatul (deşi acesta se asociază cu stresul oxidativ şi cu inflamaţia, totuşi nicotina stimulează direct receptorii colinergici ameliorând astfel transmisia sinaptică colinergică; trebuie avut în vedere, însă, efectul proagregant plachetar al nicotinei, cu creşterea vâscozităţii sanguine).
- condiţii clinice şi biologice: HTA, Diabetul zaharat, hiperlipidemia, inflamaţia cronică (prin creşterea nivelului seric al proteinelor inflamatorii specifice alfa1-antichimotripsină şi proteina C reactivă)
- comorbidităţi vasculare: boala arterială coronariană, fibrilaţia atrială, insuficienţa cardiacă, boala cronică de rinichi (asociată cu encefalopatia metabolică uremică şi hipertensivă, precum şi cu riscul de stroke), AVC (creşte riscul de VaD cu 10%, iar în caz de recurenţă cu aproximativ 30%).

7.1.2 Prevenţia secundară

Se referă la tratamentul de prevenţia secundară a accidentelor vasculare cerebrale (statine, hipotensoare, antiagregante plachetare, anticoagulante, vasoactive cerebrale).

7.2 TRATAMENTUL DEMENȚEI

7.2. 1 Tratamentul nonfarmacologic

Se recomandă ca adjuvant în managementul terapeutic al demenţei şi se referă în primul rând la suportul social ce trebuie acordat acestor bolnavi (servicii medicale integrate-îngrijire primară la domiciliu, servicii medicale de zi, asistenţă specializată în cămine spital), precum şi la terapii psihologice de stimulare şi reabilitare cognitivă, dar şi la îngrijiri paliative. Se recomandă:

- Programe structurate de stimulare cognitivă;
- Programe pentru dezvoltarea unor abilităţi neuromotorii noi;
- Terapie ocupaţională şi socială;
- Terapie de susţinere;
- Îngrijire şi supraveghere permanente (stadii avansate);
- Terapie de grup pentru familiile pacienţilor cu demenţă;
- Tehnici simple de îmbunătățire a memoriei.

Pe lângă tratamentul medicamentos, bolile care afectează memoria pot fi încetinite sau chiar stopate printr-un stil de viață sănătos și prin câteva tehnici simple, dar extrem de eficiente. Printre acestea se numără:

- Întocmirea unei liste zilnice de activități și folosirea unui jurnal zilnic;
- Activitate fizică regulată, benefică indiferent de vârstă;
- Antrenarea creierului prin rezolvarea cuvintelor încrucișate, Sudoku, citit și exerciții de logică;
- O alimentație sănătoasă și echilibrată.

7.2.2. Tratamentul farmacologic al Demenţei

Terapia simptomelor cognitive (diminuarea proceselor neurodegenerative, ameliorarea şi stabilizarea declinului cognitiv): inhibitori de colinesterază (Donepezil, Rivastigmina, Galantamina), antagonişti NMDA (Memantina).

Deficitul colinergic cerebral este precoce, important şi caracteristic pacienţilor cu demenţă, determinând tulburări amnezice şi declin cognitiv progresiv; de aceea, căile aceticolinei reprezintă una din ţintele terapeutice vizate, urmărindu-se creşterea cantităţii acestui neurotransmiţător la nivel cerebral. Acetilcolina „ molecula memoriei" este esenţială pentru desfăşurarea proceselor implicate în memoria de stocare şi de evocare, precum şi în raţionamentul analitic şi asociativ.

În ciuda cercetărilor şi a progreselor înregistrate în domeniul demenţei, pentru tratamentul acesteia nu s-au descoperit încă medicamente specifice care să acţioneze la nivel etiopatogenic. Practic, există două categorii terapeutice aprobate, aplicabile clinic: Inhibitorii de acetilcolinesterază (Donepezil, Riva- stigmină, Galantamina şi Tacrina) şi blocanţii de receptori NMDA (Memantina); cele două categorii terapeutice putând fi utilizate şi în combinaţie.

Inhibitorii de Acetilcolinesterază (I AchE)

Studiile acestora le-au testat eficacitatea asupra cogniţiei, precum şi asupra funcţionalităţii zilnice şi globale. Astfel, s-a demonstrat că Donepezilul (5-10 mg/zi) aduce beneficii cognitive, dar fără a influenţa funcţionalitatea globală (Class IIa, Level of Evidence A), iar un studiu a relevat faptul că rata mortalităţii a fost mai mare decât în lotul placebo; uneori determină bradicardie şi sincopă. În general, se consideră că Donepezilul poate fi util în AD, în demenţa asociată bolii Parkinson, în boala cu corpi Lewy şi în VaD. Galantamina (16-24 mg/zi) s-a dovedit a avea efecte benefice

cognitive, inclusiv pentru funcţia executivă, dar fără impact asupra funcţionalităţii zilnice (Class IIa, Level of Evidence A); poate fi benefică în demenţa mixtă (AD-VaD). Rivastigmina (6-12 mg/zi) este mai puţin studiată, ar fi benefică pentru funcţia executivă. Eficacitatea ei nu este bine stabilită pentru VaD (Class II b Level of Evidence A).

Antagonişti ai receptorilor NMDA - Memantina (10-20 mg/zi) se recomandă ca medicaţie de a doua opţiune pentru VaD, asociată tratamentului de profilaxie secundară a AVC; are beneficii cognitive, precum şi asupra tulburărilor de comportament,dar nu influenţează funcţionalitatea globală şi zilnică; beneficiile ei nu sunt stabilite cert pentru VaD (Class II b, Level of Evidence A).

În general, se consideră că cele două categorii farmacologice recomandate în prezent pentru tratamentul demenţei au un beneficiu minor, sub nivelul expectanţelor. Datorită mecanismelor de acţiune diferite, cele două tipuri de medicamente pot fi folosite şi în combinaţie, dar tot cu beneficiu redus.

Tratamentul farmacologic simptomatic noncognitiv se referă în principal la antipsihotice, antidepresive şi timoleptice adresate tulburărilor psihiatrice ale pacienţilor cu demenţă (tulburări comportamentale, modificări ale dispoziţiei afective)-anxiolitice, sedative, neuroleptice, antidepresive, antiepileptice, hipnotice.

Noi perspective terapeutice. Noi promisiuni pentru bolnavii cu demenţă. Alte categorii terapeutice cu acţiune simptomatică colinergică şi posibil neuroprotectivă

Au fost studiate şi alte substanţe medicamentoase care ar putea fi utile în ameliorarea funcţiilor cognitive ale bolnavilor cu demenţă, multe dintre acestea fără eficienţa scontată, însă altele s-au dovedit a fi demne de reţinut în atenţia oamenilor de ştiinţă, rămânând doar ca rezultatele cercetărilor din viitorul apropiat să decidă eficienţa lor sau nu. Dintre acestea, amintim:

- **DIMEBOLIN** = inhibitor de AchE, inhibitor al canalelor de calciu tip L şi blocant al receptorilor NMDA
- **FENSERINA**= inhibă acetilcolinesteraza, reduce apolipoproteina B şi Beta-amiloidul
- **MEMOQUINA**= inhibă acetilcolinesteraza, are efect antioxidant, reduce agregarea beta-amiloidului şi hiperfosforilarea
- **BIS-TACRINA**
- **LIPOCRINA**
- **CITIDINEDIFOSFOCOLINA**
- **NIMODIPINA**
- **PIRACETAMUL**
- **VINPOCETINA**
- **HUPERZINA A**= alcaloid extras din HUPERZIA SERRATA, cu acţiune complexă şi efecte multiple la nivel cerebral, constituind o soluţie promiţătoare în tratamentul declinului cognitiv minor şi al demenţei.

Din gama variată de substanţe studiate pentru tratamentul demenţei, au fost reţinute doar două de către oamenii de ştiinţă, în vederea continuării cercetării lor, şi anume: Nimodipina şi Huperzina Ambele dovedindu-se a fi promiţătoare în special în boala vaselor mici şi meritând a fi studiate aprofundat în viitor.

- Terapia simptomelor non-cognitive: antidepresive, antipsihotice;
- Îmbunatăţirea componentei funcţionale a circulaţiei cerebrale: Piracetam, Pramiracetam;
- Tratamentul comorbidităţilor somatice: antihipertensive, statine, antiagregante plachetare;
- Prevenţia factorilor de risc evolutiv (hipoxia cerebrală, disfuncţiile metabolice).

7.3 TRATAMENTUL ETIOLOGIC ÎN PSEUDODEMENȚĂ

Pentru situaţiile în care tabloul demenţial a apărut ca urmare a unei cauze ce poate fi tratată, astfel:

- Vitamine pentru a elimina deficitul de B12;
- Tratament neurochirurgical în caz de tumori cerebrale, hidrocefalie;
- Tratarea depresiei;
- Oprirea oricărui tratament medicamentos care declanșează simptome specifice demenței;
- Medicamente hormonale, pentru tratarea hipotiroidismului;
- Tratare encefalite/meningoencefalite

7.4 ÎNGRIJIREA BOLNAVULUI CU DEMENȚĂ

Nutriţie corectă (alimentare şi hidratare)- este foarte probabil ca un bolnav cu demență să uite să mănânce sau să bea apă la timp și, de aceea, va avea nevoie de cineva care să se asigure că este hrănit corespunzător. De asemenea, un suferind de demență în stadiu avansat va întâmpina dificultăți în mânuirea tacâmurilor și va trebui ajutat de către altcineva. În cazul în care un membru al familiei nu se poate ocupa de hrănirea bolnavului, se poate apela la ajutor specializat.

Crearea unui mediu sigur şi protejat

Pentru că un bolnav de demență nu mai conștientizează pericolul și nu mai poate fi responsabil pentru deciziile sale, este important ca acestuia să-i fie asigurat un mediu în care să nu se poată accidenta. Pentru a realiza acest lucru, trebuie avute în vedere anumite aspecte:

- Nu se lasă la îndemâna bolnavului obiecte periculoase, ascuțite, tăioase;
- Nu se lasă medicamentele și substanțele toxice la îndemâna bolnavului;
- Se elimină mochetele și pragurile de care bolnavul s-ar putea împiedica;

- Încăperile folosite de bolnav sunt luminate și noaptea, pentru a nu exista riscul accidentării.

Chiar dacă demența este, în majoritatea cazurilor, o boală incurabilă și ireversibilă, este important să ne asigurăm că persoanele care suferă de o astfel de afecțiune sunt îngrijite corespunzător și sunt ajutate să ducă o viață demnă, într-un mediu sigur.

8. DIAGNOSTICUL PRECOCE AL DECLINULUI COGNITIV

Pacienții diagnosticați cu deteriorare ușoară a funcției cognitive prezintă o alterare minimă a acesteia și un risc crescut de evoluție spre demență. Această deteriorare este frecvent neglijată atât de către pacient sau de către familia acestuia, cât și de către medicul de familie. Până în prezent, nu există terapii eficiente în modificarea evoluţiei şi a prognosticului afecţiunii, managementul acesteia rezumându-se la depistarea activă, din etapa de debut, a manifestărilor clinice și la controlul adecvat al comorbidităților şi factorilor de risc incriminaţi în creșterea riscului de apariție și progresie. În momentul actual, nu se practică un screening pentru depistarea în masă a deteriorării funcției cognitive la populația asimptomatică, cu vârsta de peste 65 de ani, dar se recomandă frecvent testarea neuropsihologică a pacienților care prezintă comorbidități, ce pot reprezenta factori de risc pentru demență.

Deteriorarea ușoară a funcției cognitive (mild cognitive impairement) este definită ca alterare minimă a funcției cognitive (cel mai frecvent, a capacității de memorizare) observate de către pacient, familie sau medic, al cărei grad de severitate poate fi măsurat prin teste validate de evaluare a statusului mintal și care permite conservarea independenței funcționale.

Disfuncția cognitivă (tulburarea cognitivă) se referă la modificări structurale și funcționale cerebrale ce au drept consecință afectarea funcțiilor cognitive (memoria, învățarea, orientarea, percepția, judecata etc). Se descriu mai multe tipuri de disfuncții cognitive (cu multiple subtipuri), având cauze și abordări terapeutice diferite: delirul, demența, amnezia, alte disfuncții cognitive, de exemplu disfuncția cognitivă ușoară sau disfuncțiile cognitive nespecifice.

Diagnosticul prezumptiv este fundamentat pe criterii clinice, dar se înregistează progrese rapide pentru validarea testelor neuroimagistice sau de laborator care vor permite diagnosticul pozitiv și evaluarea riscului de conversie în demența Alzheimer cât mai timpuriu (atrofia cerebrală, testele genetice, decelarea beta-amilodului etc).

Foarte importantă este excluderea altor condiţii medicale care ar putea explica disfuncţia neurocognitivă: cauze iatrogene (anticolinergice, antihistaminice, antidepresive triciclice, hipnotice, benzodiazepine, opioide, neuroleptice, antiepileptice, miorelaxante, digoxină, corticosteroizi), tulburări metabolice și electrolitice, delirul de însoțire al unor afecțiuni intercurente ale vârstnicului sau afecțiuni psihiatrice (depresia).

De asemenea, este recomandată evaluarea factorilor de risc metabolici și vasculari ai adultului de vârstă medie (diabetul zaharat, obezitatea, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia), care sunt corelați cu un declin al funcției cognitive și un risc crescut de a dezvolta demenţă. Se consideră că detectarea precoce a deteriorării funcției cognitive și controlul instalării și evoluției comorbidităților care constituie

factori de risc înalt în apariția declinului cognitiv minor, reprezintă singurele opțiuni de management.

Trebuie menţionat faptul că între conceptul de tulburare neurocognitivă şi demenţă nu există un semn de egalitate, primul fiind unul mai larg, tulburarea neurocognitivă poate cuprinde şi cazurile în care deteriorarea se manifestă într-o singură arie cognitivă (doar memoria, doar limbajul, doar atenţia etc), în timp ce demenţele implică deteriorarea funcţionării în cel puţin două arii de cogniţie; în cazul demenţei Alzheimer, una din ariile cognitive deteriorate vizează în mod obligatoriu domeniul memoriei şi al învăţării. În evaluarea demenţelor se recomandă o abordare interdisciplinară, deoarece se pot obţine indicii relevante: genetica, neurologia, psihiatria, psihologia.

8.1 IMPORTANȚA DETECTĂRII PRECOCE A DETERIORĂRII UȘOARE A FUNCȚIEI COGNITIVE

Studiile efectuate în domeniul asistenței primare au dezvăluit că peste 90% dintre pacienții care prezintă declin cognitiv minor, nu sunt evaluați clinic și rămân nedepistați de către medicul de familie, deşi acesta reprezintă prima verigă în legătura cu pacienții cu comorbidități cu risc înalt. Această realitate poate fi explicată prin neglijarea sau nerecunoașterea simptomatologiei de debut, prin aprecierea că pierderea memoriei este un proces fiziologic în cazul persoanelor vârstnice, din cauza lipsei unei medicații eficiente sau întrucât medicația simptomatică nu poate fi inițiată de către medicul de familie. Este oportună informarea precoce a pacienților cu risc de a dezvolta demenţă, iar depistarea deficienţei cognitive minore poate oferi avantaje în ceea ce privește tratamentul și controlul adecvat al comorbidităților care cresc riscul de apariție sau de progresie a declinului funcțional.

8.2 DIAGNOSTICUL PREZUMTIV AL DETERIORĂRII MINORE A FUNCȚIEI COGNITIVE

Algoritmul de diagnostic prezumptiv cuprinde:

- excluderea cauzelor iatrogene, vasculare, traumatice, metabolice, psihiatrice (delir, depresie), care pot conduce la un declin cognitiv
- examinarea pe patru paliere clinice:
  - ► anamnestic, pentru identificarea acuzelor sau observarea alterării ori declinului funcției cognitive de către pacient sau familie
  - ►obiectivarea acestui declin prin testarea structurată a funcției cognitive (memorie, atenție etc)
  - ► excluderea afectării activităților zilnice obișnuite
  - ►excluderea semnelor de demență
- analiza parametrilor hematologici și biochimici (electroliți, glicemie, markerii funcției renale), testarea funcției tiroidiene și determinarea nivelurilor serice ale vitaminei B12 sau acidului folic.

- neuroimagistica: CT, RMN, PET, SPECT

Se recomandă ca funcția cognitivă să fie testată în cazul tuturor pacienților la care se observă (prin autoevaluare sau evaluare intermediată) o deteriorare a memoriei sau a proceselor de gândire, precum și în cazul adulților de peste 65 de ani care asociază factori de risc înalt pentru MCI: istoric de diabet zaharat accident vascular cerebral, depresie, dificultăți de autogestionare a medicației sau de desfăşurare a activităților profesionale sau personale. Este oportună păstrarea unei atitudini evaluative în fața semnelor şi simptomelor de afectare cognitivă, în special față de tulburările de memorie și limbaj la pacienții cu risc înalt, prin utilizarea în cabinetele de asistență primară a unor instrumente cum este Indicatorul de Screening al Demenței. Medicul de familie poate efectua asemenea testări sau poate transfera pacientul către compartimentele de psihiatrie, geriatrie, neuropsihologie sau către centrele specializate în diagnosticul și urmărirea pacienților cu declin al funcției cognitive sau demenţă.

În unele ţări (de ex. Marea Britanie) se recomandă depistarea activă a tulburărilor cognitive și prevenția secundară a demenței în cazul pacienților cu vârstă medie sau avansată și care prezintă factori de risc vascular sau factori de risc care pot fi controlați (fumat, consum excesiv de alcool, obezitate, diabet zaharat, hipertensiune sau hipercolesterolemie). Acestor pacienți li se asigură consultații periodice de urmărire la 6-12 luni sau oricând se observă progresia declinului cognitiv sau apariția celui funcţional.

8.3 STADIUL PRECLINIC AL DEMENȚEI ALZHEIMER

36 de milioane de oameni suferă la nivel global de boala Alzheimer, iar până în 2050 se estimează că vor fi 115 milioane de cazuri. Modificările cerebrale apar chiar și cu 20 de ani înainte de instalarea primelor simptome.

Principalele două caracteristici ale acestui stadiu sunt legate de absenţa simptomelor clinice (încă nu apare deteriorarea cognitivă), dar cu prezenţa de modificări la nivelul biomarkerilor specifici (acumulările bete-amiloidice). Astfel, evaluările efectuate în acest stadiu nu vizează diagnosticul bolii, dar poate aprecia nivelul de risc de a dezvolta ulterior demenţa şi se referă îndeosebi la testarea genetică şi markerii β-amiloidici din lichidul cefalorahidian. Evaluarea cognitivă în acest stadiu este recomandabilă doar pentru a diferenţia, în plan clinic, statusul cognitiv iniţial faţă de cel următor, când se instalează tulburările cognitive uşoare. De asemenea, se pot colecta date despre istoricul pacientului (cazuri de demenţă în familie), date genetice, date despre stilul de viaţă al pacientului, un stil de viaţă activ şi o dispoziţie afectivă pozitivă, fiind consideraţi factori protectivi, în timp ce un stil de viaţă sedentar, lipsit de activităţi fizice şi intelectuale, precum şi o dispoziţie depresivă, reprezintă factori de risc pentru apariţia demenţei. Evaluarea realizată în acest stadiu de evoluţie a bolii, are mai mult un scop de prognostic.

Detectarea precoce a bolii este esențială, având în vedere caracterul ireversibil al modificărilor neuropatologice, iar în prezent, principala provocare este descoperirea unor biomarkeri care să fie evidențiaţi prin metode minim invazive.

Oamenii de știință de la National Institute on Aging și Alzheimer's Association propun o nouă definiţie a demenţei, bazată pe biomarkeri. Sunt aduse în prim plan modificările biologice care apar în creierul pacienților și nu manifestările clinice ca până acum. Astfel, pacienții asimptomatici vor putea fi înrolați în studii, se pot testa mai eficient noi medicamente și se va investiga evoluția naturală a bolii, putându-se interveni în momentul optim care, cu siguranță, nu este stadiul de demență.

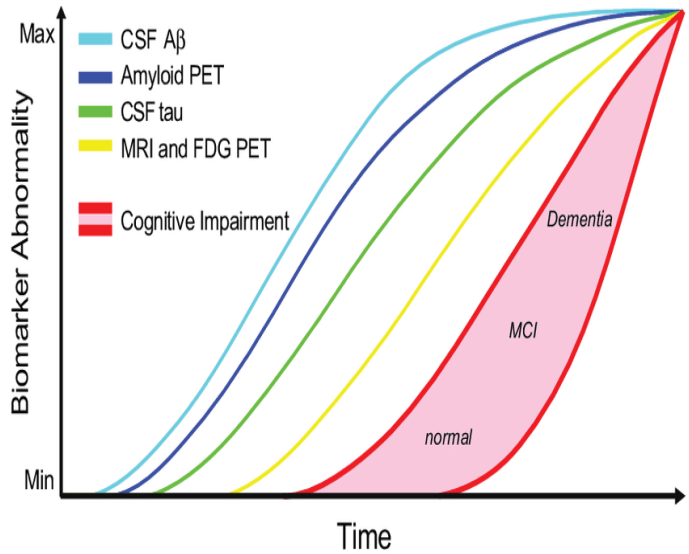
Până acum, pentru stabilirea diagnosticului se foloseau criterii clinice, simptome ce țin de modificările cognitive și de comportament, iar biomarkerii aveau rolul doar de a confirma diagnosticul. Se consideră că demența nu este o boală ci un sindrom care cuprinde semne și simptome ce pot fi determinate de multiple boli, Alzheimer fiind una dintre ele. S-a constatat că între 10 și 30% dintre cei care sunt diagnosticați cu boala Alzheimer nu au modificări neuropatologice asociate la autopsie sau nu prezintă modificări caracteristice la examenul PET sau la examinarea lichidului cefalorahidian. De asemenea, modificările neuropatologice asociate cu boala Alzheimer pot apărea fără a se manifesta prin semne sau simptome. Între 30 și 40% dintre indivizii cu deficit cognitiv au prezentat la autopsie modificări neuropatologice sau biomarkeri modificați. Simptomele cognitive nu reprezintă modul ideal de a defini boala Alzheimer. Abordarea tradițională folosită până acum introduce biomarkerii în procesul de diagnostic după ce apar manifestările clinice, ceea ce se întâmplă târziu în evoluția bolii.

Modificarea biomarkerilor în evoluția Bolii Alzheimer. Studiile au demonstrat că încă din stadiile preclinice (înainte să se manifeste boala) apar modificări cerebrale ireversibile. De asemenea, sunt puțin explorate variantele terapeutice care se adresează stadiilor incipente ale bolii. În prezent se folosește lichidului cefalorahidian (LCR) ca o sursă importantă de biomarkeri precum **amilodul beta (Aβ), proteina tau** și **tau fosforilată**.

AT(N)(C) este schema propusă care grupează biomarkerii în 3 categorii.

A - se referă la plăcile de amiloid Aβ observate prin imagistică PET sau prin determinare din LCR – Aβ42 sau prin raportul Aβ42/Aβ40.

T - corespunde proteinei tau – determinată fie din LCR, ca proteina tau fosforilată (p-tau) sau prin PET evidențiindu-se neurofibrilele specifice din parenchim, care atunci când se acumulează blochează comunicarea dintre neuroni.

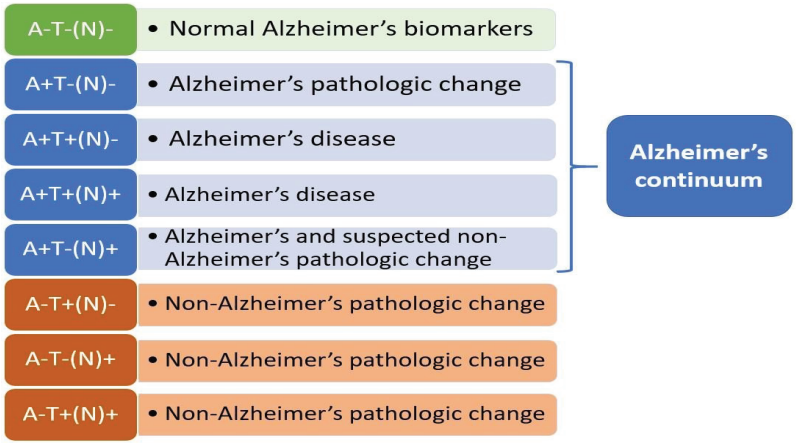


N- se referă la leziunea neuronală sau la procesul neurodegenerativ determinat prin RMN, PET sau măsurarea proteinei tau totală din LCR. Leziunea neuronală poate apărea din cauza unei traume, a procesului de îmbătrânirea și nu neaparat din cauza bolii în sine.

C – descrie **modificări cognitive**

Dacă înainte se discuta despre boala Alzheimer în stadiu preclinic, tulburare cognitivă ușoară (MCI) și demență, astăzi se propune o altă noțiune **- „cognitive continuum”**.

Modificările întregistrate în boala Alzheimer nu sunt considerate entități separate, ci stadii timpurii sau avansate ale acestei afecțiuni. **Categoria A** determină dacă persoana este în acest continuum, în timp ce biomarkerii din **categoria T** identifică pacienții care au boala Alzheimer. Indicii A și T arată modificări neurologice specifice care definesc boala în timp ce (N) și (C) sunt nespecifice. Parametrii care de finesc BA trebuie să fie specifici în timp ce parametrii prin care se evaluează severitatea, nu. Dacă este prezent biomarkerul Aβ, iar proteina tau ar fi normală pacientul ar fi încadrat la categoria de „modificare patologică asociată bolii Alzheimer”. Termenul de „boală Alzheimer” se utilizează doar în cazul prezenței ambilor markeri – Aβ și tau**.**



O echipă de cercetători de la Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute (SBP) a identificat un **nou biomarker, peptidul DAG,** care ar putea funcționa atât ca o metodă accesibilă pentru diagnosticarea bolii în stadii precoce, cât și ca o cale de administrare eficientă a unor medicamente în zone ale creierului în care apare un proces neuroinflamator. Ținta peptidului DAG este CTGF, un factor de creștere al țesutului conjunctiv care apare în creierul bolnavilor de Alzheimer înaintea plăcilor de amiloid. Peptidul DAG se leagă de celulele endoteliale care alcătuiesc stratul intern al vaselor cerebrale, ceea ce are implicații foarte importante atât pentru diagnostic, cât și în ceea ce privește administrarea facilă a tratamentului. DAG ajunge în zonele afectate, nu doar în cazul bolii Alzheimer, ci și în cazul altor boli care au o componentă inflamatorie: glioblastom, traumatisme cerebrale, boala Parkinson, accident vascular cerebral; este un peptid ciclic alcătuit din nouă aminoacizi ce se concentrează în hipocamp, se acumulează la nivelul celulelor endoteliale care tapetează vasele cerebrale și la nivelul astrocitelor care intră în alcătuirea unității neurovasculare, substratul de care se leagă DAG fiind factorul de creștere al țesutului conjunctiv (CTGF), o proteină exprimată în cantități mari în creierul afectat de Alzheimer. CTFG este o proteină a matrixului extracelular cu roluri multiple: în adeziunea celulară, angiogeneză, migrare, proliferare celulară și în procesul de reparație tisulară. Proteina este exprimată în cantități crescute ca răspuns la inflamație, ceea ce confirmă studiile anterioare care au arătat rolul important pe care inflamația îl joacă în patogeneza bolii Alzheimer. DAG prezintă o sensibilitate și specificitate mare, permiţând detectarea stadiilor incipiente de boală într-un mod eficient și intervenția terapeutică precoce.

Diagnosticarea bolii Alzheimer numai pe baza simptomelor clinice şi a testelor cognitive, este corectă în proporţie de 70-80% din cazuri. De aceea, un diagnostic cert al prezenței unei boli degenerative este foarte important, pentru a face distincția dintre tulburările de memorie legate de vârstă și demenţă în stadiul incipient.

În acest context, au fost dezvoltate o serie de teste imunologice, cu ajutorul unor biomarkeri prelevați din lichidul cefalorahidian (LCR), ce permit un diagnostic clar, rapid şi complet al bolii Alzheimer:

► testul Elecsys ß-Amyloid (1-42) LCR
► testul Elecsys Phospho-Tau (181P) LCR
► testul Elecsys Total-Tau LCR

Diagnosticarea precoce a demenței permite persoanelor afectate și familiilor acestora să conștientizeze situația într-un stadiu incipient, astfel încât să poată lua măsuri pentru a asigura îmbunatăţirea calităţii vieții. În plus, un instrument de diagnostic care identifică mai bine pacienții cu boala Alzheimer, poate ajuta medicii să evalueze mai bine opțiunile terapeutice.

8.4 STADIUL DISFUNCȚIEI COGNITIVE UȘOARE

8.4.1 Simptomele demenței

Pe parcursul acestui stadiu apar primele semne clinice, manifestate prin deteriorarea uşoară spre moderată a uneia sau mai multor arii cognitive, dar fără a afecta funcţionalitatea persoanei în activitatea de zi cu zi. Simptomele demenței sunt legate de pierderea de memorie frecventă și progresivă, pierderea capacității de concentrare, de a acorda atenție anumitor lucruri cotidiene și diminuarea percepției vizuale.

Semne timpurii de demență & Semnale de alarmă pentru instalarea demenței

Demența este foarte greu de depistat, iar semnele apărute în faza incipientă a bolii sunt subtile şi vagi, iar de multe ori pot fi ignorate. Una sau mai multe dintre manifestările de mai jos pot să sugereze apariția unor modificări specifice tulburărilor cognitive:

- Starea de confuzie;
- Pierderea abilității de a efectua sarcini de zi cu zi, dificultăți în îndeplinirea unor activități cotidiene;
- Schimbări de comportament şi de personalitate;
- Apatie şi retragere în zone izolate;
- Pierdere frecventă și progresivă de memorie;
- Probleme de limbaj și comunicare, dificultăți în găsirea cuvintelor;
- Dezorientare în timp și spațiu;
- Afectarea judecății și a raționamentului;
- Rătăcirea lucrurilor;
- Pierderea motivației și a inițiativei, restrângerea sferei de interese;
- Schimbări de dispoziție;
- Complianță redusă la medicație și recomandări.

Deficitul Cognitiv Incipient/Minor

Persoanele diagnosticate cu MCI (mild cognitive impairment) se confruntă deja cu simptome de tipul pierderii de memorie, însă acestea sunt foarte greu de diferențiat

de îmbătrânirea normală. Persoana în cauză va experimenta probleme zilnice, care diferă în severitate. De regulă, persoanele cu MCI ajung la demență, în general, Alzheimer. Aproximativ 40% din persoanele care se confruntă cu MCI ajung să sufere de demență în decurs de trei ani, iar circa 80% din aceste persoane se confruntă cu afecțiunea în decurs de 6 ani. Cu toate că o persoană care suferă de MCI nu poate apela la un tratament prin care să se vindece, există șansa de a încetini sau chiar de a stopa evoluția bolii. În mod normal, o persoană din 8 care prezintă tulburări de memorie va progresa spre demență, însă nu se poate spune care dintre aceste persoane va fi afectată.

8.4.2 Evaluarea medicală a unui pacient cu sindrom demenţial

Anamneza şi istoricul bolii:

Nivelul premorbid de funcţionare cognitivă, factori de risc, antecedente personale patologice, modalitatea debutului

Discuţia cu pacientul, cu familia

Cele mai comune întrebări puse de doctor vor fi:

- Care sunt simptomele?
- În ce perioadă au debutat acestea?
- Cum se manifestă simptomele pe care le aveți?
- Aveți simptome care apar și dispar sau sunt persistente?
- Ați renunțat la anumite activități pe care le făceați din cauza simptomelor?
- Cât de severe sunt aceste simptome?
- Urmați un tratament medicamentos? Dacă da, ce fel de tratament?
- Aveți și alte afecțiuni?
- Există cazuri de boli precum Parkinson, Huntington în familia dvs.?
- Ați trecut printr-un moment de importanță majoră în ultimul timp?
- Ați avut o perioadă mai stresantă în ultima vreme?

Examinare clinică generală:

- Se pot pune în evidenţă semne care să orienteze către diagnosticul unei condiţii medicale generale care se însoţeşte de demenţă: hipotiroidism, anemie severă, neoplasm, SIDA, sifilis etc.

Examinarea psihiatrică (a stării de sănătate mintală şi examinarea cognitivă clinică):

- Trebuie excluse alte afecţiuni (delirium, depresie, stări post-psihotice, dependenţa de substanţe, pseudo-deteriorarea cognitivă medicamentaosă: anticolinergice, benzodiazepine, betablocante, diuretice etc.) ce pot influenţa cogniţia
- Se examinează toate funcţiile psihice, cu accent pe orientare, atenţie, memorie, limbaj, praxie, funcţii de execuţie

Examinarea neurologică:

- Se pot evidenţia semne neurologice specifice care să orienteze către diagnosticul unei boli neurologice primare care se însoţeşte de demenţă (boala Parkinson, boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jakob etc)
- Se poate deosebi demenţa de tip Alzheimer de o demenţă vasculară sau se evaluează componenta cerebrovasculară din cadrul procesului neurodegenerativ

8.4.3 Examinarea neuropsihologică:

Evaluarea psihologică în stadiul disfuncţiei cognitive uşoare poate avea scopuri multiple, toate fiind în direcţia unei mai bune conceptulizări a cazului, necesare elaborării planului de intervenţie. Evaluarea poate viza:

- un scop de screening pentru a identifica cazurile cu risc de tulburare cognitivă uşoară. Instrumentele standardizate de evaluare a nivelului de deteriorare cognitivă sunt considerate cele mai adecvate instrumente de screening, întrucât îndeplinesc trei condiţii esenţiale: implică costuri reduse, au durată scurtă de aplicare şi sunt uşor de analizat şi interpretat; de asemenea, ele pot detecta modificări minore indicative pentru existenţa unei deteriorări cognitive uşoare. Este recomandabil ca instrumentele de screening să vizeze mai multe arii cognitive. Din perspectiva capacităţii de a discrimina între o funcţionare cognitivă normală şi disfuncţia cognitivă uşoară, cele mai utile teste sunt Qmci (Quick Mild Cognitive Impairment Screen) și MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Din punct de vedere al eficienţei instrumentelor de a discrimina între pacienţii cu disfuncţie cognitivă uşoară şi cei cu demenţă, cele mai recomandabile teste sunt GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition), Mini-Cog sau MIS.
- un scop de diagnostic, respectiv de diagnostic diferenţial. În această situaţie se utilizează teste cognitive cu o durată mai lungă, care surprind un număr mai mare de domenii cognitive: ADAS-Cog Alzheimer`s Disease Assessment Scale şi Mo-CA, Montreal Cognitive Assessment.
- un scop de monitorizare a eficienţei tratamentului (evoluţiei disfuncţiei). Pentru evaluarea eficienţei unei intervenţii terapeutice, se recomandă verificarea periodică (la fiecare şase luni) a evoluţiei performanţei cognitive, preferabil utilizând proba ADAS-Cog.
- un scop de prognostic (estimare a evoluţiei bolii în funcţie de factorii protectivi sau de risc). S-a constatat că nu toate persoanele care prezintă biomarkeri specifici demenţei, vor dezvolta o tulburare cognitivă uşoară, precum şi faptul că nu toţi indivizii diagnosticaţi cu tulburare cognitivă uşoară, vor dezvolta ulterior o demenţă. De aceea, este utilă şi o analiză a factorilor de risc şi a celor de protecţie. Astfel, se consideră că există o probabilitate mai mare ca un individ să ajungă în stadiul de demenţă, dacă prezintă deteriorări în mai multe arii

cognitive decât într-una singură. O altă categorie de factori de risc vizează existenţa unor comorbidităţi (anxietatea, depresia, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea) asociate disfuncţiei cognitive uşoare. De asemenea, este notabilă şi predispoziţia genetică relevantă pentru demenţă (prezenţa unor mutaţii genetice – APP, PS1, PS2). Deloc de neglijat este stilul de viaţă şi de sănătate care poate influenţa prognosticul evoluţiei disfuncţiei cognitive uşoare (sedentarismul, fumatul, alcoolul, alimentaţia, izolarea, lipsa relaţionării sociale şi a activităţilor intelectuale etc).

Pentru testarea cognitivă (examinarea atenției și a concentrării, orientarea temporo-spațială, memoria de scurtă și lungă durată, limbajul sau funcțiile de execuție) sunt utilizate instrumente standardizate. Cu toate că nu există o baterie standard de teste neuropsihologice pentru evaluarea funcției cognitive, cele mai folosite în ambulatoriu rămân MMSE (Mini Mental State Examination), 6-CIT (6-item Cognitive Impairment Test), GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition), 7-minute Screen sau Montreal Cognitive Assessment (MoCA), testul desenării ceasului. Este necesar ca interpretarea scorurilor acestor teste să ia în considerare factori ce pot influența rezultatul, de exemplu nivelul de educație al pacientului, scorul inițial al unei evaluări precedente, afectarea senzorială, diverse tulburări psihiatrice psihice sau neurologice. MoCA și mai ales GPCOG sunt chestionare deosebit de eficiente și utile pentru depistarea deteriorării cognitive minore, ușor de administrat, în aproximativ 5-10 minute, de către personalul medical sau non-medical, sunt validate pentru mediul de ambulatoriu, nu sunt influențate de erori legate de nivelul de educație, nu sunt influențate de diversitatea lingvistică sau de alte diferențe culturale și nu necesită plata drepturilor de autor.

Etapizarea diagnostică

I. Stabilirea diagnosticului de disfuncţie neurocognitivă

- observarea unui declin cognitiv faţă de performanţa anterioară în una sau mai multe arii cognitive
- deficitul cognitiv nu apare în urma unui delir
- deficitul cognitiv nu poate fi explicat printr-o altă tulburare mentală (tulburare depresivă, schizofrenie, consumul de substanţe etc)

II. Stabilirea tipului etiopatogenic al disfuncţiei neurocognitive (cauzată de boala Alzheimer, de boala Parkinson, Boala Wilson, coreea Huntington, boala Creutzfeldt-Jak, o boală cerebrovasculară etc)

III. Stabilirea gradului de severitate a disfuncţiei neurocognitive (uşoară – dificultăţi în activităţi, cum ar fi cumpărăturile, moderată – dificultăţi în activităţi de bază precum îmbrăcatul, alimentaţia, severă – cu dependenţă totală de anturaj)

IV. Stabilirea asocierii unor tulburări comportamentale (tulburări de dispoziţie, agitaţia psihomotorie, apatia etc)

Pentru tulburarea neurocognitivă de tip Alzheimer este elocventă prezenţa următoarelor argumente:

- genetice – existenţa unor dovezi genetice/a unui istoric familial relevant
- fiziopatologice – evidenţierea acumulărilor β-amiloidice, a degenerărilor neuronale
- cognitive – afectarea mai multor arii cognitive
- comportamentale – deficienţa cognitivă este frecvent însoţită de tulburări psihopatologice, mai ales de dispoziţie
- funcţionale – afectarea funcţionalităţii individului în activitatea sa de zi cu zi
- evolutive – declinul cognitiv este lent, dar progresiv
- de excludere – au fost excluse alte condiţii medicale care ar putea explica apariţia declinului cognitiv

După stabilirea diagnosticului şi iniţierea intervenţiei terapeutice, sunt necesare evaluări periodice ale:

- nivelului de funcţionalitate
- nivelului de deteriorare cognitivă
- modificărilor comportamentale şi de dispoziţie afectivă
- condiţiilor medicale comorbide
- eficienţei medicaţiei administrate

8.4.4 Analize de laborator:

Pentru a nu exista confuzii între demență și o altă afecțiune care prezintă o simptomatologie asemănătoare, este necesar să se efectueze anumite analize de laborator, pentru a stabili cu exactitate care este cauza simptomelor. Parametrii hematologici şi biochimici recomandaţi sunt:

► Analize uzuale: hemoleucograma, glicemie, transaminaze, markerii funcţiei renale (uree, creatinină), VSH, sumar de urină, testarea funcţiei tiroidiene (TSH, fT4), electroliţi (ionogramă serică), colesterol, trigliceride, determinarea nivelurilor serice ale vitaminei B12, acidului folic, homocisteinei

► În unele cazuri pot fi necesare analize specifice:

- teste serologice pentru boli infecţioase: SIDA, sifilis, borelioză, encefalita herpetică;
- teste imunologice pentru diagnosticul vasculitelor sistemice;
- probe toxicologice (droguri, intoxicaţie cu metale grele);
- teste genetice (boala Alzheimer precoce familială, demenţa fronto-temporală, CADASIL);
  - ► Evidenţierea markerilor biologici pentru depunerea de ß-amiloid (Aß42, proteina tau în LCR).

8.4.5 Investigaţii neuroimagistice:

În domeniul cercetării fundamentale, evidențierea markerilor biologici pentru depunerea de ß-amiloid (imagistica PET pentru amiloid) sau a markerilor pentru leziuni

neuronale (tau fosforilat, atrofie în aria de asociație temporală sau hipocampică) folosind tehnici imagistice FDG - PET (Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography), volumetric MRI sau SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography), precum şi detectarea disfuncţiei sinaptice (FDG – PET, fMRI), contribuie la diagnosticul diferențial între aceste trei forme (funcția cognitivă normală, MCI și demenţă în etapa de debut), aflate într-un continuum clinic. În absența markerilor biologici evaluabili în mediul clinic, evaluarea neuropsihologică rămâne standardul de aur pentru depistarea deteriorării funcției cognitive.

De asemenea, CT cerebral/RMN cerebral nativ/cu substanţă de contrast) pot identifica şi alte cauze ale tabloului clinic neuropsihiatric, precum accidentul vascular cerebral, tumori cerebrale, leziuni traumatice, diverse procese inflamatorii sau infecţioase.

Examenul electroencefalografic (EEG) – poate fi necesar uneori pentru diagnosticul etiologic al demenţei (în suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob sau de encefalită herpetică)

8.5 AVANTAJELE DIAGNOSTICĂRII PRECOCE A DEMENȚEI

Diagnosticul precoce al demenței ajută atât pacientul cât și membrii familiei prin obținerea de informații despre boală, inițierea unui tratament adecvat chiar din stadiul incipient, permite intervenţia asupra factorilor de risc modificabili, stabilirea de așteptări realiste și planificarea viitorului.

Stabilirea unui diagnostic precis este extrem de importantă deoarece unele afecțiuni cum ar fi depresia, boli tiroidiene, infecții sau efecte secundare medicamentoase pot produce uneori simptome similare cu cele ale demenței. Un diagnostic precis poate fi de asemenea benefic deoarece unele cauze de demență sunt tratabile și total sau parțial reversibile, în funcție de natura problemei. O evaluare medicală complexă asigură acurateţea diagnostică şi stabilirea unui tratament adecvat.

Un diagnostic precoce presupune menținerea independenței pacientului pentru o perioadă mai lungă de timp, implicarea activă a pacientului în deciziile cu privire la tratament, la îngrijirea stării de sănătate și la planificarea viitorului. Permite pacientului să ia decizii în cunoștință de cauză cu privire la aspectele juridice, financiare și de îngrijire și de a-și face cunoscute dorințele familiei și prietenilor. Având un diagnostic corect și precoce pacienții și familiile lor pot beneficia de consiliere și sprijin. Familiile care înțeleg boala și provocările care vin cu progresia acesteia sunt mai în măsură să sprijine persoana cu demență și să primească ajutorul potrivit. Diagnosticul precoce este extrem de important şi pentru cercetare. Persoanele cu demență pot participa la studii clinice și alte cercetări în scopul îmbunătățirii diagnosticului, tratamentului, serviciilor de îngrijire și a prognosticului acestei afecțiuni.

9. ALCOOLUL ŞI CREIERUL. CONSUMUL EXCESIV DE ALCOOL – FACTOR DE RISC ÎN DEMENŢĂ

Alcoolul este cel mai accesibil şi utilizat drog datorită stărilor euforice pe care le provoacă, deşi are nenumărate efecte nocive asupra sănătăţii. Deşi este legal, alcoolul, mai ales consumat într-un mod frecvent şi excesiv, poate să producă schimbări chimice la nivelul creierului, ca orice narcotic. Consumul regulat al unei cantităţi semnificative de alcool reprezintă un factor important de risc pentru dezvoltarea demenţei de toate tipurile, dar în special a celei precoce. Alcoolul este o substanţă legală, cu o largă disponibilitate, acceptată de majoritatea societăţilor, cu potenţial de abuzare şi de toxicitate acută şi cronică. El are un efect deprimant pe sistemul nervos central, producând scăderea activităţii neuronale. De asemenea, are un efect anxiolitic, antidepresiv, relaxant şi sedativ, fiind folosit de multe persoane care se confruntă cu anxietatea, depresia şi insomnia. La nivelul creierului acţionează pe centrii plăcerii mediaţi de dopamină. Cantitatea de la care creşte riscul apariţiei problemelor legate de consumul de alcool este de:

► la bărbaţi 14 băuturi/săptâmână sau 4 băuturi/zi
► la femei 7 băuturi/ săptâmână sau 3 băuturi/zi

O băutură standard (sau un “drink”) este definită ca 12 g de alcool pur şi este echivalentă cu 330 ml bere sau 150 ml vin sau 30 ml băuturi spirtoase (vodka, whisky).

Studiile au arătat că din cele peste 57.000 de cazuri de demenţă precoce observate în Franţa între anii 2008 şi 2013, mai mult de jumătate (57%) au fost atribuite în mod direct leziunilor cerebrale asociate alcoolului (18% fiind asociate unui consum excesiv), potrivit studiului publicat în jurnalul Lancet Public Health. În plus, consumul excesiv de alcool a fost asociat cu un risc de trei ori mai mare de demenţă de toate tipurile. Legătura dintre demenţă şi alcool necesită studii suplimentare, însă rezultă probabil din faptul că alcoolul provoacă leziuni cerebrale permanente.

De asemenea, s-a mai constatat că un consum de alcool în cantităţi semnificative este asociat frecvent cu:

- **hipertensiunea arterială;**

- **diabetul zaharat;**
- **afecţiuni cardiace,**

Factori care „perse" sunt consideraţi de risc major pentru accidentele vasculare cerebrale şi pentru demenţă vasculară.

9.1 CUM ESTE PROCESAT ALCOOLUL DE CĂTRE CORP

Corpul măsoară alcoolul în funcţie de cantitatea de alcool consumată. Pentru că ficatul nu poate să metabolizeze o cantitate prea mare de alcool, surplusul va fi trimis în sânge şi organismul va experimenta starea de ebrietate. Atunci când sesizează prezenţa alcoolului în sânge, creierul eliberează dopamină, un neurotransmiţător asociat cu senzaţia de plăcere. Creierul învaţă să asocieze alcoolul cu plăcerea şi, în timp, după ce se instalează toleranţa la alcool, are nevoie de cantităţi tot mai mari pentru a identifica plăcerea. Dacă aceasta practică nu este ţinută sub control se instalează dependenţa care duce la abuz. Odată ajuns în creier, alcoolul acţionează în mod direct asupra celulelor nervoase și intervine în procesele sinaptice, încetinind orice activitate din corp, având efect şi asupra emoţiilor, judecăţii, echilibrului, memoriei, vorbirii sau nivelului de furie.

9.2 IMPACTUL ALCOOLULUI ASUPRA CREIERULUI

La nivel cerebral, alcoolul acţionează asupra neuronilor din zona ventrală tegmentală (VTA), cunoscută și sub denumirea de „centrul plăcerii", stimulând eliberarea de dopamină neurotransmiţătorul stării de bine prin blocarea unui canal de potasiu numit KCNK13, care este amplasat în membrana neuronilor ce eliberează dopamina în VTA; când canalul este blocat, neuronii își cresc activitatea și eliberează mai multă dopamină. Canalul KCNK13 este absolut necesar pentru ca alcoolul să stimuleze eliberarea de dopamină din acei neuroni, fără acest canal alcoolul nu poate stimula eliberarea de dopamină, consumul de alcool fiind mai puțin satisfăcător. Cercetătorii consideră că acest canal KCNK13 poate reprezenta o țintă nouă extrem de incitantă pentru medicamentele care i-ar putea ajuta pe cei ce sunt dependenți de alcool.În afară de stimularea activităţii neuronilor dopaminergici, alcoolul potenţează şi transmisia sinaptică mediată de GABA şi Glicină; inhibă receptorii glutamatergici şi receptorii NMDA, modulează funcţia recep-torilor nicotinici de acetilcolină.

9.2.1 Structuri cerebrale afectate de alcool:

► cortexul cerebral, determinând alterarea funcţiei cognitive şi tulburări de comportament.

► lobul frontal, care joacă un rol important în procesele de planificare, formare de idei, luarea deciziilor sau activarea autocontrolului.

► cerebelul, responsabil cu coordonarea, provocând tulburări de echilibru şi de coordonare.
► hipocampul, afectând memoria de scurtă durată sau abilitatea de a învăţa.
► hipotalamusul, determinând pertubări ale tensiunii arteriale şi pulsului, ale senzaţiei de foame şi sete şi temperaturii corporale.
► bulbul rahidian, determinând afectarea centrilor vitali cardiorespiratori.

Consumul excesiv de alcool determină un răspuns neuroinflamator în hipocamp şi cortexul Frontal, pierdere neuronală şi deficite funcţionale, reducerea neurogenezei hipocampice, pierderea fenotipului neuronal colinergic şi modificări ale cortexului frontal.

9.2.2. Efectele alcoolului asupra creierului

- alcoolul are efect deprimant pe sistemul nervos central, ingestia sa determinând somnolenţă, efect dependent de cantitatea consumată; în timp, alcoolul modifică arhitectura somnului, scăzând perioadele de somn profund şi crescând numărul de treziri pe timpul nopţii;
- sub influenţa alcoolului, emoţiile pot deveni exagerate: consumatorul este excesiv de vesel, expansiv sau din contră, plânge uşor;
- pe termen scurt, alcoolul are efect anxiolitic, dar perioada de relaxare şi de confort psihic este scurtă;
- influenţează centrii placerii (mediaţi de dopamină) şi sistemul de recompensă din creier, ceea ce explică în parte instalarea dependenţei de alcool;
- acţionează asupra producerii de substanţe opioide, ceea ce explică efectul analgezic;
- afectează hipocampul, cu impact direct asupra memoriei (consumatorul nu îşi mai aminteşte ce a făcut în timpul consumului şi imediat după aceea);
- creşterea alcoolemiei peste 0,05% determină tulburări ale activităţii nervoase în lobul frontal şi astfel, dificultăţi în controlul impulsurilorşi luarea deciziilor, diminuarea proceselor de gândire şi judecată, reducerea cenzurii;
- efectul alcoolului pe amigdala cerebrală determină consumatorii să nu realizeze că anumite acţiuni ale lor pot avea efecte periculoase şi astfel pot avea loc scandaluri, violenţă, accidente;
- acţiunea alcoolului la nivelul cerebelului duce la pierderi de echilibru, de coordonare a mişcărilor şi instabilitate a mersului;
- când alcoolemia depăşeşte 0,04% se poate inhiba funcţionarea centrilor reflecşi din trunchiul cerebral care controlează respiraţia, circulaţia, tusea, strănutul, deglutiţia, aceştia devenind incapabili să mai regleze funcţiile vitale ale organismului, în cazuri extreme putând surveni decesul;

- poate provoca apariţia sindromului Wernicke - Korsakoff prin afectarea metabolismului vitaminei B1, deficienţă care poate duce la tulburări mnezice şi psihice.

9.3 COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL

Demenţa alcoolică. Este cauzată, pe lângă efectul toxic direct al alcoolului, de multiple deficienţe nutriţionale şi vitaminice induse de alcoolismul cronic, precum şi de repetate traumatisme cranio-cerebrale. Apare la alcoolicii cronici (foşti heavy-drinkers), după mulţi ani de degradare şi marginalizare socială.
Accident vascular cerebral. Sunt frecvente accidentele vasculare cerebrale la alcoolici care pot fi de natură hemoragică, embolică şi trombotică şi se datorează prezenţei hipertensiunii, dislipidemiei, bolii aterosclerotice şi/sau coagulopatiilor. Prezenţa unei coagulopatii poate să fie, de asemenea, responsabilă pentru incidenţa crescută a hematoamelor subdurale la cei ce suferă un traumatism cranio-cerebral.
Crizele epileptice simptomatice (rum fits). Crizele comiţiale legate de alcool sunt de obicei generalizate, fără aură, la scurt timp (6 - 8 ore) după întreruperea consumului de alcool şi pot anunţa instalarea sevrajului. Utilizarea cronică de alcool şi întreruperile repetate ale acestuia duc la scăderea pragului de apariţie a crizelor comiţiale. Riscul crizelor comiţiale este proporţional cu cantitatea de alcool administrată.
Tulburari cerebeloase Intoxicaţia alcoolică duce la tulburări de coordonare, modifică abilităţile motorii şi determină tulburări de echilibru.
Neuropatia periferica alcoolică. Este determinată atât de acţiunea directă asupra fibrei nervoase, cât şi de acțiunea indirectă prin nutriţie deficitară. În cazuri severe pot fi afectaţi nervii care reglează funcţiile interne ale corpului. Simptomatologia poate include: parestezii, dureri la nivelul membrelor, slăbiciune musculară, crampe musculare, intoleranţă la caldură, impotenţă, incontinenţă urinară, dificultăţi de micţiune, constipaţie, diaree, greaţă, vărsături etc.
Ambliopia alcoolică. Această afecţiune poate apare la persoanele cu uz cronic de alcool. Simptomatologia include tulburări de vedere, inclusiv scotoame şi scăderea acuităţii vizuale începând cu porţiunea centrală a campului vizual. Tulburarea este cauzată de efectul toxic al alcoolului la nivelul nervului optic, ducând la neuropatia optică. Deoarece alcoolul generează depleţia întregului corp de nutrienţi, ambliopia alcoolică este legată de deficitul de tiamină, ceea ce duce la lezarea nervului optic. Ambliopia alcoolică este reversibilă dacă se tratează cu dietă adecvată şi multivitamine, în special, tiamină (vitamina B1). Netratată, duce la leziuni ireversibile ale nervului optic şi la pierderea vederii.
Efecte asupra somnului. Alcoolul este un excitant ce duce la insomnie de adormire şi de menţinere, precum şi la oboseală, în primul rând, la nivel psihic, în timpul zilei; scade perioada REM (Rapid Eye Movement) a somnului, determinând în final deprivarea de somn. Apariţia apneei obstructive în timpul somnului poate fi cauzată sau agravată de

alcool din cauza efectului inhibitor al alcoolului asupra respiraţiei şi a relaxării tractului respirator superior.

9.4 ALTE COMPLICAȚII SOMATICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL

Efectele alcoolului asupra ficatului. Toxicitatea alcoolului asupra ficatului se datorează utilizării preferenţiale a alcoolului de către celulele hepatice ca şi "combustibil preferat". Chiar şi o cantitate mică de alcool perturbă gluconeogeneza şi duce la şuntarea metabolizării unor cantităţi de carbohidraţi în grăsimi. Deteriorarea hepatică începe cu transformarea steatozică a ficatului urmată de hepatita alcoolică, fibroza perivenulară şi, în ultima fază, de către ciroza hepatică.
Efectele alcoolului asupra stomacului. Alcoolul favorizează colonizarea stomacului cu bacilul Helicobacter Pylori, ducând la gastrită şi ulcer.
Efectele alcoolului asupra pancreasului. Alcoolul poate cauza scăderea enzimelor pancreatice, determinând apariţia pancreatitei cronice şi acute. Prin episoade recurente de pancreatită ce se manifestă prin insuficienţă exocrină şi endocrină, se poate ajunge la diabet zaharat, absorbţia deficitară şi deficienţa de vitamine liposolubile (A, D, D2, E, K, F).
Complicaţiile cardio-vasculare. 25 % dintre pacienţii cu uz cronic de alcool prezintă o formă de boala cardio-vasculară. Patogeneza este, în primul rând, pusă pe seama toxicităţii alcoolului asupra fibrei musculare striate ce duce la inflamaţia musculaturii cardiace, cardiomiopatie, aritmii şi anomalii ale ventricului stâng, sindrom toxic cardiac, hipertensiune arterială, hiperlipidemie (care este rezultatul lipogenezei accentuate prin oxidarea alcoolului).
Complicaţiile metabolice. anomalii ale reglării metabolismului carbohidraţilor prin disfuncţie hepatică şi pancreatică.
- scăderea sintezei de proteine cerebrale, determinând atrofie cerebrală
Complicaţiile hematologice: anemii (prin deficit de Fier, B12, hemoragii digestive), leucopenii, trombocitopenii, coagulopatii
Neoplasmul Persoanele cu uz cronic de alcool au un risc crescut de cancer al tractului aero-digestiv (buze, cavitate orală, limbă, faringe, laringe, esofag, stomac şi colon), cancer de sân, ficat, ducte biliare şi plamân, alcoolul având rolul unui co-carcinogen, adică potenţează efectul carcinogenic al altor factori precum tutunul.
Complicaţiile nutriţionale Alcoolul este o sursă importantă de calorii lipsite de valoare nutriţională, fiind una din cauzele majore de deficit nutriţional. Factorii ce contribuie la deficitul nutriţional sunt toxicitatea directă asupra ţesuturilor, perturbarea absorbţiei nutrienţilor şi a metabolismului lor. Lipsa tiaminei (vitamina B1) duce la sindromul Wernike - Korsakoff, boala beriberi şi polineuropatie. Deficienţa vitaminei B6 produce disfuncţii neurologice, hematologice şi dermatologice. Diminuarea cantităţii de acid folic şi vitamina B12 se manifestă prin anemie megaloblastică şi deficitele neurologice

asociate acesteia. Scăderea zincului este asociată cu piele uscată şi aspră, letargie mentală, afectarea simţului gustativ şi apetit scăzut. Nivelele de vitamine A, B2, C, D, E, K, Mg, Ca, folat, fosfat şi Fe sunt scăzute la consumatorii cronici de alcool.

9.5 TULBURĂRI PSIHIATRICE ALE CONSUMULUI DE ALCOOL

- intoxicaţie acută;
- abuzul şi dependenţa de alcool;
- sevraj etanolic +/- delirium tremens;
- depresia şi anxietatea induse de alcool;
- halucinoza alcoolică;
- encefalopatie Wernicke;
- psihoza Korsakoff;
- tulburări cognitive uşoare până la severe (demenţa alcoolică);
- tulburări de personalitate.

Tulburările de personalitate (antisocială, evitantă, borderline) sunt frecvent asociate cu consumul abuziv de etanol. Consumul îndelungat poate duce la o tulburare de personalitate organică.

Anxietatea si depresia sunt prezente la 90% din consumatorii cronici, atât în timpul consumului cât şi în perioada de servraj precoce/tardiv.

Suicidul este mult mai frecvent la persoanele dependente de alcool, prin implicarea serotoninei care mediază comportamentul agresiv-impulsiv al alcoolicilor. Unul din trei cazuri de suicid are la bază consumul de alcool.

Halucinoza se referă la păreri/impresii, a căror autenticitate încearcă să o testeze individul; este preocupat de o posibilă infidelitate a partenerului, având frecvent şi ideaţie delirantă de gelozie, are idei de persecuţie, de prejudiciu.

Demenţa alcoolică

Reprezintă degenerarea creierului din cauza alcoolului, degradarea progresivă a funcţiilor cerebrale, într-o primă fază fiind perturbată memoria de scurtă durată, ulterior, evoluţia fiind spre agravare, afectând serios calitatea vieţii pacientului.

Simptome demenţa alcoolică:

- Incapacitatea de a lua decizii;
- Irascibilitate;
- Incapacitatea de a recunoaşte oameni, locuri şi lucruri;
- Stare de agitaţie psihomotorie;
- Confuzie mentală;
- Tulburări de memorie;
- Tulburari amnestice persistente induse de alcool;
- False amintiri

Demenţele alcoolice se diferenţiază de alte demenţe prin afectarea precoce a simţului etic şi moral, prin dezinhibiţie sexuală, acte imorale, delicte şi acte medico-legale.

Sindromul Wernicke-Korsakoff. Cea mai des întâlnită formă de demenţă alcoolică este sindromul Wernicke-Korsakoff, o combinaţie alcătuită din encefalopatia Wernicke şi psihoza Korsakoff. Aceasta este cauzată de deficitul de tiamină (vitamina B1), care apare în urma consumului cronic de alcool. Encefalopatia Wernike este afecţiunea de scurtă durată care apare în prima etapă a acestui sindrom şi care reprezintă un pericol serios pentru viaţa pacientului. Encefalopatia Wernike este urmată de a doua fază a bolii – psihoza Korsakoff, cauzată de fapt de daunele produse de encefalopati.

Psihoza Korsakov (Encefalopatia carenţială alcoolică) Este o tulburare cronică ce apare la persoanele dependente de alcool, din cauza deficitului de tiamină (vit B1), vitamină implicată în metabolizarea alcoolului. Pacientul este dezorientat temporo-spatial şi asupra propriei persoane, nu este capabil sa fixeze evenimente recente, relatează evenimente care nu s-au întâmplat datorită tulburărilor de memorie şi a dificultăţilor de procesare a evenimentelor recente (confabulaţii), are polineuropatie.

Evoluție:

- spre vindecare, în condiţiile abstinenţei alcoolice şi a tratamentului cu vit B1 (100mg de 2-3 ori pe zi, timp de 3-12 luni)
- către encefalopatia Wernicke
- către demenţa alcoolică
- mai rar spre exitus.

Encefalopatia Wernicke. Este o tulburare neurologică acută datorată deficitului de Tiamina (vit B1); ea poate progresa constituindu-se în sindrom Korsakov (tulburare cronică) sau poate duce la deces. Triada clasică constă în tulburări de echilibru şi mers, tulburări ale mişcării globilor oculari (nistagmus, oftalmopareze) şi alterare a statusului mental. Simptome psihice: tulburări severe de atenţie, concentrare şi memorie, confabulaţii, perioade de apatie, somnolenţă până la torpoare, care poate alterna cu agitaţie psihomotorie şi insomnii, delir, halucinaţii, confuzie.

Demenţa alcoolică este declanşată de consumul cronic şi abuziv de alcool combinat cu nutriţia deficitară Tiamina, care face parte din complexul de vitamine B, lipseşte adesea din organismul alcoolicilor, afectând funcţiile cerebrale. Aceasta se regăseşte în alimente ca: cereale integrale, banane, linte şi cartofi.

Tratamentul în demenţa alcoolică: pentru tratarea eficientă a demenţei alcoolice, este important ca aceasta sa fie diagnosticată cât mai precoce, crescând şansele ca daunele produse să fie încă reversibile, nu permanente. În primul rând, pacientul trebuie sa renunţe la consumul de alcool, dar şi să adopte o dietă sănătoasă şi echilibrată nutriţional. Pentru tratarea alcoolismului, se poate folosi un tratament medicamentos care să susţină eforturile pacientului şi să îl ajute să scape de dependenţa de alcool; de asemenea, se recomandă vitamina B1(Tiamina) care poate stopa evoluţia demenţei, precum şi Memantina, medicament care, de regulă, se utilizează în tratamentul

demenţei Alzheimer, dar care şi-a dovedit eficienţa şi în cazul demenţei alcoolice, ajutând la recuperarea parţială a funcţiilor cerebrale şi mai ales a memorei. În cazurile în care demenţa alcoolică este depistată în faza incipientă şi tratată, iar pacientul renunţă la alcool, există şanse mari ca funcţiile creierului să fie recuperate complet. Pe de altă parte, în cazurile mai serioase, funcţiile creierului sunt pierdute definitiv, iar pacientul şi familia acestuia trebuie să accepte şi să se adapteze la noua situaţie.

10. PREVENŢIA ÎN DEMENŢĂ

Prevenirea degradării funcțiilor cognitive este o preocupare constantă a cercetătorilor. Implicarea în activități cognitive, fizice, sociale, reduce viteza declinului creierului nostru pe măsură ce îmbătrânim. La nivel mondial, există aproximativ 50 de milioane de persoane cu demență, iar acest număr se estimează că va crește la 152 de milioane până în 2050, crescând în special în țările cu venituri mici și cu venituri medii, unde trăiesc aproximativ două treimi din persoanele cu demență. Demenţa afectează indivizii, familiile lor și economia, cu costuri globale estimate la aproximativ 1 trilion de dolari anual. Numărul persoanelor în vârstă, inclusiv al celor diagnosticaţi cu demență, este în creștere, odată cu scăderea mortalității, inclusiv a mortalităţii infantile. Cu toate acestea, incidența specifică vârstei a demenței a scăzut în multe țări, probabil din cauza îmbunătățirilor în educație, nutriție, îngrijire a sănătății și a unor modificări ale stilului de viață. În general, un număr tot mai mare de dovezi susține factorii de risc potențial modificabili pentru demență, elaborați de Comisia Lancet din 2017, privind prevenirea, intervenția și îngrijirea demenței: educație deficitară, hipertensiune, tulburări de auz, fumat, obezitate, depresie, inactivitate fizică, diabet și contact social scăzut.

Actual, datorită unor argumente ştiinţifice, au mai fost adăugaţi alţi trei factori de risc pentru demență: consumul excesiv de alcool, leziuni traumatice ale creierului și poluarea aerului. A fost elaborat un model actualizat de prevenire a demenței cu 12 factori de risc. Împreună, cei 12 factori de risc modificabili reprezintă aproximativ 40% din demențele la nivel mondial, care, prin urmare, teoretic ar putea fi prevenite sau întârziate. Potențialul de prevenire este ridicat și ar putea fi mai mare în țările cu venituri mici și medii, unde apar mai multe demențe. Se consideră că nu este niciodată prea devreme și niciodată prea târziu în cursul vieții, pentru prevenirea demenței. Riscurile timpurii (sub vârsta de 45 de ani), cum ar fi o educație mai redusă, afectează rezerva cognitivă; factorii de risc ai vârstei mijlocii (45-65 de ani) și ai vieții ulterioare (mai mari de 65 de ani) influențează rezerva cognitivă și declanșarea dezvoltărilor neuropatologice.

Cultura, sărăcia şi inegalitatea sunt factorii cheie ai necesității schimbării. Persoanele care sunt cele mai private au nevoie de aceste schimbări cel mai mult și vor obține cel mai mare beneficiu. Sunt necesare iniţiative naţionale care să acorde prioritate educației tuturor copiilor, programe de sănătate publică care să promoveze reducerea consumului de alcool, renunţarea la fumat, alimentaţia corectă, controlul periodic al tensiunii arteriale sistolice (în timpul vieții medii ar trebui să vizeze 130mm Hg sau mai puțin pentru a întârzia sau preveni demența) şi al valorilor glicemice (mai ales le cei cu predis poziţie ereditară), precum şi menţinerea activităţii fizice, sociale şi cognitive la maturitate şi bătrâneţe. Exercițiile fizice susținute în timpul vieții mijlocii și, eventual, în

viața ulterioară, protejează de demență, probabil prin scăderea obezității, diabetului și a riscului cardiovascular. De asemenea, factorii de de cizie politică ar trebui să accelereze măsurile pentru îmbunătățirea calității aerului, în special în zonele cu poluare ridicată a aerului. Utilizarea aparatelor auditive pare să reducă riscul excesiv din cauza pierderii auzului.

Se pot distinge trei strategii de prevenţie:

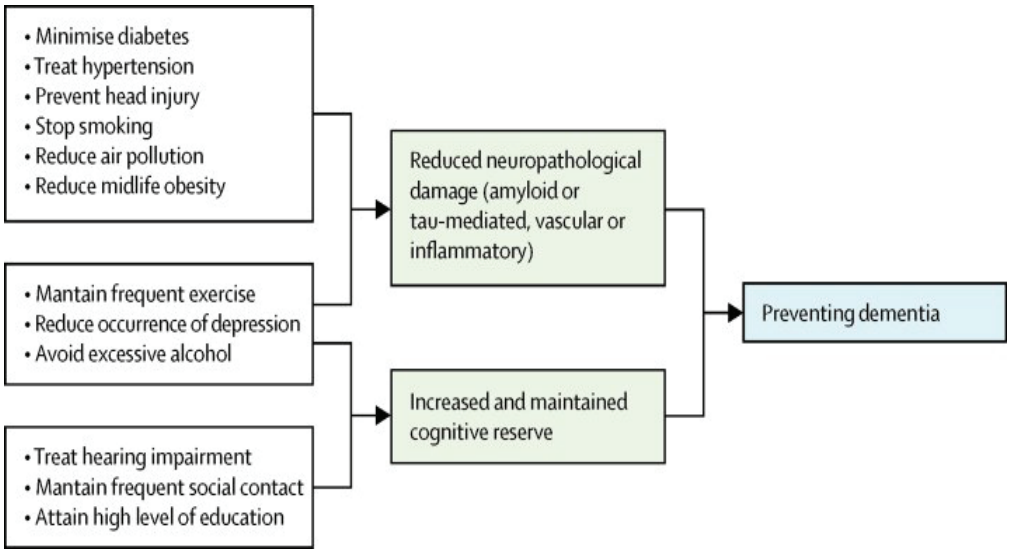
Prevenţia populaţională, prevenţia la persoanele cu risc crescut şi prevenţia secundară. Toate cele trei strategii sunt necesare şi complementare. Strategia populaţională este, în particular, esenţială pentru reducerea incidenţei globale a bolii, deoarece obiectivul acesteia este reducerea factorilor de risc la nivel populaţional, prin modificări ale stilului de viaţă şi ale mediului care afectează întreaga populaţie. Acest tip de strategie este cel mai bine realizată prin stabilirea ad hoc a unor politici şi intervenţii la nivel de comunităţi. Strategiile al căror obiectiv este reducerea riscului total la nivel individual includ strategiile de prevenţie primară la persoanele cu risc crescut şi cele de prevenţie secundară. Primele sunt adresate persoanelor sănătoase care aparţin zonei superioare din distribuţia riscului, iar cele de prevenţie secundară sunt adresate pacienţilor cu leziuni de organ sau boli instalate (AVC, TCC, HTA).

Prevenirea se referă la politici și persoane. Contribuțiile la riscul și atenuarea demenței încep devreme și continuă pe tot parcursul vieții, deci nu este niciodată prea devreme sau prea târziu. Aceste acțiuni necesită atât programe de sănătate publică, cât și intervenții personalizate care ar trebui să se adreseze mai ales grupurilor cu risc ridicat. Recomandări:

- Acțiuni specifice pentru factorii de risc pe parcursul vieții
- Scopul menținerii TA sistolică de 130 mm Hg sau mai puțin la vârsta mijlocie (de la vârsta de aproximativ 40 de ani (tratamentul antihipertensiv este singurul medicament preventiv eficient cunoscut pentru demență)
- Încurajați utilizarea aparatelor auditive pentru pierderea auzului și reduceți pierderea auzului prin protejarea urechilor de expunerea excesivă la zgomot
- Reduceți expunerea la poluarea aerului
- Preveniți rănirea capului, diversele taumatisme craniocerebrale
- Limitați consumul de alcool, deoarece consumul abuziv de alcool creşte riscul de demență
- Evitați fumatul și sprijiniți renunțarea la fumat, deoarece acest lucru reduce riscul de demență chiar și mai târziu
- Oferiți tuturor copiilor educație primară și secundară
- Reduceți obezitatea și controlaţi diabetul. Susțineți activitatea fizică atât la maturitate, cât şi la bătrâneţe
- Abordarea altor factori de risc presupuși pentru demență, cum ar fi somnul, prin intervenții asupra stilului de viață, va îmbunătăți starea generală de sănătate
- Abordarea inegalității și protejarea persoanelor cu demență

- Mulți factori de risc se grupează în jurul inegalităților, care apar în special în grupurile etnice minoritare și în populațiile vulnerabile. Abordarea acestor factori va implica nu numai promovarea sănătății, ci și acțiuni sociale pentru a îmbunătăți circumstanțele în care oamenii își duc viața
- Incidenţa demenţei este mai mare în țările cu venituri mici și medii, din cauza îmbătrânirii populației și a frecvenței mai mari a factorilor de risc potențial modificabili.

10.1 Prevenţia primară şi secundară a declinului cognitiv şi a demenţei prin intervenţie asupra factorilor de risc modificabili



Posibile mecanisme cerebrale pentru îmbunătățirea sau menținerea rezervei cognitive și reducerea riscului factorilor de risc potențial modificabili în demență

Factorii de risc din viața timpurie (educație), vârsta mijlocie (hipertensiune arterială, obezitate, pierderea auzului, traumatism craniocerebral și abuz de alcool) și viața ulterioară (fumatul, depresia, inactivitatea fizică, izolarea socială, diabetul și poluarea aerului) pot contribui la creșterea riscului de demență. Există dovezi concludente pentru toți acești factori de risc, deși unii factori ai vieții târzii, cum ar fi depresia, au posibil un impact bidirecțional și fac parte, de asemenea, din prodromul de demență.

Educația și stimularea cognitivă. Se consideră că nivelul superior de educaţie a copiilor reduce riscul de demență, datorită creşterii capacității cognitive generale, odată cu educația, înainte de a ajunge la un platou la sfârșitul adolescenței, când creierul atinge cea mai mare plasticitate; se înregistreză relativ mai puține câștiguri suplimentare cu educația după vârsta de 20 de ani. Acest lucru sugerează că stimularea cognitivă este mai importantă la începutul vieții.

Afectarea auzului. Pierderea auzului reprezintă un factor de risc major pentru declinul cognitiv şi demență, probabil, datorită stimulării cognitive reduse. Pragul OMS pentru pierderea auzului este de 25 dB. S-a constatat o agravarere a cogniției la fiecare reducere cu 10 dB a auzului, care a continuat până sub pragul clinic (sub 25 dB). Studiile au relevat faptul că deficiența de auz (măsurată prin audiometrie) este asociată cu o reducere mai mare a volumului lobului temporal, inclusiv în hipocamp și cortexul entorhinal. Se consideră că utilizarea aparatului auditiv reprezintă cel mai mare factor de protecție împotriva declinului cognitiv.

Traumatismul craniocerebral (TCC). S-a constatat că TCC sever este asociat cu patologie tau hiperfosforilată la nivelul hipocampului, crescând riscul de demență la 1 an, iar riscul a rămas crescut, deși atenuat peste 30 de ani. TCC minore şi moderate prezintă un risc de demență mai mic, comparativ cu TCC severe sau multiple. Un studiu de cohortă efectuat pe adulți în vârstă cu comoţie cerebrală, a constatat că riscul de demență s-a dublat; intersant este şi faptul că cei care au luat statine au avut un risc redus de 13% pentru demență comparativ cu cei care nu aveau statine, sugerând faptul că statinele ar putea atenua edemul cerebral cauzat de leziuni, stresul oxidativ, agregarea proteinelor amiloide și neuroinflamarea.

Hipertensiunea arterială. Hipertensiunea arterială persistentă la vârstă medie este asociată cu un risc crescut de demență târzie. Studiile au arătat că persoanele aflate la vârstă mijlocie târzie (vârsta medie de 62 de ani) cu parametri cardiovasculari ideali (nefumători, IMC 5-25 kg/m2, activitate fizică regulată, dietă sănătoasă, tensiune arterială optimă <120/<80 mm Hg, colesterolul și glicemia normală), comparativ cu persoanele cu cel puţin unul dintre aceste riscuri, au avut un risc mai mic de 10 ani pentru demența vasculară și boala Alzheimer. S-a constatat că la persoanele cu tensiune arterială sistolică persistentă de 130 mm Hg sau mai mare, de la vârsta medie 45 până la 61 de ani, riscul de demență este crescut chiar dacă nu prezintă boli cardiovasculare, față de cei fără hipertensiune. Hipertensiunea arterială mediană, definită de la vârsta de 40 de ani, a fost asociată cu volume cerebrale reduse (atrofie) și cu hiperintensitate a substanței albe, dar nu și cu depunere de amiloid. Utilizarea medicamentelor hipotensoare a relevat o reducere a riscului de aproxima tiv 10%. Studiile au arătat, deasemenea că nu există nici o diferenţă între clasele de hipotensoare în ceea ce priveşte reducerea riscului pentru demență sau declin cognitiv. S-a mai raportat că statinele administrate persoanelor în vârstă cu risc de boli vasculare, nu previn declinul cognitiv sau demența, nu reduc riscul de deces, dizabilitate fizică sau boli cardiovasculare. Boala vasculară a creierului, în patogenia căreia hipertensiunea arterială de lungă durată ocupă

un loc important, duce la modificări structurale ale microcirculației din țesutul cerebral, care determină ischemie cronică, mici atacuri vasculare care distrug substanța cerebrală, leziuni structurale ale substanței albe (sindromul Binswanger) și cicatrici, toate acestea scoțând din funcțiune căi nervoase esențiale pentru procesele de gândire, memorie și învățare. Efectele benefice ale controlului tensiunii arteriale au fost confirmate în incidența, complicațiile și mortalitatea bolilor cardiovasculare, renale și oculare, dar studiul SPRINT este primul care pune în evidență o legătură directă între hipertensiunea arterială și demență și, totodată, este primul studiu care raportează o reducere eficace a riscului de progresie în toate formele de demență prin terapia antihipertensivă. Detecţia precoce a acestor leziuni la nivelul creierului ar putea determina intervențiile terapeutice necesare pentru scăderea tensiunii arteriale la aceşti pacienţi, fie prin intermediul medicaţiei, fie prin schimbările făcute în stilul de viaţă (renunţarea la fumat, activitate fizică, dietă hiposodată, bogată în legume şi fructe). Terapia antihipertensivă, care fixează ca țintă o tensiune arterială sistolică sub 120 mmHg, reduce riscul de boală cognitivă ușoară (MCI) cu 19%. De asemenea, prin controlul strict al hipertensiunii s-a redus frecvența leziunilor din substanța albă cerebrală. Ceea ce este și mai promițător este că toate formele de demență, inclusiv cea de tip Alzheimer, au fost reduse cu 17% la bolnavii care au putut fi aduși la valori tensionale sistolice sub 120 mmHg, în comparație cu pacienții a căror tensiune sistolică a persistat la valori mai mari. În grupul de bolnavi cu risc pentru demență Alzheimer sau cu forme clinice de predemență, cei care au putut fi tratați eficace cu medicația antihipertensivă și au avut reducerea dorită a presiunii sistolice (sub 120 mm Hg), menținută constant pe o durată mai mare de trei ani, au dovedit o reducere a incidenței sau progresiei bolii de 17%, mai mare decât cea care a fost vreodată obținută prin orice medicație antiamiloid. Obiectivul principal al tratamentului pacientului hipertensiv este obţinerea reducerii maxime a riscului total de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară pe termen lung. Aceasta impune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili identificaţi, care includ fumatul, dislipidemia sau diabetul zaharat, precum şi managementul corespunzător al afecţiunilor clinice asociate şi tratamentul hipertensiunii arteriale perse. Dacă este posibil, TA trebuie redusă la valori de sub 140/90 mmHg la toţi pacienţii hipertensivi care au indicaţie de tratament medicamentos şi chiar mai mici, dacă reacţiile adverse permit acest lucru. La pacienţii diabetici, tratamentul antihipertensiv trebuie să fie mai intensiv, fiind propusă o ţintă terapeutică de <130/80 mmHg. Dacă este posibil, aceeaşi valoare ţintă este recomandată la subiecţii cu boli cardiovasculare instalate.

Inactivitatea fizică vs exerciții fizice și fitness. Studiile privind activitatea fizică sunt complexe. Modelele de activitate fizică se schimbă odată cu vârsta, generația și morbiditatea și sunt diferite în funcție de sex, clasă socială și culturi. Studiile sugerează o relație cu potențialul de reducere a riscului pentru demenţă, OMS recomandând adulților cel puțin 150 de minute de exerciții fizice pe săptămână. Pot fi exerciții planificate, ciclism sau activități uzuale. Metaanalizele studiilor observaționale

longitudinale cu durata de 1-21 de ani au arătat că exercițiile fizice sunt asociate cu un risc redus de demență şi există dovezi convingătoare pentru activitatea fizică care protejează împotriva bolii Alzheimer diagnosticate clinic. Cel puțin săptămânal, activitatea fizică moderată/intensă a fost asociată cu un risc redus de demență. Oamenii ar putea stopa exercițiile fizice din cauza demenței prodromale, astfel încât inactivitatea poate fi fie o consecință, fie o cauză sau ambele în demență și ar putea reprezenta un risc mai mare la cei cu morbiditate cardiovasculară.

Diabetul zaharat. În 2017 diabetul a fost raportat ca factor de risc pentru demență, fiind asociat cu un risc crescut pentru orice tip de demenţă, riscul crescând cu durata şi severitatea diabetului. Distingerea dintre diabetul tratat și cel netratat ca factor de risc pentru demență este dificilă în studiile observaționale. Efectul diferitelor medicamente diabetice asupra rezultatelor cognitive sau ale demenței rămâne neclar; nu a fost identificat un efect protector al metforminei pentru demență şi nu s-a evidenţiat niciun impact asupra declinului cognitiv sau demență. Diabetul general de tip 2 este un factor de risc clar pentru dezvoltarea demenței viitoare, iar controlul intensiv al diabetului nu scade neapărat riscul de demență.

Dislipidemia. Relaţia dintre nivelul crescut al colesterolului plasmatic şi boala vasculară aterosclerotică îndeplineşte toate criteriile de cauzalitate. O reducere cu 10% a colesterolului plasmatic total determină o scădere cu 25% a incidenţei bolii coronariene, iar o reducere a LDL-colesterolului de 1 mmol/l (~40mg/dl) determină reducerea cu 20% a evenimentelor coronariene. S-a constatat, de asemenea, o puternică relaţie între nivelul scăzut al HDL-colesterolului şi riscul vascular. Valorile crescute ale trigliceridelor plasmatice semnalează necesitatea căutării celorlalţi factori care se pot asocia cu aşa-numitul sindrom metabolic. În general, colesterolul total plasmatic trebuie să fie sub 5 mmol/l (190 mg/dl), iar LDL-colesterolul sub 3 mmol/l (115 mg/dl). Tratamentul cu statine se recomandă în toate BCV şi la majoritatea pacienţilor diabetici, indiferent de valorile iniţiale, dar şi pacienţilor cu boli cerebrovasculare sau cu boală arterială periferică. S-a stabilit că statinele reduc nu numai hiperlipidemia, dar şi evenimentele şi mortalitatea de cauză cardiovasculară, iar în doze maxime stopează progresia şi chiar induc regresia aterosclerozei. Din acest motiv, trebuie utilizate ca agenţi de primă intenţie.

Consumul excesiv de alcool. Băutul excesiv este corelat cu modificări ale creierului, tulburări cognitive și demență, fiind puternic asociat cu tiparele culturale și alți factori socioculturali și de sănătate. Studiile au constatat faptul că tulburările consumului de alcool (utilizare dăunătoare sau dependență, așa cum este definit în ICD), au fost asociate cu un risc crescut de demență, mai ales pentru demenţa cu debut precoce (vârsta mai mică de 65 de ani). Consumul mic până la moderat de alcool, se asociază cu un risc redus de demență comparativ cu consumul abuziv de alcool. Consumul de mai puțin de 21 de unități de alcool pe săptămână (1 unitate de alcool = 10 ml sau 8 g alcool pur) ar putea fi asociat cu un risc mai scăzut de demență, iar pentru consumatorii de mai mult de 21 de unități pe săptămână, s-a înregistrat o creştere a riscului de 17% .

Controlul greutății și obezitatea. Excesul de greutate este o preocupare actuală şi constantă, existând dovezi care susţin relaţia dintre creşterea IMC şi demenţă. Studiile efectuate la adulţi supraponderali şi obezi fără demenţă, cu vârsta medie de 50 de ani au constatat că pierderea în greutate de cel puţin 2 kg la persoanele cu IMC mai mare de 25 a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a atenției și a memoriei. Obezitatea devine o epidemie mondială, atât la copii, cât şi la adulţi. În prezent se estimează că, la nivel mondial, peste 1 miliard de persoane sunt supraponderale şi peste 300 milioane sunt obeze. Mai mult de o treime dintre copii sunt supraponderali sau obezi. Ţesutul adipos excesiv este asociat cu o creştere a producţiei de acizi graşi liberi, cu hiperinsulinism, rezistenţă la insulină, hipertensiune arterială şi dislipidemie. S-a demonstrat că, în special, ţesutul adipos central (visceral abdominal) excesiv este puternic asociat cu riscul metabolic şi cardiovascular. Indicele de masă corporală IMC a fost utilizat în mod extensiv pentru a defini grupe de greutate corporală [kg/înălţime(m)2], utilizând clasificări sugerate de Institutul Naţional de Sănătate (National Institutes of Health) şi de OMS. La adulţi, supraponderabilitatea este definită printr-un IMC crescut, variind de la 25 la 29,9 kg/m2, iar obezitatea printr-un IMC ≥30 kg/m2. Scăderea ponderală voluntară la pacienţii obezi poate reduce sau preveni mulţi factori de risc asociaţi obezităţii. Reducerea consumului caloric total şi exerciţiile fizice regulate sunt esenţiale pentru controlul greutăţii. Probabil că îmbunătăţirea metabolismului ţesutului adipos central prin exerciţii fizice survine chiar înainte de scăderea ponderală. Terapia comportamentală şi cognitiv-comportamentală sunt utile pentru scăderea ponderală, atunci când este adăugată dietei şi programelor de exerciţii fizice. Schimbările comportamentale şi-au demonstrat utilitatea şi pentru menţinerea scăderii ponderale.

Tratamentul medicamentos al excesului ponderal. Orlistat inhibă lipazele intestinale, împiedicând hidroliza şi absorbţia lipidelor. Scăderea ponderală este, în general modestă şi pot apărea tulburări gastrointestinale. Acest produs trebuie utilizat în asociere cu o dietă completă şi echilibrată. Sibutramina creşte senzaţia de saţietate după ingestia alimentară prin efectul metaboliţilor săi, care inhibă captarea noradrenalinei şi a serotoninei. Atât contraindicaţiile, cât şi reacţiile adverse sunt apreciabile. Rimonabant este un inhibitor al receptorilor endocanabinoizi, care induce o scădere ponderală modestă dar susţinută, în asociere cu o dietă caloric controlată. Poate îmbunătăţi toleranţa la glucoză, influenţează în mod benefic metabolismul lipidic.

Fumatul. Fumătorii prezintă un risc mai mare de demenţă decât nefumătorii și prezintă un risc mai mare de deces prematur înainte de vârsta la care ar fi putut dezvolta demenţă, existând o oarecare incertitudine în asocierea dintre fumat și riscul de demenţă. Încetarea fumatului, chiar și la vârste mai mari, reduce acest risc. La nivel mondial, se estimează că 35% dintre adulții care nu fumează și 40% dintre copii sunt expuși la fumatul pasiv. S-a constatat faptul că la femeile cu vârsta cuprinsă între 55 și 64 de ani, expunerea la fumatul pasiv a fost asociată cu deteriorarea memoriei, riscul crescând proporţional cu durata expunerii.

Aspecte practice: prevenţia şi managementul fumatului. Evaluarea statusului fumător-nefumător trebuie făcută cu fiecare ocazie. La toţi fumătorii trebuie încurajată oprirea fumatului. Nu există o limită de vârstă pentru beneficiile opririi fumatului. Toţi fumătorii trebuie încurajaţi în mod profesionist să renunţe definitiv la toate tipurile de tutun. Pot fi utili **cei 5 A**:

A – ASK (cercetaţi): identificaţi fumătorii în mod sistematic, cu orice ocazie

A – ASSESS (evaluaţi): Stabiliţi gradul de dependenţă a persoanei respective şi disponibilitatea de acestora de a renunţa la fumat

A – ADVISE (consiliaţi): Îndemnaţi în mod neechivoc toţi fumătorii să renunţe la fumat

A – ASSIST (ajutaţi): Cădeţi de acord asupra unei strategii de renunţare la fumat, care să includă consiliere, tratament de substituţie nicotinică şi/sau intervenţii farmacologice

A – ARRANGE (stabiliţi) un orar al vizitelor ulterioare

Renunţarea la fumat este un proces complex şi dificil, deoarece acest obicei induce o puternică dependenţă, atât farmacologică, cât şi psihologică. Renunţarea la fumat poate fi facilitată prin acordarea unei asistenţe specializate. Recomandarea fermă şi explicită a medicului de oprire completă a fumatului este factorul cel mai important pentru începerea procesului de renunţare la fumat. Evaluarea dorinţei persoanei de a încerca să renunţe la fumat, reiterarea pe scurt a riscurilor cardiovasculare şi a altor riscuri asupra stării de sănătate şi punerea de acord asupra unui plan specific cu stabilirea vizitelor ulterioare, constituie în practica clinică primele etape decisive şi esenţiale ale consilierii iniţiale. Atât intervenţiile individuale, cât şi cele de grup pot fi utile pentru oprirea fumatului. Sunt foarte utile implicarea familiei în procesul de renunţare la fumat şi determinarea altor membri fumători ai familiei să renunţe la fumat împreună cu pacientul. Gumele de mestecat şi plasturii transdermici cu nicotină au fost utilizaţi pe scală largă pentru a ajuta persoanele care opresc fumatul să depăşească momentele dificile din primele săptămâni sau luni. Medicaţia antidepresivă şi-a demonstrat eficacitatea în renunţarea pe termen lung la fumat, Bupropiona şi nortriptilina pot fi utile în acest proces. Un alt agent farmacologic nou care poate fi util este vareniclina, un agonist al receptorilor de nicotină acetilcolină. La fumătorii pe termen lung, tratamentul cu vareniclină a fost asociat cu o rată de oprire a fumatului de 23% la 1 an, comparativ cu rate de 15% şi 10,3% în grupurile tratate cu bupropionă şi, respectiv, placebo.

Depresia. Depresia este asociată cu incidenţa demenţei, având o mare varietate de mecanisme psihologice şi fiziologice. De asemenea, depresia face parte din prodromul și stadiile incipiente ale demenței, fiind posibilă o relaţie de cauzalitate inversă, prin care simptomele depresive rezultă din neuropatologia demenţei care apare cu ani înainte de debutul demenţei clinice. Se consideră că, uneori, simptomele suferinței psihologice pot prezice demența, iar la sfârșitul vieții, aceste simptome cresc riscul de demenţă. Unele studii au a luat în considerare efectul tratamentului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, cum ar fi citalopramul, cunoscut pentru reducerea formării plăcilor amiloide, constatându-se întârzierea progresiei către boala

Alzheimer diagnosticată clinic. Astfel, persoanele tratate cu antidepresive evoluează mai bine, comparativ cu cele netratate.

Contactul social. Contactul social este considerat un factor de protecție, deoarece îmbunătățește rezerva cognitivă și încucurajează comportamentele benefice, deși izolarea ar putea apărea și ca parte a prodromului de demență. Mai multe studii sugerează că un contact social mai redus crește riscul de demență. Astfel persoanele singure pe tot parcursul vieţii, necăsătorite sau văduve au un risc mai crescut pentru declin cognitiv, compa parativ cu persoanele căsătorite. Contactul social ridicat (activitate socială și rețea socială) a fost asociat cu o mai bună funcție cognitivă la bătrâneţe. Evaluarea socializării se face cu ajutorul scalei de contact social care are cinci itemi de bază: starea civilă, comunicarea cu membrii familiei, contactul cu prietenii, participarea în grupuri comunitare și angajarea în muncă plătită. S-a constatat că scorul este asociat liniar cu riscul redus de demență, cel mai mare scor pe scara de cinci puncte scade cu 46% riscul de a dezvolta demență.

Aerul poluat. Se consideră că poluarea aerului și particulele fine poluante au un impact negativ asupra sănătăţii în general, dar şi asupra creierului, accelerând procesele neurodegenerative prin boli cerebrovasculare și cardiovasculare, depunerea Aβ și procesarea proteinelor precursoare ale amiloidului. Concentrația ridicată de dioxid de azot (NO2), monoxidul de carbon şi particulele poluante fine sunt asociate cu incidență crescută a demenței.

Somnul. Mecanismele prin care somnul poate determina demența nu sunt foarte clare, dar tulburările de somn au fost corelate cu depunerea β-amiloidă (Aβ), reducerea activării căilor de eliminare glimfatică, un grad mic de inflamație, ceşterea proteinei Tau și boli cardiovasculare. Tulburările de somn se referă la o durată scurtă sau lungă de somn, o calitate slabă a somnului, o anomalie a ritmului circadian, insomnie și apnee obstructivă de somn. Toate aceste tulburări au fost asociate cu un risc mai mare de demență de toate tipurile, inclusiv pentru boala Alzheimer diagnosticată clinic, comparativ cu nicio tulburare a somnului. A fost raportată o asociere între durata somnului și riscul de afectare cognitivă ușoară sau demență, cu riscuri mai mari de demență cu mai puțin de 5 ore comparativ cu mai mult de 5 ore și mai puțin de 7 ore și mai mult de 10 ore de somn, și riscurile pentru demență. Mecanismele postulate ale somnului redus care duc la acumularea patologiei de tip Alzheimer sunt incompatibile cu dovezile că atât un somn mai mare, cât și un somn mai mic sunt asociate cu un risc crescut de demență. Tulburările de somn cu debut târziu, cu câțiva ani înainte de demența clinică, ar putea face parte din istoricul natural al sindromului de demență şi poate fi un factor de risc sau să reflecte alte tulburări (tulburări de dispoziție sau boli cardiovasculare). S-a constatat că utilizarea hipnoticelor se asociază cu un risc mai mare de demență, indiferent de durata somnului.

Dieta. Studiile observaționale s-au concentrat asupra rolului unor micronutrienți în sănătatea creierului şi demență (folat, vitamine B, Vitamina C, D, E, seleniu) ca factori potențiali de protecție. S-a constatat că dieta mediteraneană (aport ridicat de legume,

leguminoase, fructe, nuci, cereale şi ulei de măsline, aport scăzut de lipide saturate şi carne) ar putea influența riscul de demență prin protejarea împotriva riscului excesiv de factori de risc cardiovascular. Studiile sugerează că dieta mediteraneană sau scandinavă ar putea avea valoare în prevenirea declinului cognitiv la persoanele cu cogniţie intactă, în special ca o componentă a unui stil de viață sănătos. O dietă sănătoasă presupune:

- Varietate largă de alimente;
- Ajustarea aportului caloric pentru a preveni excesul ponderal. Încurajarea consumului de fructe, legume, cereale şi pâine integrală, peşte (în special peşte gras), carne slabă, produse lactate degresate;
- Înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi mono şi polinesaturate (vegetale şi marine);
- Reducerea aportului de sare la subiecţii hipertensivi.

Asigurarea stării de bine este scopul unei bune şi corecte îngrijiri a demenței. Persoanele cu demență au probleme și simptome complexe în multe domenii. Intervențiile ar trebui să fie individualizate și să ia în considerare persoana în ansamblu, dar şi pe îngrijitorul pacientului cu demenţă. S-au dovedit eficiente intervențiile psihosociale adaptate nevoilor pacientului, pentru gestionarea simptomelor neuropsihiatrice.

10.2 Strategii recomandate pentru reducerea riscului de demență

Riscurile sunt deosebit de mari în populațiile mai defavorizate din punct de vedere social şi economic, inclusiv în grupurile etnice negre şi minoritare.

La nivelul întregii populații

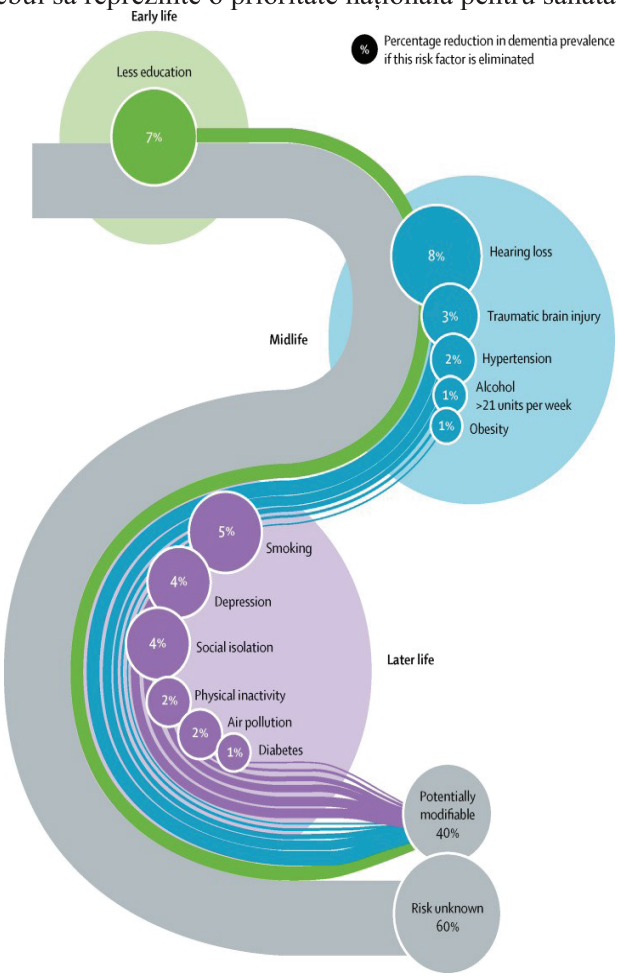
- Prioritizarea educației tuturor copiilor;
- Implementarea politicilor sociale de sănătate publică care reduc riscul de hipertensiune arterială la nivelul întregii populații;
- Elaborarea de politici care încurajează activitatea socială, cognitivă și fizică pe parcursul vieții;
- Verificarea riscurilor pentru pierderea auzului pe tot parcursul vieții, pentru a reduce riscul expunerii la acest factor de risc;
- Reducerea riscului de traume cerebrale grave, inclusiv ocupaționale și de transport;
- Politici naționale și internaționale de reducere a expunerii populației la poluarea aerului;
- Continuarea consolidării eforturilor naționale și internaționale pentru reducerea expunerii la fumat.

La nivel individual

- Tratarea hipertensiunii arteriale cu vizarea unei TA sistolice <130 mm Hg la vârsta mijlocie;

- Folosirea aparatelor auditive pentru pierderea auzului; oamenii trebuie încurajaţi să poarte aparate auditive, deoarece mulți le consideră inacceptabile, prea greu de utilizat sau ineficiente;
- Evitarea unui consum mare de alcool (21, sau mai mult de alcool pe săptămână)
- Prevenirea traumei capului în cazul în care o persoană prezintă un risc ridicat;
- Oprirea fumatului este benefică indiferent de vârstă;
- Reducerea obezităţii şi controlul diabetului prin dietă şi activitate fizică
- Menţinerea activităţii fizice până la sfârşitul vieţii.

Prin aplicarea acestor strategii şi respectarea regulilor recomandate, se reduce riscul de demenţă cu aproximativ 40%. De aceea, se consideră că evitarea sau întârzierea declinului cognitiv şi a demenței prin intervenţia asupra factorilor de risc potențial modificabili, ar trebui să reprezinte o prioritate națională pentru sănătate publică.



Cercetările arată că sunt multe modalități prin care ne putem antrena funcțiile creierului. La orice vârstă putem începe să exersăm pentru că nu există o limită de vârstă până la care putem învăța ceva nou. Totul este să transformăm aceste exerciții în obiceiuri ale vieții de zi cu zi!

Sfaturi şi metode simple pentru îmbunătăţirea memoriei:

● **Strânge pumnul drept**

Specialiştii susţin că dacă strângi mâna dreaptă sub formă de pumn în timp ce înveţi, acest obicei poate ajuta memoria. Ruth Propper de la Montclair State University a realizat un studiu şi a analizat modul în care mişcările corpului influenţează funcţionarea creierului. În urma cercetării s-a constatat că cea mai bună combinaţie pentru îmbunătăţirea memoriei a fost atunci când participanţii au încleştat mâna dreaptă înainte de memorare şi apoi au format pumnul stâng pentru a-şi aduce aminte mai bine cuvintele învăţate.

● **Dormi -** unul dintre beneficiile aduse de somn este acela că îmbunătăţeşte memoria, întăreşte amintirile, le restructurează şi reorganizează.

●**Fă o plimbare, fă exerciţii fizice**

Studiile au indicat că este de ajuns să mergem pe jos doar 10 kilometri pe săptămână pentru a ne menţine buna funcţionare a memoriei. O activitate fizică moderată ajută la ameliorarea imediată a memoriei, nu doar la cei vârstnici, ci şi la persoanele tinere, deoarece contribuie la o mai bună conexiune între ariile cerebrale care exercită această funcţie, 10 minute de "efort uşor" putând determina "beneficii cognitive considerabile". S-a demonstrat că perioade scurte de exerciţii moderate duc la creşterea conexiunii "între girusul dentat din hipocamp şi ariile corticale legate de procesarea detaliată a memoriei".

În generel, se recomandă mișcare cel puțin 30 min/zi. Dar de ce este util și creierului?

- sportul are ca efect producerea unei cantități crescute de endorfine în corpul nostru; endorfinele sunt neurotransmiţători care ajută la diminuarea durerii și a stresului
- exercițiile fizice regulate sunt însoțite și de creșterea serotoninei –alt mesager chimic care contribuie la stare generală de bine
- în timpul efortului fizic, aportul de sânge și oxigen către creier crește, cu consecințe benefice și asupra memoriei

● **Ignoră stereotipurile** – un studiu realizat în 2003 sublinia faptul că atunci când oamenilor în vârstă li se aminteşte despre aceste stereotipuri legate de înaintarea în vârstă şi pierderea naturală a memoriei, aceştia chiar începeau să aibă rezultate mai slabe la testele de memorie.

● **Citeşte** (cărţi, reviste, postări de pe reţelele de socializare). S-a constatat că postările de pe Facebook sunt mai uşor de memorat decât propoziţii din cărţi, acest lucru datorându-se, probabil, faptului că postările de pe Facebook sunt scrise într-un limbaj spontan, simplu şi natural, mai uşor de asimilat.

- **Lasă-te de fumat, renunţă la alcool**

Deşi beneficiile fizice ale renunţării la fumat sub deja destul de cunoscute, nu trebuie să trecem cu vederea faptul că există şi beneficii aduse memoriei; fumatul afectează memoria, dar renunţarea la acest obicei dăunător poate restabili funcţiile cognitive normale.

- **Foloseşte produse naturiste benefice**

S-a demonstrat că mirosul de ulei esenţial de rozmarin poate îmbunătăţi memoria pe termen lung. Consumaţi produse naturiste cu efect benefic asupra memoriei: turmeric, Ginkgo biloba, Ginseng, Roiniţa, Schinfuf.

- **Slăbeşte**

Excesul ponderal este deseori asociat cu apariţia problemelor de memorie, iar slăbitul poate ajuta la refacerea funcţiilor cognitive.
S-a constatat că performanţele obţinute de participanţi la testele de memorie, s-au îmbunătăţit după scăderea în greutate.

- **Închide computerul şi bucură-te de linişte**

Chiar şi atunci când suntem inactivi, creierul continuă să realizeze funcţii importante legate de memorie, această pauză ajutând la consolidarea amintirilor.

- **Socializează cât mai mult**

Interacţiunile sociale ajută la combaterea bolilor mentale. Studiile au descoperit că socializarea are efecte la fel de puternice ca şi exerciţiile mentale în ceea ce priveşte stimularea creierului şi consolidarea memoriei. Mai mult, lipsa de socializare poate duce la depresie şi alte tulburări de sănătate mintală. O conversaţie oferă şansa de a face exerciţii de gândire, de memorie, de evocare, activează logica, gândirea critică, conexiunile emoţionale şi consolidarea cunoştinţelor.

- **Construieşte un puzzle**

Rezolvarea unui puzzle aduce cel puțin 3 avantaje observate de cercetători:

- antrenează funcțiile creierului: percepția vizuală, rotația mentală, flexibilitatea cognitivă
- ajută la un mai bun control al stresului și emoțiilor menținând atenția focusată într-o direcție
- îmbunătățește memoria de lucru: capacitatea noastră de a reține date pentru perioade scurte și care ne dictează mare parte din acțiuni.

● **Învață ceva nou**

S-a constatat că dobândirea unei abilități noi îmbunătățește activitatea creierului (croitorie, fotografie digitală, un program nou de computer, cum se repară un obiect)

● **Învață pe altcineva ceea ce știi**

Explicarea cuiva presupune exersarea propriei capacităţi de a raționa, de a evoca amintirile

● **Lărgește-ți vocabularul**

Îmbunătățirea vocabularului limbii materne este o altă variantă de a-ți exersa memoria, o metodă de a te menține în formă din punct de vedere cognitiv

● **Ascultă muzică**

Este deja cunoscut ”efectul Mozart” care rezumă efectele benefice ale muzicii asupra funcțiilor creierului, asupra capacității noastre de a argumenta logic.

● **Învață un nou dans**

Învățarea și reproducerea pașilor unui dans nou accelerează capacitatea de a procesa informațiile și memoria, iar socializarea pe care o implică practicarea unui dans, are, de asemenea, efecte benefice.

● **Folosește-ți toate simțurile**

În orice moment creierul nostru primește informații pe care le percepem cu cele 5 simțuri: văz, auz, miros, gust și atingere; și pentru memorare implicarea este multisenzorială. Cercetătorii susțin că memoria de lucru este multisenzorială, fiind un sistem prin care creierul codifică și reține informații de la toate simțurile noastre

● **Meditația sau rugăciunea zilnică**

Practicarea meditației/rugăciunii zilnice reduce stresul și anxietatea, dar crește și abilitatea creierului de a procesa informații; exersarea atenției, focusării simțurilor și gândirii într-o anumită direcție, activează toate regiunile creierului: corticale, subcorticale și chiar substanța albă și regiunile mai vechi fi logenetic. Meditația este un proces mental activ care poate determina chiar modificări structurale ale creierului; ele au fost puse în evidență cu ajutorul tehnologiei moderne (RMN) la persoane care au practicat meditația timp îndelungat.

BIBLIOGRAFIE

1.What is normal in normal aging? Effects of Aging, Amyloid and Alzheimer`s Disease on the Cerebral Cortex and the Hippocampus. Prog Neuro- biol. 2014 jun. Anders M. Fjell, 2014
2. Normal Cognitive Aging, Harada, Clin Geriatr Med, Nov. 2013
3. www.hindawi.com Neural Plasticity in the Entorinal Cortex
4.Generalizing age effects on brain structure and cognition. Hum Brain Mapp, 2019 jun
5. https//www.neuroage.ro
6. American Psychiatric Association DSM-5 Development. [March 25, 2012]. Available at www.dsm5.org DSM-5
7. Ghidul European de prevenţie a bolilor cardiovasculare 2007
8. Type 2 diabetes and cognitive impairment. Diabet Med 2003
9. Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia (Alzheimer Res Ther. 2017). Yen-Chun Fan et al
10. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006, J. Biessels et al
11. Epidemiology of Diabetes and Risk of Dementia, Ohara T. Brain Nerve. 2016
12. Type 2 Diabetes Mellitus Increases the Risk of Late-Onset Alzheimer`s Disease: Ultrastructural Remode-ling of the Neurovascular Unit and Dia- betic Gliopathy. Brain Sci. 2019. Melvin R. Hayden
13. Ghidurile Federaţiei Europene a Societăţilor de Neurologie pentru Diagnosticul şi tratamentul bolilor neurologice- Ghid de diagnostic şi tratament în Demenţe.Coordonator ştiinţific al ediţiei în limba română: Prof.Dr. Ovidiu Băjenaru. Editura Medicală Amaltea, 2013
14. Knopman DS, Petersen RC Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective Mayo Clin Proc. 2014
15. Sudo FK, Alves GS, Alves CE, et al. Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and mild cognitive impairment. Arq Neu- ropsiquiatr. 2010
16. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, et al. Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. J Am Geriatr Soc. 2006
17. Costatino Iadecola The pathology of vascular dementia. Neuron. 2013 Nov 20; 80(4):10.1016 / j.neuron. 2013
18. Philip B. Gorelick, Angelo Scuteri, Sandra E. Black; Vascular Contribution to Cognitive Impairment and Dementia; Stroke. 2011 sep
19. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of “vascular dementia”: a critical update. J Neurol Sci. 2008.
20. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2009.

21. 52. University of Florida . ClinicalTrials.gov National Library of Medicine (US); Bethesda, MD: 2010. The LIFE Study: Lifestyle Interventions and Independence for Elders.http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01072500 term=Lifestyle+Interventions+and+Independence+for+Elders+Study&rank=1. NLM identifier: NCT01072500.
22. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2009
23. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Bianchin M, Dalmonte E. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. Neurology. 2008
24. Association of Midlife to Late-life Blood Pressure Patterns with Incident Dementia. Jama, 2019, Keenan Walker et al
25. Dementia prevention, intervention and care: 2020 report of the Lancet Comission. Lancet 2020, Gill Livingston et al
26. Impact of Hypertension on Cognitive Function, Hypertension. 2016. Constantino Iadecola
27. Age of Onset of Hypertension and Risk of Dementia in the Oldest-Old. Alzheimers Dementia. 2017. Maria Corrada et al
28.Defining the relationship between hypertension, cognitive decline and dementia: a review. Curr. Hypertens Rep. 2017. Keenan Walker et al
29. Statins Reduces the Risk of Dementia in Patients with Late-Onset Depression. PloS One 2015, Ya-Hsu Yang
30. LDL-Lipids from patients with hypercholesterolemia and Alzheimer`s disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention. Clin Sci (Lond). 2016. H. Ki. Dias et al
31. Genetics in Alzheimer`s disease, E Moruzzi, 2014
32. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer`s disease
33. Alzheimer`s disease: risk factors and potentially protective measures. J. Biomed Sci , 2019, Silva et al
34. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological simptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease. Medicine Baltimore 2019. Guoyu Zhou et al
35. The sleep-wake cycle and Alzheimer` disease. Neurodegener Dis Manag. 2015. Miranda Lim et al
36. Aging with Alcohol-Related Brain Damage: Critical Brain Circuits Associated with Cognitive Dysfunction. Int Rev Neurobiol. 2019. P. Toledo Nunes et al
37. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses and Circuits. Neuron. 2017. K. P. Abrahao
38. Ghid clinic de evaluare şi intervenţie în cazul bolii Alzheimer. Florin Alin Sava. 2019
39. Baza de date a Spitalului judeţean de Urgenţă Reşiţa. Compartimentul de Statistică şi Informatică

40. 1. Moore A., Patterson C., Lee L. et al. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia Recommendations for family physicians. Canadian Family Physician – Le Medicine de famille canadien. 2014; (60): 433-38. (accesat pe http://www.cfp.ca/content/60/5/433. full.pdf+html - martie 2017).

41. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. Neurology. 2010; 75(10): 889–897. (accesat pe https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pmc/articles/PMC2938972/- martie 2017).

42. Langa K.M., Levine D.A. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. JAMA. 2014; 312(23): 2551-2561. (accesat pe https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/ PMC4269302/ - martie 2017).

43. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 270–279. (accesat pe https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC3312027/pdf/ nihms363316.pdf - martie 2017).

44. Barnes D.E., Beiser A.S., Lee A. et al. Development and validation of a brief dementia screening indicator for primary care. Alzheimers Dement. 2014; 10(6): 656-665.e1. (accesat pe https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 4119094/ - martie 2017).

Cooperare dincolo de frontiere.
Programul Interreg-IPA de Cooperare Transfrontalieră Romania Serbia este finanțat de Uniunea Europeană prin Instrumentul de Asistenţă pentru Preaderare (IPA II) şi cofinanţat de statele partenere în program

Titlul proiectului: Îmbătrânire sănătoasă și demența ~ o viață mai bună
Editorul materialului: Spitalul Judeţean de Urgenţă Reşiţa
Data publicării: Iunie 2021

Pentru eventuale sesizări, contactaţi: romania-serbia@mdrap.ro

www.romania-serbia.net

Violeta Moroșoi Tatjana Voskresenski

MODIFIED RISK FACTORS AND DEMENTIA PREVENTION

Violeta Moroșoi - author

Tatiana Voskresensky - coauthor

Liana-Oana Filimon - English translator

Liubița Raichici - Serbian translator

FOREWORD

Europe faces the enormous challenge of providing an optimal quality of life for citizens of all ages. Category elderly is special, and is treated specially by the European Institutions. It is a challenge for the member countries to address the issues of the elderly in an effective way. In the challenges of the various illnesses that older people face, mental illness is a key one of the challenges. Dementia is one of the most common mental illnesses, that is not yet curable. In the EU as a whole, the life expectancy is expected to increase in the coming years, until 2080 from 65, as it was in 2015, by six years and one month for men and by six years and six months for women. As a consequence of the increase in life expectancy and the aging of the population, the predictions of prevalence and incidence indicate that the number of people with dementia will increase in the coming years.

The international research collaboration and the flow of knowledge across national borders are essential, given that the viable solutions must be found to these global challenges. In the border region, the lifestyle of the inhabitants is similar, as is the socio-economic situation, so the medical problems are similar. For this reason, there is a need for cooperation in finding solutions to common problems.

Starting from a concrete situation, the increase of life expectancy and the increase of the aged population will implicitly lead to the increase of the number of the population with a degenerative diseases such as dementia. Unfortunately, there is currently no cure for dementia. Therefore, the primary prevention is very important. Many factors have been associated with dementia and anything that can help prevent dementia is important.

Several recent studies have projected that up to 30% of dementia cases can be prevented by targeting modifiable risk factors.

The population-based studies show that, although the total number of dementia cases is increasing, age-specific incidence rates are declining in parallel with population reductions in risk factors such as low education, smoking, cardiovascular disease, etc.

The purpose of this paper is multiple: to raise awareness that, the risk factors can reduce the onset or slowing of dementia development, introduce a wider audience, education, lifestyle change (physical and social activity, reduce vascular risk, diet, quitting smoking or alcohol consumption) are decisive in reducing the risk of dementia. The paper addresses both specialized staff and the general public, who can understand

the risks, but also how to approach the treatment of a person with dementia, how to change the life of such a person, but also a family that has a member affected by this disease.

By publishing this paper, the European Union contributes directly to improving the lives of people in the cross-border area, in this case in Caras Severin and Voijevodina counties.

This publication is funded by the European Union under the INTERREG IPA Cross-Border Cooperation Program Romania - Republic of Serbia through the project "HEALTHY AGING AND DEMENTIA - A BETTER LIFE" code RORS 241.

The partners in this project:

- "Dr Slavoljub Bakalovic" Mental Illness Hospital Vrsac, Serbia - project leader
- Resita County Emergency Hospital.

The overall objective of the project is "Improving the quality of life for patients with dementia in the cross-border area".

The specific objectives are: to increase the capacity of the Vrsac hospital, to identify the major risk factors for dementia in the border region and to reduce the risk of stigmatization and social exclusion of patients with dementia.

The project implementation team

INTRODUCTION

1.1 GENERAL DATA: COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA - THEIR IMPACT ON LIFE AND SOCIETY

THE IMPORTANCE AND CURRENTNESS OF THE TOPIC

Dementia, with its various subtypes, is a broad category of chronically evolving brain diseases, characterized by progressive and irreversible global cognitive regression, affecting daily functionality, often leading to permanent disability and even premature death; usually associated with a wide range of neuropsychic symptoms - emotional and personality disorders, as well as psychiatric symptoms (depression, psychotic disorders, behavioral disorders). The cognitive function includes five sectors / domains: learning and memory, language, visual-spatial perception, executive and psychomotor, all of which are affected to varying degrees in minor cognitive decline (MCI-mild cognitive impairment) and dementia.

It is a problem of great social, medical, ethical, economic-financial and even cultural importance as it is one of the biggest causes of disability in the elderly population and is often associated with significant mental, psychiatric and social disabilities.

SOCIAL IMPACT OF DEMENTIA: Dementia has become a major public health problem globally, in many countries the treatment and care of patients with dementia is considered a national priority, investing in research, health education, care and social services. The social cost of dementia is very high, being borne by both the family and society. The magnitude of the social impact of dementia also derives from the huge number of people affected globally (according to the WHO, in 2012 there were approximately 35.6 million people with dementia, and in 2015 their number reached 47.5 million, anticipating is that their number will triple in 2050). There are 7.7 million new cases of dementia each year, placing a huge burden on the family, primary caregivers, social workers and the financial costs to society. It was also found that about 3% of the population aged 65-74, 19% of the age group 75-84 and almost 50% of those over 85, have dementia. The prevalence of dementia varies between 5-10% in people over 65, the prevalence of Alzheimer's disease doubles every 4.3 years, and the prevalence of vascular dementia doubles every 5.3 years. In 2013, there were 1.7 million deaths due to dementia, compared to 0.8 million deaths in 1990. Dementia remains an overwhelming and costly disease.

THE ECONOMIC-FINANCIAL IMPACT OF DEMENTIA: The economic costs of treating, maintaining and caring for these goodies are huge, which is why they are an overwhelming burden on human society. It is estimated that about $ 604 trillion / year is spent in the US, surpassing the cost of cancer and heart disease (Hurd et al. 2013) and about $ 55 trillion / year in Europe.

THE MEDICAL IMPACT OF DEMENTIA: despite the progress made in recent years in the field of etiopathogenesis of dementia of various types, in reality only the improvement and development of the classification of dementia has been achieved, without much practical value, as no drugs have been discovered to prevent or cure dementia. ; there is no specific treatment for dementia - ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS (Donepezil) are used in mild and moderate forms, but the therapeutic benefit is minor and side effects such as bradycardia or syncope may occur; NMDA-MEMANTINE-RECEPTOR BLOCKERS may be useful and beneficial, but the evidence is less conclusive than for acetylcholinesterase inhibitors; the two therapeutic categories can be combined, but the efficacy is very low. For symptomatic treatment - behavioral disorders, antipsychotics can be used, but they do not affect the underlying process of the disease, and can even have severe side effects - stroke or even death. Other measures that can improve the quality of life of these patients are cognitive and behavioral interventions, palliative therapy.

ETHICAL AND CULTURAL IMPACT OF DEMENTIA: Dementia patients are socially stigmatized and often addicted, many of whom can survive as long as there is support from society, in some countries there are even national strategies for managing these patients.

1.2 MOTIVATION OF THE TOPIC:

Given the increased frequency of dementia among the population (46 million people affected in 2015), the disabling nature of this condition - up to total functional dependence, high risk of death, huge social costs and lack of treatment specifically addressed to the underlying pathological process and given that these drugs unanimously accepted for the treatment of dementia not only bring a minor benefit, but they are also marketed at exorbitant prices, and in Romania special approvals are required from the Insurance House to prescribe them, we meet these problems with a possible strategy, effective and less expensive, namely: prevention of dementia and cognitive decline by intervening on their modifiable risk factors **"Praevenire melius est quam curare".**

The World Health Organization (WHO) recommends that member countries develop comprehensive multi-sectorial public policies to improve patients' quality of life, increase their equitable access to services and reduce the stigma and social isolation faced by patients and their carers. The WHO has also initiated the process of preparing

recommendations to reduce the risk of cognitive decline and dementia. Studies have shown that there is a link between the risk of cognitive decline and dementia and lifestyle risk factors such as lack of physical activity, smoking, unhealthy diets and alcohol abuse. Several medical conditions are associated with an increased risk of dementia, including high blood pressure, diabetes, hypercholesterolemia, obesity and depression. Other risk factors that can potentially change are social isolation and cognitive inactivity.

Of great interest is the evaluation of risk factors and protective factors, in order to promote brain and cognitive health until old age; the existence of risk and protective factors, it largely applies to interindividual variations in cognitive performance and brain structural changes among the adult population.

Also, the existence of all these potentially modifiable factors means that the prevention of dementia is possible through public health approaches, including the implementation of key interventions that delay the onset or evolution of cognitive decline or dementia. Thus, reducing the risk of dementia has become one of the 7 strategic areas of intervention in the global action plan 2017-2025 on the public health response to dementia.

2. THE NATURAL AGING OF THE BRAIN – SENESCENCE

Age-related structural changes in the brain, such as decreased hippocampal volume, frontal lobe and temporal lobe, are a common aspect of natural aging that contributes to some changes in neurocognitive processes.

Major aspects of human cognitive function are influenced by a variety of factors, including genetic inheritance, lifestyle, diet, disease, trauma, medication, and normal and pathological aging. It has been found that a marked decline in age-related neurocognitive function occurs in healthy individuals from the age of 20 and continues throughout adulthood.

This decline occurs in all individuals, encompassing a wide range of major aspects of cognitive function: memory, coherent and fluid thinking, information processing speed, attention, non-declarative memory, language, visuospatial skills, rational skills, executive function. Cognitive changes as a normal aging process have been well documented in the scientific literature. Some cognitive skills, such as vocabulary, are resistant to the passage of time and may even improve with age. Other skills, such as conceptual reasoning, memory, and processing speed, gradually decrease over time. There is significant heterogeneity among adults as they age, in the rate of decline in skills, such as perceptual reasoning and information processing speed, this differentiation being dictated by multiple individual factors influencing cognitive endowment (genetic and acquired).

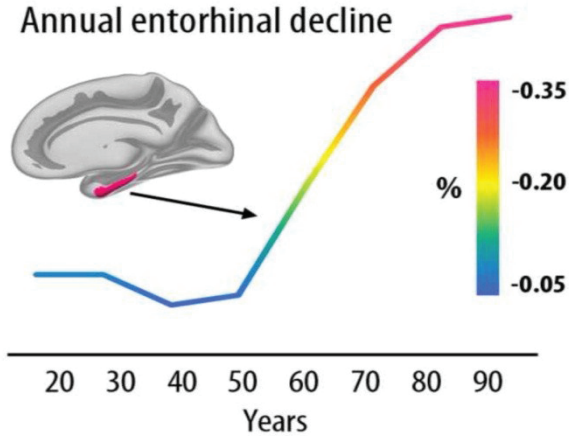
2.1 STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE BRAIN WITH AGING

As we age, the brain undergoes changes in structure and function; the reduction in brain volume is well documented, with an annual decrease of 0.2-0.5% (Hedman et al. 2012); thus, after 60 years, there is a decrease in volume by 7-9%, reduction of its weight by 100-150 g, enlargement of the cortical grooves and cerebral ventricles. These changes are signs of cortical atrophy (= atrophy of neurons with loss of connections between them).

Adults normally lose 100,000 neurons a day, with lifetime neuronal loss of only 10%; it is considered that it is not the loss of neurons that is responsible for memory disorders, but their atrophy and the loss of connections between them.

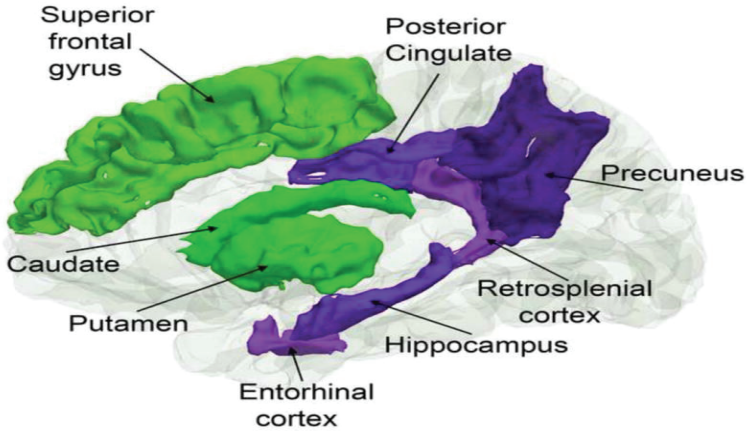
Traditionally, the Frontal Lobe is considered the most vulnerable to normal changes in aging, inspiring the Frontal theory of cognitive degradation. Currently, it is considered that the reduction of Temporal areas in healthy elderly people is comparable in magnitude with Frontal changes, registering an annual atrophy rate of 0.79% - 2% for the hippocampus and 0.3% - 2.4% for entorinal cortex - Aria 28 Brodman (Fjell et al.2009). The entorinal cortex is a relay between the hippocampus and the associative

areas, has connections with the prefrontal area (activating the prefrontal ventrolateral region) and ensures the performance of episodic memory.



In some cases, these changes may not cause clinically obvious symptoms due to the brain's significant compensatory capacity, which masks certain changes and delays the onset of decline. The brain has a great capacity for plasticity, repairing damage and cortical remodeling. It was found that the process of formation of new neurons persists in the 8th decade of life; neurogenesis in the adult brain is limited to the dentate gyrus of the hippocampus and the olfactory bulb.

It is believed that while normal aging affects the Fronto-Striatal system, important for cognitive control and executive function, Alzheimer's Dementia has additional effects on the Tempo-ro-Parietal circuits, essential for episodic memory (A. Fjell, 2014).



Fronto-striatal vs. temporo-parietal networks

BIOCHEMICAL AND METABOLIC CHANGES:

- significant loss of receptors to which neurotransmitters bind
- reducing the activity of the cholinergic system (acetylcholine)
- decrease in the synthesis of dopamine and norepinephrine, decrease in hormones released by the pituitary gland (cortisol and sex hormones)
- reduction of noradrenaline compared to serotonin, which remains at a constant level, leads to noradrenergic depression and sleep disorders

The volume of gray matter decreases

The volume of gray matter begins to decrease after the age of 20. Atrophy is the most advanced in the prefrontal cortex, and age-related changes in the temporal lobes are more moderate and involve a decrease in hippocampal volume.

Neural size and synaptic density - Despite the many theories that explain neuronal loss, the decrease in gray matter volume in older adults is best explained not by the death of neurons, but by their size and the number of connections between them. Neurons undergo morphological changes, a decrease in the complexity of dendritic arborization, the length of dendrites and a decrease in dendritic extensions, the major sites for excitatory synapses. These morphological changes directly contribute to the reduction of synaptic density. The most important properties of the brain are the perception of information, its processing, storage and retrieval from memory, the prefrontal cortex being responsible for all these processes.

Problems related to the activity of the prefrontal cortex can be easily recognized but these signs are not specific, they can be caused by other diseases: attention problems, misinterpretations, inability to plan and implement the plan, disorganization.

The hippocampus is the brain structure that allows the learning and storage of information, having an important role in passing information from short-term memory to long-term memory, as well as in space navigation. Damage to the hippocampus leads to initial symptoms of memory loss and disorientation.

White matter

The volume of white matter decreases much more than the volume of gray matter with age (precentral gyrus, right gyrus, corpus callosum, parahippocampal gyrus). In addition to changes in the structure of white matter, a functional decline of the white matter has been observed in vivo by altering its integrity with age (Madden et al).

The integrity of the central nervous system is reflected in the performance of cognitive functions - each function referring to a different region of the brain. Impaired cognitive function occurs with age, but can be found in correlation with various diseases and situations (depression, delirium, traumatic brain injury, infection or substance abuse - alcohol, cocaine).

2.2 THE SPECIFIC AREAS OF COGNITION and examples of cognitive processes underlying these mechanisms

Social cognitions **Response to emotion-induced stimuli**	**Identifying emotions** **Recognition of emotions in facial expressions**	**Emotional bias** **Biases in the processing of information regarding positive / negative stimuli**
Executive functions **Higher level thinking / complex reasoning and decision making**	**Mental flexibility** **Ability to adapt to behavioral and ideational level** **Working memory** **Strategy**	**Planning** **Problem solving** **Response inhibition** **Ability to eliminate wrong / inappropriate answers**
Memory **Long or short term information storage**	**Episodic memory** **The ability to associate an event with a specific place and time** **Sensory memory** **Recognition of images, objects and visuospatial information**	**Working memory** **Short-term storage and handling of information**
Attention **Ability to focus on one piece of information and ignore others (selective focus)**	**Sustained attention** **Ability to concentrate continuously**	
Psychomotor speed **Ability to detect and respond to the presence of a stimulus**	**Reaction time** **Reaction time to several stimuli, level of alertness**	

Cognitive assessment is the objective measurement of distinct cognitive abilities, such as working memory, inhibition, cognitive flexibility, psychomotor speed, and sustained attention. Knowledge can be measured using a variety of methods, with different levels of objectivity and sensitivity.

Numerous age-related changes in cognitive skills are relevant to daily activities and have substantial social importance. For example, decreased cognitive abilities

increase the risk of older adults making mistakes in financial decisions and suffering financial fraud and abuse. Age-related changes in knowledge can affect the driving performance of vehicles, which have implications for public safety and health. Current research indicates that age-related changes in cognitive processes affect performance on technology-based tasks, such as searching the Internet for health information. Given the ubiquitous use of computers and the Internet for many routine interactions in business, public services, and social events, the natural, cognitive decline caused by aging has substantial implications for adults' ability to participate in many areas of life.

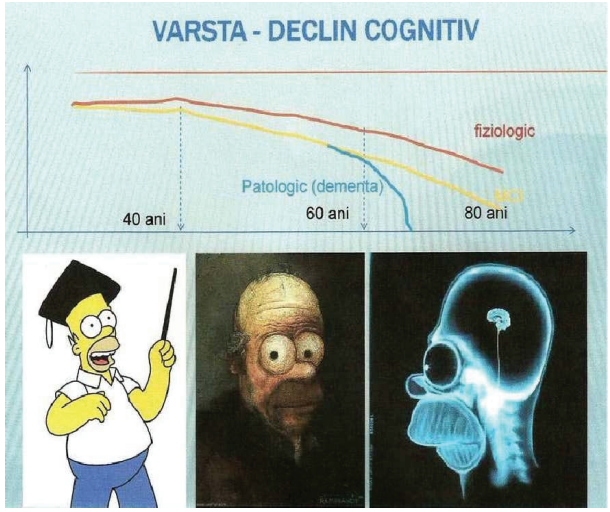
2.3 NATURAL AGING VS DEMENTIA

Decreased specific cognitive skills - processing speed, executive function and episodic memory are common experiences in the aging process, while verbal and comprehension skills are typically maintained. But it should also be noted that the three major signs of Alzheimer's dementia (AD) - episodic memory impairment, cerebral atrophy and amyloid protein accumulation - have also been identified among presumably healthy elderly. There is a relative pattern of cerebral atrophy in Alzheimer's dementia, through the initial involvement of specific pathways involving the entorinal cortex and hippocampus, later extending into the associative areas cortex.

The rate of cortical volumetric reduction is more than double in MCI (Mild Cognitive Impairment) than in healthy elderly, and in AD, the rate of atrophy is more than three times higher. Thus, we can consider that the location of cerebral atrophy, as well as its extent, can be used to differentiate normal aging from dementia (AD). The rate of cerebral atrophy in the hippocampus and entorinal cortex differentiates AD from normal, these Temporal areas being dominant in the risk pattern for AD, and for healthy elderly, the pattern is affecting the prefrontal cortex, especially the orbitofrontal wall.

The challenge of identifying the boundaries between cognitive changes associated with the natural aging of the brain and those associated with neurodegenerative dementias, including Alzheimer's disease, is a constant concern of the medical world.

It is quite difficult to identify the boundary between natural cognitive decline and the initial phase of a neurodegenerative disorder, but there is sufficient knowledge of natural cognitive decline to support the distinction of neurodegeneration. In the field of neurocognitive disorders, for example, mild cognitive impairment syndrome (MCI) is considered an intermediate phase of clinical diagnosis between the time when an individual's cognitive function falls within the normal range and when the person meets the criteria for dementia. Although consensus criteria have been established that are widely used, it remains a challenge to determine the boundary between natural cognitive aging and MCI.



Dementia is often accepted as part of the normal aging process, but just because people are aging, does not mean they will develop dementia.

The difference between normal cognitive decline and dementia

Clinical and personality changes in the elderly. Symptoms

Symptoms of normal cognitive decline include:

- the impossibility of remembering every detail of a conversation
- forgetting a friend's name
- difficulty finding the right words and realizing that memory can get worse
- decreases the ability to learn and retain new information
- decreases working memory and information processing speed
- 25-50% of the elderly over the age of 65 perceive a decline in memory and intellectual functioning
- the individual can become egocentric, conservative, apathetic, irritable
- difficulties in adaptation, acceptance of criticism, suspicion

Mild cognitive impairment

- represents a decline in cognitive functions of greater intensity than would be justified by the age and degree of education of the person, but without reaching the level of dementia
- occurs in 10-15% of the elderly population and may remain stationary or may progress to dementia
- there is an obvious cognitive impairment for those around, but the patient's activity is preserved
- memory, attention, language disorders appear, the patient's performance in psychological tests being diminished

Symptoms of dementia include:

- completely forgetting conversations
- forgetting the names of family members
- replacing incorrect words with sentences
- ignoring potential memory problems.

The symptoms of dementia negatively affect a person's daily life, diminishing their ability to live independently. In the case of normal aging of the brain, although they may have memory loss, these people may live alone and perform daily tasks. Age-related memory impairment and dementia can be differentiated in several ways.

Normal cognitive decline due to aging	Dementia
The person cannot remember the details of a conversation or event that took place a year ago	The person is unable to recall details of recent events or conversations
He can't remember the name of an acquaintance	He no longer recognizes or knows the names of family members
Forget things and events occasionally	Forget things or events more often
Occasionally he has difficulty finding words	Long breaks and frequent replacements finding the words
The person is worried about his memory, is se relatives are not	Close relatives are worried about the person's memory, but are not aware of any problems

Symptoms to follow:

- Frequent wanderings in familiar places;
- Repeated questions;
- Strange behaviors or inappropriate to the context;
- Forgetting recent events;
- Repeated falls or loss of balance;
- Personality changes;
- Decline in planning and organization;

- Changes in diet / eating habits;
- Hygiene changes;
- Increased apathy;
- Changes in language skills, including comprehension;

The progression of cognitive impairment observed in conditions such as Alzheimer's disease can be accelerated in a few years before diagnosis. Thus, it is important to perform regular medical checks to monitor the extent and severity of cognitive impairment. Independent living is not compromised during normal aging, unlike the transition to a neurodegenerative state.

3. RISK FACTORS IN MINOR COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

In 2015, there were 47 million people with dementia, and it is estimated that this number will triple in 2050; Ten million new cases appear every year, according to WHO figures. By 2030, the cost of caring for the sick would exceed $ 2,000 billion. Given that there is still no adequate treatment for dementia to cure or change the disease, as dementia is still a disease without treatment, it is welcome to intervene on the risk factors of cognitive decline, by reducing or eliminating them.

Alzheimer's disease is the most common type of dementia (60-70% of all cases of dementia) and affects about 27 million people. Typical clinical manifestations of this condition consist in the progressive loss of episodic memory and cognitive functions, deficiencies of language and visuospatial skills. Behavioral disorders are often associated: apathy, depression, aggression. The appearance of the disease has a huge impact on social and family life, but it also involves huge financial costs from society. It is estimated that about 50 million people worldwide have some form of dementia, but at this time, the exact causes of this multifaceted condition are still unknown; It is estimated that 70% of the risk of developing Alzheimer's disease is due to genetic causes. Prevention guide published

The WHO points to 12 lifestyle risk factors and provides advice on how to approach them. "In the next 30 years, the number of people with dementia is expected to triple. (...) We must do everything we can to reduce the risk of dementia. The scientific evidence gathered for these guidelines confirms what we have suspected for some time, that what is good for our heart is also good for our brains "point, at the launch of the guide, WHO Director-General, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus.

Until an effective treatment for cognitive impairment and dementia is identified, risk reduction is a key strategy for reducing the number of patients with these conditions.

12 factors that lead to dementia

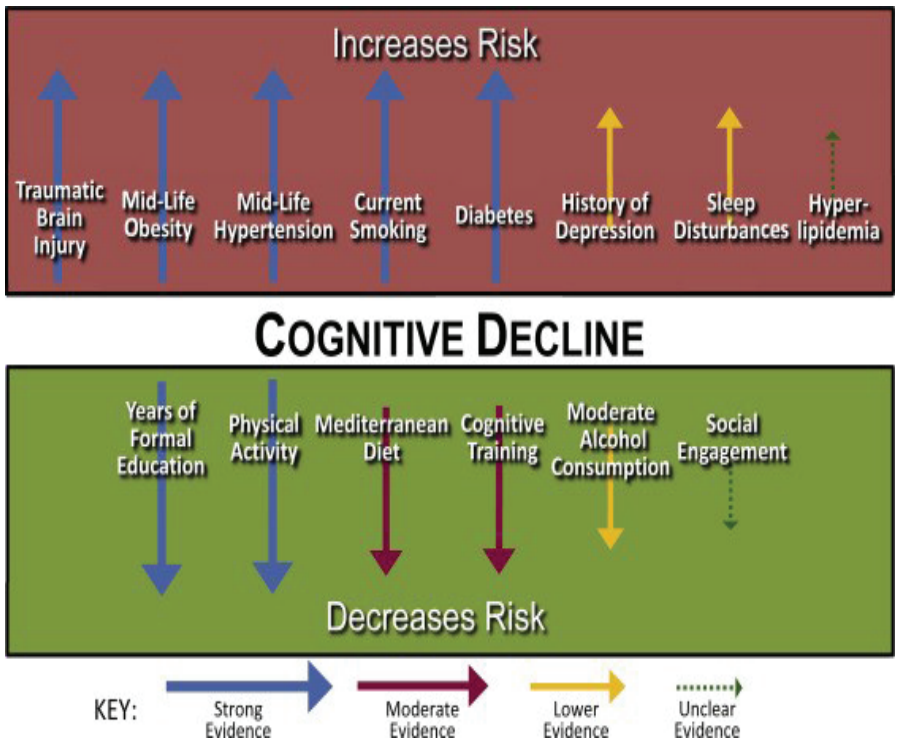
"Crucially, while age is the strongest known risk factor for cognitive impairement, dementia is not a natural or inevitable consequence of aging. Several recent studies have shown a relationship between the development of cognitive impairment and dementia with more lifestyle-related risk factors, "notes WHO experts in the new guidelines entitled" Reducing the risk of cognitive decline and dementia ". 12 possible risk factors for dementia are assessed and advice is given on how to approach each of them. These possible factors that favor the appearance of a form of dementia are: low levels of physical activity, smoking, a poor diet, alcohol abuse, insufficient or impaired cognitive reserve (the brain's ability to compensate for neural problems), lack of social activity, increased unhealthy weight, hypertension, diabetes, dyslipidemia (unhealthy cholesterol levels), depression and hearing loss.

"Dementia prevention is possible"

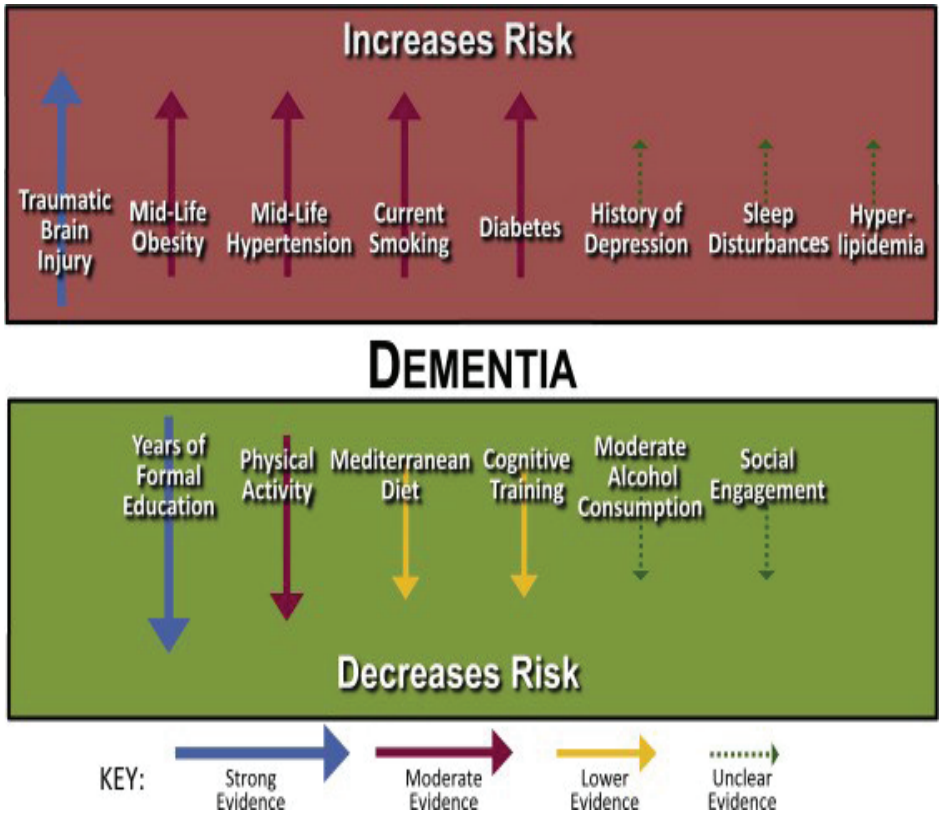
"The existence of potentially modifiable risk factors means that dementia prevention is possible through a public health approach, including the implementation of key interventions that delay or slow down cognitive decline or dementia," says the official WHO document.

It is considered as major risk factors for Alzheimer's disease and other dementias: age, family history (hereditary collateral antecedents) and genetic susceptibility (presence of Apolipoprotein E-Epsilon 4 alleles). None of these risk factors can currently be altered by a particular type of medical intervention or change in individual behavior. Associated, there are acquired risk factors that increase the risk of developing dementia, but that can be modified and influenced, thus reducing the risk of cognitive decline

3.1.MODIFIABLE ACQUIRED RISK FACTORS



Strength of evidence on risk factors for cognitive decline

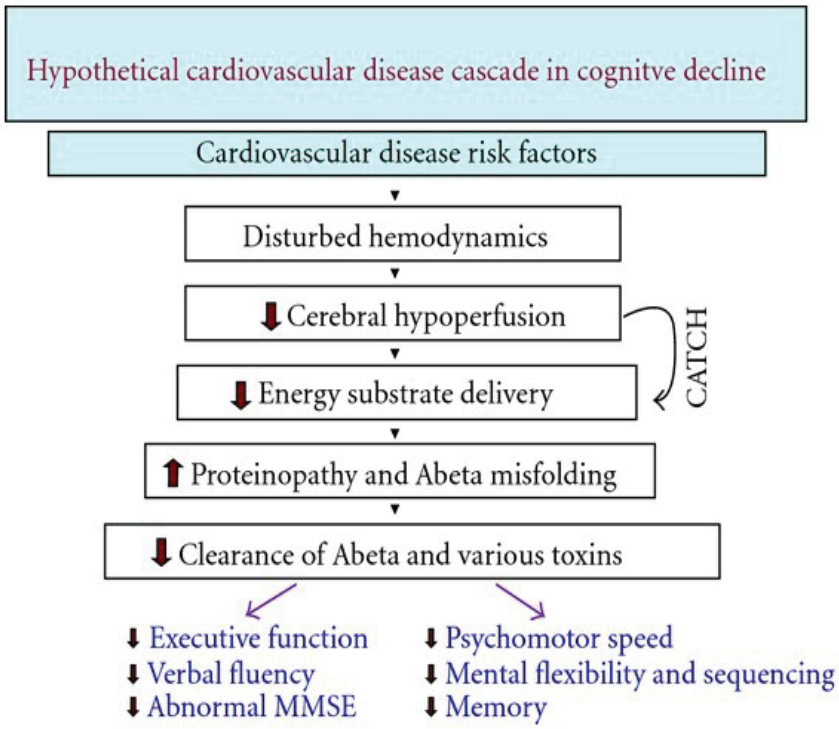


Strength of evidence on risk factors for dementia

3.1.1 Cardiovascular risk factors

Cardiovascular risk refers in principle to atherosclerosis processes that subsequently cause a deficient supply of oxygen and nutrients to the organs and tissues of the human body. In addition to the chronic, deteriorating over time, degenerative effect, the acceleration of the atherosclerotic process is also the platform on which acute cardiovascular, coronary and cerebral damage occurs (Acute Stroke). As a result, it is considered that medical interventions to limit it are essential, the configuration of a complete cardiovascular risk profile being of great importance and practical utility. The analysis in a complex and complete algorithm of this profile, and not the simple summation of specific pathologies, provides an adequate picture of the risk of acute stroke or coronary artery for a patient. This evaluation takes into account not only

diseases, but also other parameters related to the patient (age, sex, hereditary predisposition). The result is a conglomeration of diseases and characteristics of the patient whose identification allows a primary and secondary prophylaxis for cardiovascular diseases. Cardiovascular risk factors are neither etiological agents nor disease markers (they reveal the existence of the disease and not the risk of it occurring), cardiovascular risk factors are conditions that are associated with an increased risk of developing cardiovascular disease. Quantification of risk factors allows accurate assessment of the risk of cardiovascular disease



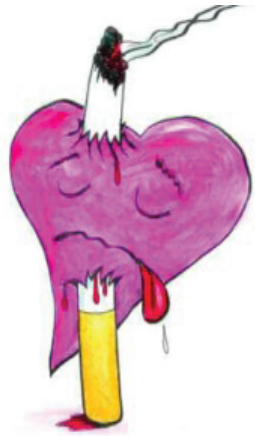
Classification of cardiovascular risk factors

There are several types of classification of cardiovascular risk factors:

A. Risk factors: modifiable or unchangeable

Unchangeable: age, sex, family history of early-onset cardiovascular disease (presence of atherosclerotic manifestations in first-degree relatives under the age of 65 for women and under 55 for male relatives).

Modifiable: smoking, alcohol, obesity, dyslipidemia, hypertension, diabetes



B. Risk factors: causal (major) / conditional / predisposing / atheromatous load of vascular walls / random

• **Major**: high prevalence in the population, with a proven high and independent association with the evolution towards stroke or coronary heart disease, their correction being certainly effective in reducing cardiovascular risk (smoking, hypertension, serum LDL, HDL, triglycerides , diabetes, metabolic syndrome);

• **Conditional**: limited prevalence, causal role not fully proven (elevated serum lipoprotein level and small LDL particles, hyperhomocysteinemia, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor);

• **Predisposing**: not causally related to the risk of cardiovascular disease, but which increase the likelihood of the person developing a certain cardiovascular pathology during life (obesity, sedentary lifestyle, family history, male sex, alcoholism, age over 45, mental stress elongated, certain personality traits, increased insulin resistance, socioeconomic status, ethnic characteristics);

• **Atheromatous load of the vascular walls**: the risk of developing cardiovascular diseases that derive as complications of atheromatous arterial plaque can be estimated by knowing the severity of atherosclerotic lesions (eg, resting electrocardiogram, exercise electrocardiographic testing, echocardiography, coronary computerized electron beam corona);

• **Random**: acts accidentally, limited in time, but can significantly increase the risk of cardiovascular disease (eg, acute physical or mental stress, cardiotoxic medication, contraceptives - prothrombotic effect, antiarrhythmics - proarrhythmic effect, cardiovascular interventional therapies).

C. Classic or new risk factors

• **Classics**: smoking, alcohol, obesity, dyslipidemia, hypertension, diabetes;

• **New**: homocysteine and homozygous deficiency of some enzymes in its metabolism, lipoprotein (a), proinflammatory factors, prothrombotic), sleep apnea syndrome.

Other pathologies that increase cardiovascular risk

• **Influenza -** increases the risk of cardiovascular events, so it is recommended annual vaccination of those known to have cardiovascular disease.

• **Chronic kidney disease -** microalbuminuria increases the risk of cardiovascular disease 2-4 times, and the risk increases up to 50 times in chronic kidney disease stage 5 (with lower glomerular filtration rate 15 ml / min / 1.73 m2).

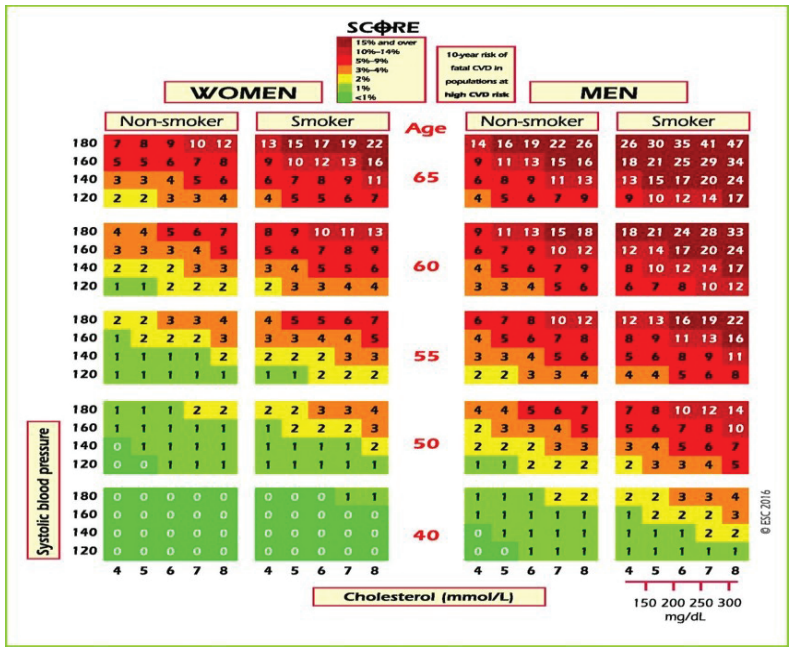
• **Obstructive sleep apnea -** is associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality of 70%.

• **Erectile dysfunction, autoimmune diseases** (psoriasis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) are diseases that increase cardiovascular risk.

Diagnosis of cardiovascular risk factors

Cardiovascular risk factors represent the risk of developing cardiovascular diseases potentiating the pathophysiogenic links of atherosclerosis by inducing an accelerated degeneration of the arterial wall, with the risk of complicating it by rupture, fissure, thrombosis and subsequent, stroke and coronary stroke.

The SCORE grid estimates the 10-year risk for a fatal event due to atherosclerosis (heart attack, stroke, aortic aneurysm), based on the following risk factors: age, sex, smoking, blood pressure and total cholesterol. A calculated risk of 5% or more requires lifestyle intervention and drug treatment.



The SCORE diagram: risk of fatal CVD at 10 years, for populations at high risk of CVD, depending on the following risk factors: age, sex, smoking, systolic blood pressure and total cholesterol. The European Society of Cardiology

Very high risk (SCORE ≥ 10%):

• subjects with cardiovascular disease documented by invasive or non-invasive tests;

• type 1 or 2 diabetes with one or more risk factors and/or damage to target organs (microalbuminuria 30 - 300 mg/24 hours);

• severe chronic kidney disease (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m2);

High risk (SCORE between 5 and 10%):

• the presence of a risk factor such as severe hypertension or familial dyslipidemia;

• type 1 or 2 diabetes, but without affecting the target organs;

• chronic kidney disease with glomerular filtration rate 30 - 59 ml/min/1.73 m2;

Moderate risk - patients with SCORE 1 - 5%

Low risk - patients with SCORE <1%.

This system allows the configuration of a profile that can know in evolution, either improvements or aggravations, being thus useful both in diagnosis and for monitoring the patient's evolution. The SCORE diagram can be a valuable working tool useful in motivating patients, possibly by projecting current, potential or future risks in order to increase their compliance with medical recommendations for the correction of cardiovascular risk factors.

Diabetes mellitus

Recent studies have shown a decline in cognitive performance and an increased risk of developing dementia in people with diabetes; moreover, patients with minor cognitive decline and diabetes have a higher risk of progressing to dementia compared to those with MCI without diabetes.

Correlations between diabetes and cognitive decline:

One of the mechanisms by which diabetes influences cognitive function is hyperglycemia and glycation end products, which can damage vascular tissue and endothelial function, increase free radicals, inflammatory responses and amyloid deposition. Chronic hyperglycemia can affect cerebral blood flow, neurotransmitter functions, or nutrient transport to the brain. In addition, diabetes could influence cognitive function by triggering cardiovascular events and strokes. Repeated hypoglycemic events, metabolic and vascular impairments may influence long-term cognitive function. Diabetes may also be a marker of other factors, such as insulin resistance and hypertension, or it may be a genetic susceptibility to Alzheimer's disease. In the de-terminism of cognitive decline, five major intersecting pathways are considered:

• **aging** (chronic age-related diseases)

• **metabolic pathway -** hyperglycemia and advanced glycation end products

- interaction with AGE/RAGE receptors

-hyperinsulinemia and insulin resistance

• **oxidative and nitrosative stress** (reactive Oxygen and Nitrogen species)
• **inflammation** (peripheral macrophages and central cerebral microglia)
• **vascular pathway** (accelerated macrovascular atherosclerosis, vascular stiffening, and at the microvascular level, re-modeling of neurovascular and neuroglial units; all these changes result in impaired cerebral blood flow)

Peripheral insulin resistance and glucotoxicity of hyperglycaemia play an important role in the development of cerebral insulin resistance. Omental visceral obesity induces the excessive production of toxic free fatty acids, and hyperglycemia induces end products of advanced glycation (AGE), thus causing the permeabilization of the Blood-Brain Barrier; this is followed by inflammation of the cerebral neuroglia (astrocytes and microglia), with the production of toxic chemokines and cytokines, inducing cerebral resistance to insulin and stress in the endoplastic reticulum, with synaptic dysfunction or synaptic loss, neuronal dysfunction and neurodegeneration. Regardless of the mechanisms, several prospective studies have been conducted in recent years that have found a correlation between diabetes and cognitive decline or dementia. There was a significant association between diabetes and the rate of cognitive decline, with a risk of more than 60% for cognitive decline among people with diabetes compared to people without diabetes. Associations have been observed in several cognitive areas, such as attention, concentration, memory, visual-spatial orientation, and psychomotor speed. Studies have also shown that diabetes is a 50% higher risk for dementia and Alzheimer's disease, and for vascular dementia, the risk is double.

Obesity in middle age

Also, the close relationship between obesity at age II and the increased risk of cognitive decline and dementia was highlighted, a relationship that can change with age. People who are overweight have an increased risk of developing diseases such as diabetes and high blood pressure. Increased body weight contributes to increased cardiovascular risk by increasing insulin resistance, increasing blood pressure, increasing systemic inflammatory process and prothrombotic status. These obesity-related diseases cause cardiovascular disease, which results in impaired memory and dementia. Studies show that low-fat diets reduce the risk of developing Alzheimer's disease.

High blood pressure

High blood pressure is one of the most important modifiable risk factors for cerebrovascular disease, affecting more than a third of the population and which, along with other risk factors, participates in the development of atherosclerotic disease, it is well known that hypertension is a major risk factor for stroke and myocardial infarction.

"Elevated blood pressure most likely leads to dementia due to a series of small 'silent' strokes that occur over time" (Dr. Harkin). Any blood pressure above normal (120/80 mm Hg) increases the risk of stroke. In addition, high blood pressure is considered by many doctors to be the "number one public enemy" in terms of the cause

of brain damage that can lead to dementia. In this regard, a study SPRINT-MIND (Systolic pressure intervention trial) conducted in the United States, argues for the role of hypertension in the pathogenesis of dementia, and a rigorous control of blood pressure can prevent or improve the symptoms of patients affected or in the area. of risk.

The complications of this disease are determined by the effects that high blood pressure values have on the vascular level, hypertension being an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases and by the fact that it participates in the development of atherosclerosis - degenerative disease, which affects diffuse large muscular and elastic arteries and characterized by the presence of atheroma plaques formed from lipids, inflammatory cells, connective tissue, extracellular components such as matrix, enzymes and calcium deposits. In addition to atherosclerosis, hypertension causes other changes in the structure of the vascular wall: endothelial dysfunction, lipohyalinosis, increased stiffness of the arterial wall, but also adaptive changes in the cerebral vessels, such as hypertrophic or eutrophic remodeling.

Small cerebral vessel disease is a spectrum of pathological processes that affect small cerebral vessels such as small arteries, arterioles, capillaries, small veins and venules, but this term is usually used for the arterial component of the circulation. to describe lesions in the cerebral parenchyma secondary to abnormalities of the small cerebral vessels. The term SCVD refers to a syndrome whose clinical neurological, neuropsychological, imaging and neuropathological manifestations are caused by disorders that occur in the small cerebral vessels, SCVD mainly affecting the vessels of the basal ganglia and the white periventricular substance, leptomeningeal arteries, vascularization of the thalamus, the cerebellar white matter and the brainstem, usually the cortices are not affected. High blood pressure is the most common risk factor for all types of lesions in the brain parenchyma in SCVD.

The SCVD describes a series of imaging changes in the white matter and the subcortical gray matter: small subcortical infarction, gaps, white matter hyperintensities, microcerebral hemorrhages, dilated perivascular spaces and cerebral atrophy.

Small vessel disease present in patients with MCI is associated with executive dysfunction, decreased processing speed, and memory impairment. It is assumed that SCVD causes cognitive impairment by disruption of frontal cortico-striated circuits secondary to the presence of gaps and hyperintensities in the white matter level, the consequence of all these changes being the alteration of frontal lobe function. Using functional MRI at rest and tractography it has been shown that there is a close link between cognitive impairment, the structural integrity of the white matter and the functionality of neural networks.

Aggressive antihypertensive therapy, which targets a systolic blood pressure below 120 mmHg (current recommendations are to reduce it below 130–140 mmHg), has been shown to be able to reduce the risk of mild cognitive impairment (MCI) by 19%. Also, by strict control of hypertension, the frequency of lesions in the cerebral white matter was reduced. It was found that all forms of dementia, including

Alzheimer's, were reduced by 17% in patients who could be brought to systolic blood pressure levels below 120 mmHg, compared with patients whose systolic blood pressure persisted at higher values. big.

In the group of patients at risk for Alzheimer's dementia or with clinical forms of predementation, those who could be effectively treated with antihypertensive medication and had the desired reduction in systolic pressure (below 120 mm Hg), maintained consistently for more than three years, have shown a 17% reduction in the incidence or progression of the disease, greater than that ever achieved with any antiamyloid medication.

The beneficial effects of blood pressure control have long been confirmed in the incidence, complications and mortality of cardiovascular, renal and ocular diseases, but the SPRINT study is the first to highlight a direct link between hypertension and dementia and is the first study to report an effective reduction in the risk of progression in all forms of dementia through antihypertensive therapy. Early detection of hypertension-induced brain damage could lead to therapeutic interventions to lower blood pressure in these patients, either through medication or lifestyle changes (smoking cessation, more physical activity, proper diet).

Hyperlipidemia

Systematic analyzes have identified the link between hypercholesterolemia and dementia, noting that statins used to maintain serum cholesterol levels within normal limits may have a protective role against cognitive decline. Statins are considered as first-line therapeutic agents for hypercholesterolemia in the primary and secondary prevention of cerebrovascular disease, reducing the risk for them by reducing atherosclerosis and improving cerebral perfusion.

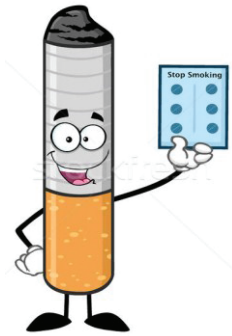
Hypercholesterolemia is considered to be an important factor in oxidative stress, a condition of an imbalance between the production of oxygen free radicals and their removal by antioxidant and micronutrient enzymes; if the production of free radicals exceeds that which can be controlled by antioxidants, irreversible damage to proteins, lipids and DNA occurs. Evidence for protein oxidation and nitration, with the formation of carbonyl and 3-nitrosyrosine groups, is common in plasma in both patients with hypercholesterolemia and those with dementia. Similarly, oxidized lipid free radicals (eg, isoprostanes, lipid hydroperoxides) are more prevalent in the plasma of patients with AD than healthy controls. The involvement of systemic oxidation of lipids / proteins has been demonstrated as a characteristic found in AD and hypercholesterolemia. The beneficial effects of statins against brain and cardiovascular diseases have been attributed both to lowering cholesterol and, above all, to eliminating oxidized LDL.

Lifestyle

Smoking

There is strong evidence that regular smoking increases the risk of dementia, virtually doubling the risk of developing dementia in old age. It is considered that the

simple cessation of smoking restores the risk of developing dementia at a level comparable to that of non-smokers. Smoking automatically means disease, accelerated atherosclerosis being a definite process proven epidemiologically, clinically, but also experimentally. Quitting smoking reduces the risk of dying from an acute myocardial infarction or stroke.



Smoking induces the generation of free radicals, increases oxidative stress, exerts proinflammatory action, and can promote the appearance of cerebrovascular diseases.

According to the World Health Organization (WHO), smoking tobacco is a significant risk factor for the development of dementia, by affecting memory, concentration and learning ability. Thus, in 2014, the WHO issued a document highlighting the link between tobacco smoking and dementia. It is estimated that "14% of Alzheimer's cases worldwide are potentially attributed to smoking". It is believed that there is a relationship between how much a person smokes and the risk of dementia, atrophy of the cortex with age, being accelerated by smoking.

The health risks of smoking tobacco are many and well established - smoking is strongly linked to cancer, heart disease, COPD, emphysema, but also to brain health. Extensive studies that have investigated the link between smoking and dementia have shown that heavy smokers - those who smoke approx. 40 cigarettes a day - has an increased risk of Alzheimer's disease or "vascular" dementia - two common forms of dementia, a growing condition that is a heavy burden for both families and families. for the health system. For those who smoke two packs of cigarettes a day in middle age, the risk of developing Alzheimer's disease in old age is more than double that of non-smokers, and the risk of developing vascular dementia increases by 172%.

Smoking damages the vascular system, affecting blood pressure and blood clotting through the platelet pro-aggregating effect of nicotine, increasing the risk of stroke and therefore the risk of vascular dementia (VaD). However, many studies have concluded that smoking may influence the risk of VaD independently of stroke status and therefore may have an effect beyond cerebrovascular disease. In addition, studies that have shown a direct impact of smoking on Alzheimer's dementia (AD) suggest that

smoking may in fact influence neurodegeneration by inducing oxidative stress and inflammation, both of which are key mechanisms in the pathogenesis of AD. However, it is also biologically plausible that smoking could protect against cognitive decline and AD, as nicotine can increase acetylcholine release and increase nicotine receptor density as well, thus improving attention and processing. information. AD is known to be characterized by deficiencies in the cholinergic system that can be delayed by tobacco use. There are studies that have shown that nicotine can increase concentration and attention, but not only nicotine is found in cigarettes. Cigarettes contain about 4,000 chemicals, of which 50 are recognized as toxic (eg carbon monoxide, butane, methanol).). In the long run, smoking affects working memory and learning ability.

It was found that in the case of those who quit smoking in middle age, the risk of dementia, 20 years later, does not differ from that of people who have never smoked.

In the case of age-related cognitive decline (if older adults experience a gradual decline in thinking and memory but are still able to function well), smoking has been linked to a faster decline in memory capacity and executive operation.

Second-hand smoke risk

Secondary smoke, also called secondhand smoke, environmental tobacco smoke or involuntary smoking, has been associated with the same general health risk factors - heart health, lung function and cancer, but also with a risk increased dementia. Exposure to smoke at home, at work and elsewhere was associated with an increased risk of dementia, and exposure in all three places was associated with the highest risk.

Alcohol

It is considered that low or moderate alcohol consumption by the elderly reduces the risk of cognitive decline and dementia, but not excessive alcohol consumption. Moderate alcohol consumption (10-30 g / day) reduces cardiovascular mortality. Red wine is a cardiovascular protector due to its content in polyphenols with vasodilatory, antithrombotic and antioxidant effects.

Alcohol has a depressing effect on the central nervous system, causing a reduction in neural activity. It also has an anxiolytic, antidepressant, relaxing and sedative effect, being used by many people who face anxiety, depression or insomnia. At the level of the brain it acts on the centers of pleasure mediated by dopamine. The amount from which the risk of alcohol problems increases is:

- in men 14 drinks / week or 4 drinks / day
- in women 7 drinks / week or 3 drinks / day

A standard drink (or “drink”) is defined as 12 g of pure alcohol and is equivalent to 330 ml of beer or 150 ml of wine or 30 ml of spirits (vodka, whiskey).

Diet

The role of a diet rich in vitamins and nutrients is difficult to assess, due to interference with many other lifestyle factors, however a dietary pattern can be represented by the Mediterranean diet based on fish, fruits, vegetables, olive oil, nuts, whole grains, which reduces the risk of cognitive and mental decline.

However, there are also fats that are good for brain health (a diet rich in olive oil with a protective effect against cognitive decline associated with aging). Vitamin C and A, having an antioxidant effect, can also protect the brain. The relatively high antioxidant capacity of some fruits and vegetables has been proven: blueberries, strawberries, tomatoes, broccoli.

Physical and mental activity

Regular exercise, walking, can have protective effects against cognitive decline. Regular participation in physical activity or aerobic exercise is associated with decreased cardiovascular mortality in healthy divisions, in subjects with coronary risk factors and in patients with known cardiovascular disease. Performing 2.5 - 5 hours per week of moderate physical activity or 1 - 2.5 hours per week of intense activity is class I recommendation in cardiological guidelines. The combination of excessive caloric intake and lack of physical activity is a risk factor for metabolic syndrome. Physical activity maintains or even reduces body weight, alters the lipid profile by increasing HDL-cholesterol and lowering triglycerides, increasing insulin sensitivity and lowering blood pressure. The beneficial effects of physical activity (gymnastics, running, cycling, walking, swimming) are as follows: increases mental tone and quality of life, improves cardiovascular risk factors, is an adjunct to weight loss diet, relieves hypertension mild and moderate blood pressure, improves lipid profile (lowers triglycerides and LDL-cholesterol, but increases HDL-cholesterol). Physical activity reduces the risk of dementia by 45%. The protective effects are achieved through various mechanisms: reduction of BP, prevention of obesity, decrease of proinflammatory activity, improvement of lipid profile and endothelial function, improvement of cerebral blood flow and, secondarily, oxygenation of brain areas important for cognitive functions. Physical activity can also prevent Alzheimer's dementia by increasing neurotrophic factors (BDNF-Brain Derived Neurotrophic Factor), IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), stimulates neurogenesis, synaptogenesis and neuroplasticity; reduces free radicals in the hippocampus, increases superoxidysmutase and eNOS (endothelial nitric oxide synthase). Studies have also shown that physical activity increases hippocampal volume and serum BDNF in the elderly.

The risk of developing Alzheimer's disease is lower among intellectually active people. People who are accustomed to reading and performing stimulating activities for the intellect or related to the learning process, maintain their mnemonic function better and for a longer time.

3.2. MAJOR RISK FACTORS MODIFYING AND NON-MODIFYING ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease is the most common form of predominantly neurodegenerative dementia, as it causes the progressive and irreversible loss of mental function, which is associated with cognitive decline and which remains one of the current major public health problems. Alzheimer's disease is currently the leading cause of dementia in the elderly; In general, it is diagnosed after the age of 65, with about 10% of the population being affected, the first signs of the disease often being confused with normal aspects of the aging process of the brain or with other neurological conditions such as vascular dementia. Alzheimer's dementia is the most common type of dementia (60-70% of all cases of dementia) and affects about 27 million people. Typical clinical manifestations of this condition are the progressive loss of episodic memory and cognitive function, deficiencies of language and visuospatial skills. Behavioral disorders are also frequently associated: apathy, depression, aggression. The appearance of the disease has a huge impact on social and family life, but it also involves huge financial costs from society.

From an anatomopathological point of view, two types of lesion pattern are characteristic: extracellular lesions-senile plaques, containing a β-amyloid nucleus (Aβ42) and intraneuronal lesions-neurofibrillary tangles composed of phosphorylated Tau protein (P-tau).

The etiology of Alzheimer's disease is multifactorial, with the involvement of various mechanisms of disease onset and progression, being a dementia with complex pathogenesis. The most important risk factor for Alzheimer's disease is aging or, so to speak, if new methods of preventing Alzheimer's disease do not appear, the number of people with this disease will increase in proportion to the size of the elderly population.

3.2.1 Genetic factors have a special value in Alzheimer's disease given the molecular genetics studies that have shown the existence of mutations in members of families with Alzheimer's disease in which the presence of an autosomal dominant pattern has been demonstrated. Genetic testing is currently used to make a differential diagnosis of various forms of dementia; Four genes related to the onset and development of Alzheimer's disease are known:

- amyloid precursor gene;
- presenilin 1;
- presenilin 2:
- apolipoprotein E, variant 4.

The amyloid precursor protein, presenilins PS 1 and PS 2 cause Alzheimer's disease, while the presence of apolipoprotein E may be considered a possible risk. predictive of Alzheimer's disease with an accuracy of 95-100%. The mutations present in the amyloid precursor protein and niline presses PS 1 and PS 2 are considered to determine the

familial form with early onset of Alzheimer's disease, involving cases of disease in people under the age of 65, being transmitted from affected parents. This type of autosomal dominant pattern is a rare form of Alzheimer's disease, with early onset and familial transmission, being genetically heterogeneous. It involves the existence of at least three genes:

1. Amyloid precursor protein gene

2. The PS 1 and PS 2 presenilin gene, which acts on three separate chromosomes:

- 21 for amyloid precursor protein;
- 14 for presenilin 1;
- chromosome 1 for presenilin 2.

3. Apolipoprotein E is associated with almost all forms of Alzheimer's disease, but its presence cannot confirm or rule out the existence or risk of developing Alzheimer's disease. The presence of apolipoprotein E has been shown in other forms of dementia such as vascular dementia, Lewy corpuscle dementia and frontotremporal dementia.

β -Amyloid precursor protein (APP) is a type I transmembrane protein that plays a central role in the pathogenesis of the disease. Sequential cleavage of APP by β and secretase generates β-amyloid (Aβ), which is stored in the brains of affected patients in the form of senile plaques, representing one of the main pathological signs.

Secretase is a proteolytic complex that cleaves the trans-membrane domain of APP until it is low enough to cause the release of Aβ from the membrane. Peptides generated by secretase cleavage differ in their carboxy-terminal end. The major element is Aβ 40, while Aβ 38 and Aβ 42 represent the minor categories. Aβ 42, a neurotoxic peptide and predisposed to aggregation, is considered to be the causative agent of the onset of the cascade of pathogenic manifestations, which ends neuronal death, synapse destruction, formation of neurofibrillary tangles and senile plaques, and finally neurodegeneration and dementia. The increase in Aβ 42 production underlies the mutations associated with familial Alzheimer's disease that manifest with early onset. Most mutations were found in presenilin 1, which encodes the catalytic subunit of secretase, while only a few mutations were found in presenilin 2.

It has been found that people with Down syndrome may develop distinctive neuropathological signs of Alzheimer's disease after the age of 40, and 50% show clinical signs of cognitive decline. The association between Alzheimer's disease and Down syndrome is due to overexpression of the APP gene on chromosome 21 encoding the amyloid precursor protein. Accumulation of amyloid begins in these patients in the first decade of life.

The fourth gene involved in the transmission of Alzheimer's disease is apolipoprotein E. Forms of Alzheimer's disease, ie forms of disease with early onset, with sporadic late onset, as well as forms with late onset , and environmental factors on the other hand. There is an associative correlation between apolipoprotein E and Alzheimer's disease, but the possibility of correlating apolipoprotein E with other age-dependent neurodegenerative processes is not excluded. Apolipoprotein E is one of the

genes involved in this complex process, being located on chromosome 19, there are three isoforms of the protein E 2, E 3 and E 4 and which are encoded by three different alleles –2, 3 and 4 Carriers of the 4 allele of the apolipoprotein E gene have the highest risk of developing Alzheimer's disease. Homozygotes for the 4 allele of the apolipoprotein E gene develop Alzheimer's disease at a younger age than heterozygotes. Apolipoprotein E genotyping is neither specific nor sensitive and may play an adjuvant role in the diagnosis of Alzheimer's disease in people with clinical manifestations, and for asymptomatic people the role is minor. The presence of the 4 allele is neither necessary nor sufficient to develop Alzheimer's disease. It has been suggested that 50-60% of cases of Alzheimer's disease are caused by several factors; changes in chromosomes 1, 9, 10, 12 and 13 have been reported in cases of late onset disease. Research to date has supported the idea that late-onset Alzheimer's disease is a complex form involving several genes. There are so far three forms of the disease in those families in which the manifestations of the disease appeared early, caused by mutations in one of three genes:

- **Alzheimer's disease subtype 1 (FAD 1)** represents 10-15% of cases and is determined by the mutation of the amyloid precursor gene, which encodes β-amyloid A4.
- **Alzheimer's disease subtype 3 (FAD3)** represents 30-70% of cases with early onset and is caused by the PSEN1 mutation encoding presenilin 1.
- **Alzheimer's disease subtype 4 (FAD4)** accounts for less than 5% of all early-onset forms and is caused by mutations in the presenilin 2 gene. for first-degree relatives. This condition is diagnosed in families with more than one person with Alzheimer's disease, in whom the age of onset is consistently less than 60-65 years, and most often occurs before the age of 55. for years.
- In terms of the age of onset of the first symptoms, Alzheimer's Dementia can be classified into:
- form with early onset (4-6% of all cases), at ages <65 years
- form with late onset, at ages> 65 years
- It is estimated that 70% of the risk of developing Alzheimer's Dementia is attributed to genetic factors. The early-onset form is due to mutations in the APP, PSEN1 and PSEN2 genes (amyloid precursor protein, presenilin 1 and presenilin 2), and the late-onset form is mainly associated with a polymorphism of the APOE gene (apolipoprotein E genes), especially with the presence of ε4 alleles.

3.2.2 Acquired Risk Factors in Alzheimer's Dementia

Of these, the most important are: cerebrovascular disease, diabetes, high blood pressure, obesity and dyslipidemia.

Cerebrovascular disease and Alzheimer's dementia have common risk factors, sometimes overlapping. Cerebrovascular changes (cortical cerebral infarctions, vasculopathies-especially, small vessel disease (arteriosolosclerosis), hemorrhagic transformed infarcts, ischemic demyelination of white periventricular substance, amyloid angiopathy, atrophy) increase the risk of cognitive decline. Studies have shown the presence of cerebrovascular damage in up to 47% of people diagnosed with dementia, leading to the assumption of a potential role of homeostatic mechanisms in the pathogenesis of Alzheimer's dementia. Taking into account the "double-stroke" theory of Alzheimer's disease, the "first stroke" vascular risk factors lead to dysfunction of the blood-brain barrier and, secondarily, to the reduction of cerebral blood flow; thus, neuronal damage occurs in both non-amyloidogenic and amyloidogenic ways. First, BHE dysfunction causes oligemia, hypoxia and the accumulation of neurotoxic molecules, an event associated with the appearance of micro-injuries, multiple microinfarcts. Amyloidogenic pathway, vascular distress increases APP expression and Aβ peptide synthesis, respectively. Accumulation of amyloid in the brain ("second stroke") amplifies neuronal dysfunction and neurodegenerative processes; both the accumulation of Aβ peptides and cerebral hypoperfusion lead to hyperphosphorylation of your protein and the appearance of NGF (Neurofibrillary tangles).

High blood pressure

Studies have shown that hypertension increases the risk of developing Alzheimer's Dementia, especially when it is present in middle age, through changes in the structure of vascular walls, causing hypoperfusion, hypoxia, cerebral ischemia, accumulation of APP and Aβ; In parallel, it stimulates the expression of Presenilin which is involved in the synthesis of Aβ. High blood pressure can also disrupt the blood-brain barrier, an event associated with the genesis of Alzheimer's dementia.

Type 2 diabetes

Epidemiological studies have shown a clear association between type 2 diabetes and an increased risk of developing AD, with the mechanisms in question being insulin resistance, insulin deficiency, insulin receptor dysfunction, hyperglycemia toxicity, advanced glycation end products, vascular inflammation, ; Advanced glycation end products (AGEs) are thought to induce neuronal apoptosis by activating cell death pathways in parallel with stimulating APP processing by increasing the expression of β and γ-secretase complexes.

Obesity

The role of obesity as a risk factor for AD is still uncertain, the results of the studies being inconclusive and contradictory. Thus, it is considered that obesity in middle age may be associated with an increased risk of AD, while obesity in old age is inversely correlated with a low risk of developing dementia; for these ages it is considered risky, underweight, this usually preceding dementia by about 10 years.

Dyslipidemia

Elevated cholesterol is a risk factor for the development of atherosclerosis, dementia, and other neurodegenerative diseases. Studies have shown that hypercholesterolemia compromises the integrity of the blood-brain barrier; hypercholesterolemia is also associated with increased Aβ peptide deposits, increased NFT formation, neuroinflammation, cerebral microhemorrhages, cholinergic neuron dysfunction, and, secondarily, cognitive decline. By comparison, those who use statins have a lower risk of AD or a decreased progression of cognitive decline.

Stress

Stress activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, thus inducing increased cortisol production which causes increased Aβ peptide deposition in certain regions of the brain, especially in the hypothalamus and prefrontal cortex, and prolonged stress causes the accumulation of protein phosphorus. and neurodegeneration. Studies have shown elevated cortisol levels in patients with Alzheimer's dementia compared to healthy subjects, identifying significant correlations between high cortisol levels and rapid disease progression, altered MMSE score and decreased hippocampal volume. Hippocampal atrophy is thought to have a disinhibitory effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, with secondary increase in cortisol levels.

Depression

Depression in young adults is an important risk factor for the development of dementia in old age. Significant associations were found between major depression in middle age, hippocampal atrophy, increased cortisol levels and amyloid β deposits in the brain (observed by PET). It is thought that depression in adulthood may be a signal for cognitive decline or early onset of dementia. More than 25% of people over the age of 65 have cognitive and depressive disorders. It is also estimated that there are clinical and neurocognitive similarities in depression and early-onset dementia.

Depression in old age, one of the most common nosological entities, is often underdiagnosed and undertreated. Early diagnosis and prevention are particularly important, given the tripling of the number of elderly people to 1.9 billion in 2050. Increasing life expectancy to 82 years in developed countries will increase the number of elderly people over 85 years of age. years and secondarily, the number of patients diagnosed with mood disorders. Thus, depression in old age will be one of the most expensive conditions, due to the increased risk of suicide, somatic comorbidities, decreased daily functionality and quality of life of both the patient and the family.

According to the Alzheimer's Association, about 40% of people with Alzheimer's disease also have depression. According to a large study published in the Archives of General Psychiatry in 2012, it was found that dementia is more common among people who have suffered from depression in adulthood or old age. It has been found that the age of onset of depression can determine the type of dementia: people who develop depression later in life have a double risk of Alzheimer's onset, while

people who develop recurrent depression in adulthood have an increased risk of developing he had vascular dementia.

Depression in old age is currently considered a distinct clinical entity, the clinical picture of depression having many different aspects compared to the clinical picture of depression in young people. The prevalence of depression is on average 20%.

Other emotional disorders that occur frequently in the evolution of patients with depression are: anxiety, aggression, irritability, in 85% of cases. The incidence of depression increases in patients with a history of stroke, 60% of them have a depressive episode in the first 2 years, and the percentage increases later. Depression is also a risk factor for patients with acute myocardial infarction (Frasure-Smith, 1996; Glassman and Chapiro, 1998).

Sleep disorders

Sleep disorders have a two-way relationship with Alzheimer's dementia: they occur during the early stages of dementia and tend to worsen with its evolution, and on the other hand sleep disorders increase the risk of developing dementia and aggravate it. People with insomnia are thought to be at increased risk for Alzheimer's disease, but not for vascular dementia or other causes; Also, people with sleep apnea are at increased risk of developing any type of dementia, including Alzheimer's and vascular.

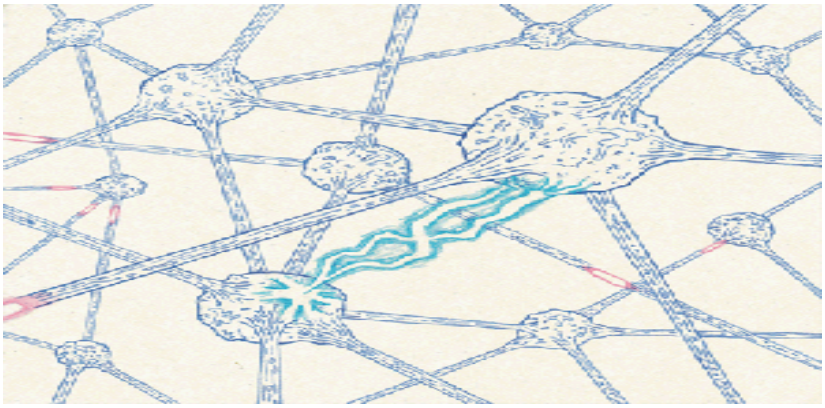
It is believed that sleep disorders may precede the onset of cognitive symptoms and there is a strong link between sleep disruption and the development of AD. Disorders of sleep and circadian rhythm are common (25-60%) and disabling in patients with AD; the most common complaints are: insomnia, sleep fragmentation and excessive daytime sleepiness.

Sleep is essential for the normal functioning of memory and its consolidation. Declared memories (memory for conscious events) are enhanced by NonREM (or slow-wave) sleep, while non-declarative memories (learned skills/habits, procedural memories) are enhanced by REM sleep. Poor sleep quality and lack of sleep cause deficits in synaptic plasticity and memory processes, negatively affecting memory and cognition.

Polysomnography in AD reveals the reduction of slow sleep waves, the reduction of the REM phase, the prolongation of the REM latency, the increase of sleep fragmentation. Wake-up EEG highlights the disorganization of the fast rhythm and the predominance of slow waves.

An early feature of AD pathogenesis is degeneration locus coeruleus, the main source of epinephrine cloud to the cortex and a critical region for maintaining normal wakefulness. Deficiencies of the awakening-promoting molecule-Orexin (Hypocretin), which is involved in narcolepsy, have also been identified; Orexin CSF levels are significantly correlated with CSF levels of Aβ42, your tau and phosphorylated protein, in patients with AD.

Sleep disturbances in patients with AD negatively affect not only cognition, but also exacerbate their neurobehavioral disorders, there is a close relationship between sleep-cognition-neuropsychiatric disorders.



4. MINOR COGNITIVE DECLINE - MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

MCI is a clinical syndrome placed in an intermediate position on the scale of a cognitive amount, between normal aging and dementia as reference points that, in recent years, has particularly attracted the attention of researchers; it is more a subclinical pathological entity characterized by mild, minor cognitive disorders that do not significantly impede the social or professional functionality of the individual. Minor "soft" cognitive disorders are frequently encountered in the elderly, being considered as an intrinsic feature of the aging process, they gain clinical significance due to the difficulties encountered in carrying out routine activities encountered by patients. Cognitive decline, physiological in the elderly, occurs in exacerbated form and in many clinical conditions, mainly in dementia and, in general, in all brain injuries of various causes (vascular, infectious, traumatic, tumor, etc.). It is characterized by decreased short-term memory, delayed access to stored data, loss of sustained attention, executive functions and motor skills, latency in problem solving, decreased performance (Peterson 1992, Rapp & Heindel, 1994).

Cognitive function comprises six major areas:

- **attention** (concentrated attention, distributive attention, attention stability, processing speed);
- **learning and memory** (learning ability, working memory, immediate / delayed reproduction, simple / with clues);
- **language** (verbal processing / comprehension, verbal fluency);
- **visual-spatial function** (visuospatial perception and processing);
- **executive function** (planning, decision making, working memory, cognitive flexibility, cognitive inhibition);
- **psychomotor** (praxis - performing practical tasks).

After Wisocki 1991, abstraction, conceptual flexibility, mental arithmetic, speed of information processing, accuracy and quality of information, temporal orientation are added, and after Sava 2020, **social cognitions** are added - behavior according to acceptable social pattern, changes in personality, inhibition, empathy.

For the diagnosis of MCI, only one of these areas needs to be affected, while for the diagnosis of dementia, several areas need to be affected. Minor cognitive decline and mild dementia are common problems of the elderly, the main distinctions between them being the number of cognitive areas affected, as well as substantial interference with daily life.

4.1 MCI CLASSIFICATION

Three subtypes of MCI are described:

- Amnestic MCI (with very probable evolution towards Alzheimer's Dementia)

- MCI with several slightly affected cognitive domains
- MCI with only one cognitive domain affected, other than memory

There is another systematization of MCI that differentiates four subgroups:

- MCI single and multiple-domain amnestic
- Single and multiple-domain nonamnestic MCI

All studies revealed the link between amnestic MCI and Alzheimer's Dementia; also, it is considered that single-domain nonamnestic MCI represents the preclinical phase of Fronto-Temporal Lobular Degeneration, and multiple-domain nonamnestic MCI is a clinical condition of vascular pre-dementia (represents the prodromal phase of Vascular Dementia-VaD).

4.2 EPIDEMIOLOGY. DEMOGRAPHIC INDICATORS

It is considered that 14% of people over 70 years of age have dementia-type cognitive impairment and a similar percentage of 14% of people in the same age group report mild cognitive impairment; according to other authors, the prevalence of MCI is about 16%, increases with age, is more common in men than women, more common in the unmarried, as well as those with APOE Ɛ3 Ɛ4 or genotype Ɛ4 Ɛ4; also, the amnestic type of MCI is the most common; It is assumed that women go directly from normal cognition to dementia, but at an older age, but in their case, the evolution is faster and much steeper. The prevalence of nonamnestic MCI is considered to vary between 17% and 38% of all cases of MCI.

4.3 ETIOLOGY

The etiology of MCI can be established by general clinical and neurological examination and by paraclinical investigations (laboratory analyzes and CT / MRI skull imaging. The most common causes of MCI are:

* Azheimer's dementia is the leading cause of amniotic type of MCI in people over the age of 65
* Cerebrovascular disease is a common cause with age, being involved especially small cerebral infarctions of the lacunar type that have long been clinically unmanifest "silent" bones; In the case of cerebrovascular disease, both amnestic MCI and nonamnestic MCI occur
* Parkinson's disease with cognitive impairment, also called Parkinson Plus
* Lewy body disease presents with parkinsonism, nonamnestic cognitive disorders, personality disorder, sleep-wake rhythm disorders
* Fronto-Temporal degenerations can produce an MCI syndrome
* Depression
* Traumatic brain injury

* Various toxins and drugs
* Other diseases (comorbidities): metabolic, endocrine, autoimmune, deficiency, infectious, tumor disorders

Given that neurodegenerative diseases and cerebrovascular diseases are chronic and progressively evolving diseases, it is considered that when MCI is determined by them, aggravation is a certainty. The diagnosis of MCI and Mild Dementia is established by assessing the six cognitive domains, based on history, history, neurological examination, psychiatric examination and neurocognitive examination (neuropsychological tests, eg questionnaire of functional activities, assessment of mental status by MoCA scale -Montreal Cognitive Assessment, MMSE). In people with MCI, the MMSE score is between 25-30.

4.4 DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MCI:

- mild memory loss (amnesic flashes), confirmed goal of family, colleagues and memory tests
- signs of cognitive impairment correspond to the 3rd stage on the GDS scale (Global Deterioration Scale Reisberg) and 0.5 to the Clinical Dementia Assessment Scale (CDR)
- preserved general cognitive functionality
- the diagnosis of dementia cannot be established (absence of dementia diagnosis)
- the patient's daily activity remains unaffected, taking place normally, but there is a slight disturbance for complex, daily or professional activities [24,26]

The GDS scale is structured in seven degrees of severity of cognitive and functional disorders:
1 = normal
2 = normal aging
3 = MCI
4-7 = mild, moderate, moderate-severe and severe stages of dementia

Grade 3 of GDS corresponds to MCI and is a slight impairment of cognitive function with impairment of functionality only for complex types of social and professional activities.

4.5 MINOR VASCULAR COGNITIVE DECLINE (VaMCI)

VaMCI is characterized by the absence of mnemonic disturbances, the decline of frontoexecutive performances by the disconnection of Fronto-Parietal subcortical circuits, the interruption of connections between the prefrontal cortex and the dorsal medial nucleus of the thalamus causing compromising downward projections of the prefrontal area to the thalamus.

Cognitive impairment in stroke patients consists of delayed mental processes, loss of generalization of concepts, language and attention disorders, emotional lability, apathy, slowing of thinking. There are various neurological signs that constitute the clinical neurological picture specific to the location of the brain injury: sensory-motor deficits, balance disorders, disorders of higher mental functions - agnosia, apraxia (gait apraxia that is characteristic of frontal lesions, is common in dementia), pseudobulbar syndrome (emotional lability, spasmodic episodes of laughter / crying, oral automatism, delayed mental processes). VaMCI necessarily correlates with the presence of stroke, the relationship between the two being intrinsic and specific, similar to the relationship between the amnestic type of MCI and Alzheimer's Dementia.

The determination of the vascular nature of cognitive disorders is based on the presence of cerebrovascular risk factors and the concomitant association of cerebrovascular disease (territorial cerebral infarction, lacunar infarction, cerebral hemorrhage, amyloid angiopathy, lesions of the white periventricular substance).

Cognitive decline may also occur in cerebral hemorrhage, but is more common in microhemorrhages caused by damage to the small arteries in hypertensive patients (amyloid angiopathy). It has been found that vascular cognitive decline is most often caused by small, repeated, multiple, and usually "silent" strokes, being only a neuroimaging discovery.

VaMCI is considered to be the preclinical phase of vascular dementia (VaD), specific to the vascular nature of MCI being the nonexamnestic disexecutive type of MCI, and the multiple-domain nonamnestic subtype is a clinical condition of vascular predominance. Multiple-domain nonamnestic MCI was associated with hypertension, the presence of extrapyramidal motor signs and changes in periventricular and profound white matter (T2 hyperintensity eg MRI). Impaired executive function (working memory, inhibitory control / self-control, cognitive flexibility, planning, problem solving) is prevalent in multiple-domain MCI. Multi-infarct dementia (horse cortex, corticosubcortical) is common after stroke; these patients also have an increased risk of later developing Alzheimer's dementia. Studies have linked the link between cerebrovascular disease (history of stroke, extensive periventricular and deep white matter lesions) and multiple-domain nonamnestic MCI characterized by declining nonmnemonic cognitive domains, especially executive functions and behavioral disorders. Neuropsychological tests that are useful for differentiating VaMCI from AD-MCI have been shown to be the Stroop test and the writing fluency test.

4.6 NEUROIMAGING CORRELATIONS – RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF MCI

Current modern imaging techniques (CT-CT and Nuclear Magnetic Resonance-MRI) can detect the MCI substrate by clarifying the etiology by specifying the nature,

size and location of the associated brain injury, while highlighting "silent" brain changes that amplify the risk of developing MCI lesions. diffuse white matter (leukoaraiosis), cerebral microhemorrhages, cerebral atrophy; Regarding cerebral atrophy, studies indicate that this is the major factor correlated with the risk of developing cognitive disorders, both generalized, diffuse cerebral atrophy and especially localized temporal atrophy and, in particular, hippocampal atrophy. It was also found that cognitive decline does not correlate with territorial cerebral infarctions caused by thromboembolism of the large cerebral arteries, but with cerebral microlesions caused by microvascular pathology (multiple lacunar cerebral infarctions and cerebral microhemorrhages), as well as with cerebral atrophy. (this can also be the consequence of cerebral vascular lesions). From a neuroimaging point of view, aging correlates with the impairment of the subcortical white matter, the prevalence of deep white matter hyperintensity being 92% of cases with MCI.

4.7 MCI PROGNOSIS

Both minor cognitive impairement and mild dementia present a major risk for aggravation, both of which may progress to worsening cognitive decline. The rate of progression of MCI to dementia is 7.1% per year compared to the rate of progression in cognitively normal people which is only 0.2% per year, the risk of progression to dementia increasing with age. The conversion of nonamnestic VaMCI to VaD is estimated to be 26% in the next 3 years, 46% in the next 5 years, the conversion rate being 8% per year (Zaneti et al.2006)

.

4.7.1 Predictive factors for the progression of MCI and conversion to dementia are considered to be the severity of the lesions (hyperintensity on MRI) of the periventricular white matter and the decline in executive functions, language and sustained attention. Nonamnestic MCI single domain will progress to Fronto-Temporal Degeneration, being its preclinical phase, nonamnestic MCI multiple-domain will converge to VaD, it is considered that nonamnestic MCI single-domain is less likely than the amnestic single-domain type to progress to dementia. It is estimated that approximately 70% of people with MCI will develop some form of dementia over time. There are studies that show that MCI can return to cognitive normal with or without specific treatment, variable or unstable MCI.

4.7.2 Predictive factors for MCI's shift to the onset of Alzheimer's dementia are:

- presence of the apolipoprotein genotype epsilon 4
- hippocampal atrophy (CT / MRI) and study of the volume of the hippocampal head (the atrophic process begins at the head, extends to the body, finally including the hippocampal tail, when the impairment of cognitive function occurs)

- functional imaging (which reveals in cases of MCI, a reduction in blood flow in the Temporo-Hippocampal-Parietal region, representing an unfortunate prognostic factor, as the progression of degeneration and the onset of dementia is favored).

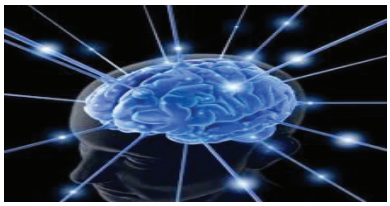
4.8 MCI TREATMENT

Although MCI is a controversial pathological entity by some (given the benefits of this diagnosis, but also its implications - social stigma, therapeutic opportunities, spontaneous remission of MCI to cognitive normalcy), in general it is considered particularly useful to recognize MCI as a transitional phase between normal aging and dementia, thus allowing therapeutic intervention in the early stages of cognitive impairment, giving the patient a chance to improve cognitive function, delay the onset of dementia by prolonging the prodromal phase or even preventing it.

Non-pharmacological treatment refers to the management of cerebrovascular risk factors, physical and mental stimulation, cognitive and behavioral interventions.

Pharmacological treatment addresses both cerebrovascular risk factors and cognitive and possibly psychiatric symptoms. To improve cognitive functions, a wide range of nootropic products are used that can be classified into four main groups:
- substances that act on neurotransmitters (Ach, glutamate)
- substances with neurotrophic action
- substances with neurometabolic action
- substances with cerebral vasoactive effect

Thus, AchE inhibitors (Donepezil, Galantamine, Rivastigmine) are recommended in patients with amnestic MCI. Some researchers have tried preventive treatment with Donepezil in carriers of apolipoprotein epsilon 4 and MCI, but without notable benefits. Also modest results (delayed progression to dementia) were obtained in the case of other AchE inhibitors. It is considered that there are no drugs to prevent or treat dementia; drugs can be used for cognitive and behavioral disorders, but they do not target the pathogenesis of cognitive decline. NMDA receptor blockers (Memantine, Glutamate) may be useful, but there are not enough studies as for deAchE inhibitors. Because they have different mechanisms of action, NMDA antagonists may be associated with I-AchE, but also with poor results. In vascular MCI, placebo-controlled studies have shown poor efficacy of AchE inhibitors and NMDA receptor blockers.



5. DEMENTIA

5.1 DEFINITION

Dementia is a neurocognitive disorder with varying degrees of severity (DSM-5); represents a wide category of brain diseases with chronic evolution, usually slowly progressive, characterized by the gradual decrease of cognitive abilities, especially memory and learning, attention, language, spatial orientation, calculation, thinking and judgment, to the stage in which the daily functioning of the patient and, consequently, his total dependence on his entourage, family and society may be affected. It is often associated with: emotional imbalances, personality changes, psychiatric disorders, decreased motivation, behavioral disorders.

5.2 CLASSIFICATION

5.2.1 After localization, dementia may be:

CORTICAL - by affecting the cerebral cortex
- memory, language and praxis disorders predominate

SUBCORTICAL - dominates personality disorders, behavioral disorders, thinking (bradyphrenia) and attention, memory and language are usually spared

5.2.2 From an etiological point of view, dementia is a heterogeneous group of neurological and systemic disorders:

- Alzheimer's disease - the most common type of dementia (50-70% of dementia cases)
- Vascular dementia (25%): - Hachinski multi-infarct dementia
  - Binswanger disease
  - Strategic heart attack
  - CADASIL
- Dementia from alpha-synucleinopathies - Dementia with Lewy bodies (15%) and
  - Dementia associated with Parkinson's disease
- Mixed dementia (10%) - Alzheimer's disease associated with dementia from cerebrovascular disease or dementia with Lewy bodies, etc. (usually a combination of Alzheimer's disease with a type of dementia)
- Frontal-Temporal Dementia
- Dementia from Huntington's disease
- Hallervorden-Spatz disease
- Progressive supranuclear palsy
- Posttraumatic dementia
- Dementia from Hydrocephalus with normal pressure (Hakim & Adams syndrome)
- Dementia from HIV infection (AIDS-dementia complex)
- Dementia from Multiple Sclerosis

- Bala Creutzfeldt-Jakob
- Neurosyphilis (Progressive Generalized Paralysis)
- Dementia of various causes: metabolic, endocrine, autoimmune, infectious, deficiency, paraneoplasty
- Dementia induced by the consumption of toxic and medicinal substances: alcohol, drugs, lead, mercury, pesticides, tricyclic antidepressants, lithium.

5.3 EPIDEMIOLOGY OF DEMENTIA

Incidence. Prevalence. Death rate

Dementia with its different types is a chronic condition, more and more frequently diagnosed, which mainly affects the elderly, about 10% of the population developing mnemonic disorders, the frequency increasing with age. It is considered to occur at:

- about 3% of the population aged 65-74,
- about 19% of people aged 75-84 years and at
- about 50% for those over 85 years old

Worldwide, in 2015 there were about 47.5 million patients with dementia, in 2012 there were 35.6 million patients, anticipating that their number will triple in 2050. After the age of 65, the prevalence dementia generally varies between 5-10%; it is considered that the prevalence of dementia doubles every 5 years, so that at 75 years, 4% of the population will be affected, and at 85 years - 16% of the population; the prevalence of Alzheimer's disease doubles every 4.3 years, and the prevalence of VaD doubles every 5.3 years. About 7.7 million new cases of dementia appear every year, because, increasing the average life expectancy of the population, implicitly increases the number of elderly people and, consequently, the percentage of patients diagnosed with dementia.

Mortality - in 2013 there were 1.7 million deaths due to dementia,

- in 2015, 1.9 million deaths were declared due to dementia, compared to 0.8 million deaths in 1990.

It is unanimously accepted that dementia is underdiagnosed in over 50% of cases and undertreated in over 75% of cases.

5.4 POSITIVE DIAGNOSIS OF DEMENTIA

Because there are various causes of cognitive decline and dementia, differentiating multiple specific types of MCI and dementia and due to the fact that the symptoms are very similar, it is usually quite difficult to diagnose the type of dementia based only on the symptoms. Currently, the **criteria in the DSM-IV** are used for the diagnosis of dementia, namely:

- development in the last 6 months of cognitive deficits, mandatory memory impairment plus at least one of the following: aphasia, apraxia, agnosia, executive function (planning, organization, sequencing, abstraction)
- cognitive deficit must be declining from a previous level and significantly affect social and occupational functionality
- delirium and any other type of confusing disorder are excluded
- specific diagnostic criteria are applied for etiological specification
- memory impairment is mandatory, but not necessarily dominant

For the diagnosis of Mild Cognitive Impairment, the guidelines recommend the use of the Petersen criteria:

- subjective accusations of the patient / family regarding the memory alteration
- objectification of these mnemonic disorders in neuropsychological tests
- preservation of daily, social and professional functionality
- normal cognitive function
- absence of dementia

For the positive diagnosis of dementia, in addition to the DSM-IV diagnostic criteria, in order to specify the etiological type, complex clinical-paraclinical evaluation of the patient is recommended: history and history, general clinical examination, neurological and psychiatric (neuropsychiatric inventory), hologic neuropsychological evaluation (MMSE, Clock Drawing Test and daily activity questionnaire function - ADL are mandatory); from a paraclinical point of view, laboratory tests are recommended (usual tests, serum ionograph / electrolytes, TSH, serum B12 level, folic acid, homocysteine, but also specific tests (including CSF examination), depending on the etiological suspicion as well as neuroimaging (CT or craniocerebral MRI), all of which are absolutely necessary to establish the etiology of cognitive impairment and to determine the type of dementia. Sometimes encephalographic (EEG) is recommended , being useful for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and encephalitis.

5.5 DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEMENTIA SYNDROME (PSEUDODEMENTIA)

Dementia must be distinguished from other conditions, which may have a similar clinical picture:

- general medical conditions hypothyroidism, hypercalcemia, hypoglycemia, vitamin deficiency (B12, niacin), liver or kidney failure, autoimmune diseases or neurological disorders (stroke, brain tumors
- conditions determined by different substances: alcohol, drugs, medicines;
- mental disorders: delirium, mild cognitive impairment, cognitive decline associated with aging, elderly depression (pseudodementia), mental retardation, cognitive impairment from schizophrenia.

6. VASCULAR DEMENTIA

Vascular dementia (VaD) is a heterogeneous group of cognitive disorders primarily determined by cerebrovascular pathology and accounts for over 20% (20-25%) of all cases of dementia, seconding Alzheimer's disease (Gorelick et al. 2011). The brain injuries that can cause cognitive dysfunction are:
- Stroke (large cortical infarctions)
- Strategic subcortical infarcts (angular gyrus, Temporal inferomesial, Frontal mesial, left internal capsular knee, basal ganglia, thalamus)
- Multiple lacunar infarctions, polytopic
- Degeneration of the subcortical white matter (leukoaraiosis)

6.1 EPIDEMIOLOGY OF VaD

VaD prevalence is thought to double every 5.3 years; Imaging studies (MRI) in recent years have shown an increased prevalence of small vessel disease in the elderly population (23% for small, lacunar infarcts and 95% for lesions / hyperintensity of deep periventricular and deep white matter) correlated with increased risk of stroke and dementia (by compromising the cholinergic system). Also, the prevalence of VaD in asymptomatic ("silent") strokes varies between 5.8% and 17.7%, with an average of 11%, and in the case of a single stroke, the prevalence differs depending on the location. (52% for basal ganglia, 35% for subcortical localizations and 11% for cortical localization). White matter lesions begin to appear after the age of 30, are common in the elderly and are a major risk factor for VaD. Regarding the prevalence of VaD after stroke, it is considered that it depends on the period after stroke, the size and location of the infarction, as well as the associated comorbidities; thus, it is estimated that post-stroke VaD has a prevalence of 30% immediately after stroke, and the incidence increases by 7% new cases of VaD after one year after stroke and 48% after 25 years after stroke. Usually, a stroke doubles the risk of dementia, with VaD patients having a significant functional decline as well as a high mortality rate. Depending on the coexistence of Medial Temporal Atrophy, the incidence of VaD three years after stroke is 81%, compared to those without Temporal Medial Atrophy where it is 58%. The prevalence of VaD in developed countries varies between 0.6 and 2.1%, being 1.6% in people over 65 years. Some studies have shown a higher incidence of VaD in men than in women, as well as a higher incidence in black than in white; other studies found no gender or racial differences.

6.2 VaD ETIOLOGY. NEUROPATHOLOGICAL AND BIOLOGICAL CORRELATIONS

Among the cerebrovascular diseases that cause cognitive decline, the most common is the cerebral infarction; chronic, small, silent (asymptomatic) strokes are often found in the elderly and much more common than clinical stroke, and microscopic infarcts are more common than macroscopic ones; if the inclusion in microscopic pathology of microscopic infarcts and white matter lesions as an expression of the suffering of small vessels were considered, then the frequency of cerebrovascular disease in the elderly would increase to over 75%. Clinico-pathological studies have found that large cerebral infarctions, as well as the increased number of macroscopic infarcts, correlate with a significant risk of developing VaD, but currently neuropathological criteria regarding the size and number of cerebral infarcts for the diagnosis are not accepted. clinical dementia, however, there is a degree of correlation with their location; thus, it has been shown that the areas most frequently involved in the development of cognitive dysfunction are the angular gyrus, the basal ganglia, and the thalamus. Also, multiple microinfarcts are more likely to develop dementia, as they are correlated with diffuse chronic cerebral hypoxia, oxidative stress, inflammatory phenomena, altered permeability of the blood-brain barrier (BHE). It was found that in the elderly the association between cerebral infarctions and Alzheimer's Dementia is frequent, approximately 50% of patients with AD actually have mixed pathology, the association of vascular pathogenesis with neurodegenerative pathology increasing the risk, but also the extent of cognitive decline , increase). Other vascular causes for cognitive dysfunction are:

- cerebral microhemorrhages
- degenerative lesions of the periventricular white matter
- primary vascular disease of small vessels (arteriolosclerosis / lipohyalinosis, atherosclerosis and cerebral amyloid angiopathy)

Neurobiological studies have shown that the neurovascular unit (neuron, glia, vascular and perivascular cells) is profoundly altered in VaD and AD by microvascular changes (thickened basement membrane, hyaline degeneration, sinuous vessels, reduced number, amyloid beta accumulation in the cortical arterioles).), oxidative stress and inflammation being the main causes of neurovascular dysfunction; this in turn causes cerebral hypoperfusion, altered BHE, reduction of trophic factors and, as a result, decreased repair potential. It should be noted that oxidative stress and inflammation can be potential true therapeutic targets.

6.3 NEUROPATHO-IMAGING CORRELATIONS

Neuroimaging studies have shown that the phenomenon of white matter degeneration (NMR sequences: fluid-attenuated inversion recovery and Diffusion tensor imaging), as well as cerebral microhemorrhages, are correlated with both VaD and Alzheimer's disease, and neuropathological studies have found that they are correlated with lipohyalinosis, although white matter degeneration is mainly associated with AD, and cerebral microhemorrhages are predominantly associated with cerebral amyloid angiopathy. Hippocampal volume studies have shown that hippocampal atrophy correlates with both AD and VaD, so it is associated with both etiopathogenic, neurodegenerative and vascular processes; therefore, the degeneration of the white matter and the microhemorrhages considered until recently to be specific for VaD, may also appear in neurodegenerative pathology, and the hippocampal atrophy appreciated as a specific biomarker of AD, could also reflect vascular pathology.

6.4 POSITIVE DIAGNOSIS

VaD refers to cognitive disorders with ischemic or hemorrhagic cerebral vascular pathogenesis; VaMCI is the vascular equivalent of MCI, the transition on a cognitive continuum from normal to dementia, caused by a manifest clinical stroke or subclinical cerebral vascular distress. The **clinical criteria** for the diagnosis of VaD are the NINDS-AIREN Criteria which are based on two factors:

- Demonstration of cognitive impairment (history, eg clinical and neuropsychological tests) and
- History of clinical stroke or neuroimaging evidence of cerebral vascular disease

The positive clinical diagnosis of VaD is established on the decline of cognitive function compared to the previous level with the involvement of at least two cognitive areas (domains), severe enough to interfere with the patient's daily activity and independent of sensory-motor sequelae. postAVC. Cognitive decline is assessed by cognitive tests that must investigate at least four cognitive areas: executive function / attention, memory, language, and visuospatial function. The vascular nature of cognitive decline is usually determined by objective neurological examination that detects the presence of focal neurological signs (central facial paresis, hemiparesis / hemiplegia, reflex changes, pathological reflexes - Hoffmann, Babinski, sensory syndrome, hemianopsia, aphasia, cranial nerve damage etc). Neuroimaging (CT / MRI) completes the positive diagnosis of VaD by detecting cerebral infarctions (single, multiple, single strategically located infarction, multiple gaps in the basal ganglia or periventricular white matter, deep white matter degeneration). The causal relationship between cerebrovascular disease and cognitive decline should also be established temporarily.

6.4.1 Probable positive diagnosis of VaD:

- there is cognitive decline and cerebrovascular disease evidenced by neuroimaging
- there is a temporal link between cognitive deficit and cerebral vascular event
- there is an obvious link between the severity and pattern of cognitive decline with diffuse subcortical cerebrovascular disease (eg CADASIL)
- if there is no history of progressive and gradual cognitive deficit after stroke, the presence of a nonvascular neurodegenerative disease is suggested.

There are several neuropsychological clinical signs considered characteristic for the diagnosis of probable VaD, namely:
- gait disorders (ataxic, apraxic or parkinsonian)
- postural stability disorders
- urition disorders
- pseudobulbar syndrome
- alteration of personality and emotional mood

6.4.2 Positive diagnosis of VaD possible

There is cognitive decline and neuroimaging evidence of cerebrovascular disease, but:
- the temporal connection is not clear, nor the relationship of severity or cognitive pattern between vascular disease and cognitive dysfunction
- there are not enough arguments for the diagnosis of VaD (clinically suggestive for vascular disease, but normal imaging)
- the severity of aphasia does not make it possible to evaluate with cognition tests
- there are other neurodegenerative diseases or other comorbidities that may affect cognition:
- pathological personal history of neurodegenerative disease (Parkinson's disease, Lewy body dementia, Progressive supranuclear palsy, Alzheimer's disease confirmed by biomarkers- PET, CSF, amyloid ligands - or by genetic examination-PSI mutation)
- history of active cancer, psychiatric or metabolic diseases

6.4.3 Unstable (variable) VaMCI: a person diagnosed with probable or possible VaMCI in whom cognition returns to normal.

Cerebrovascular disease with or without clinical stroke may be associated with depression, having a major impact on VaD, negatively influencing the patient's daily functionality and cognitive performance, treatment of depression decreasing in parallel and the severity of cognitive decline; this “reversibility” is one of the peculiarities of VaD, another peculiarity being the spontaneous poststroke recovery tendency, both of the neurological and of the cognitive deficit, the cognition process being part of the post-stroke recovery process.

Within cognitive abilities, the most affected field in VaD is that of executive function, but not being specific for VaD such as memory disorders for Alzheimer's dementia. In conclusion, the positive diagnosis of VaD is based on general clinical, neurological, psychiatric examination, function evaluation cognitive by neuropsychological tests and on neuroimaging.

7. THE CLASSIC TREATMENT IN DEMENTIA. NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES

The treatment of dementia is very limited; At present, despite scientific research and discoveries, there are no effective drugs in the prevention or therapy of dementia, and the few currently used are only a symptomatic treatment and not one that addresses the basic etio pathogenic process. In the treatment of dementia, the therapeutic targets are the management of risk factors and symptomatic treatment.

7.1 MANAGEMENT OF RISK FACTORS

7.1.1 Primary prevention is addressed to modifiable risk factors:
- lifestyle (education, vegetarian diet with antioxidant factors-vitamin E, vitamin A, omega 3,6,9 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, vitamin B-B6, B12, folic acid-involved in homocysteine metabolism)
- physical and mental activity (it has been shown that exercise causes an increase in cerebral neurotrophins-BDNF, improves cerebrovascular function and cerebral perfusion, increases brain plasticity by stimulating synaptogenesis and neuronogenesis).
- other risk factors: obesity, alcohol, smoking (although it is associated with oxidative stress and inflammation, nicotine directly stimulates cholinergic receptors thus improving cholinergic synaptic transmission; however, the platelet proaggregating effect of nicotine must be considered, with increasing blood viscosity).
- clinical and biological conditions: hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic inflammation (by increasing the serum level of specific inflammatory proteins alpha1-antichymotrypsin and C-reactive protein)
- vascular comorbidities: coronary artery disease, atrial fibrillation, heart failure, chronic kidney disease (associated with uremic and hypertensive metabolic encephalopathy, as well as the risk of stroke), stroke (increases the risk of VaD by 10%, and in case of recurrence by about 30%).

7.1.2 Secondary prevention

It refers to the treatment of secondary prevention of strokes (statins, hypotensives, antiplatelet agents, anticoagulants, cerebral vasoactive agents).

7.2 Dementia Treatment

7.2.1 Non-pharmacological treatment is recommended as an adjunct in the therapeutic management of dementia and refers primarily to the social support to be provided to these patients (integrated medical services-primary care at home, day medical services,

specialized assistance in hospital homes), as well as psychological therapies for stimulation and cognitive rehabilitation, but also palliative care. Is recommended:

- Structured cognitive stimulation programs
- Programs for the development of new neuromotor skills
- Occupational and social therapy
- Supportive therapy
- Permanent care and supervision (advanced stages)
- Group therapy for the families of patients with dementia
- Simple memory enhancement techniques

In addition to drug treatment, diseases that affect memory can be slowed down or even stopped by a healthy lifestyle and a few simple but extremely effective techniques. These include:

- Drawing up a daily list of activities and using a daily diary;
- Regular physical activity, beneficial regardless of age;
- Brain training by solving crossword puzzles, Sudoku, reading and logic exercises;
- A healthy and balanced diet.

7.2.2 Pharmacological treatment of Dementia

Therapy of cognitive symptoms (reduction of neurodegenerative processes, amelioration and stabilization of cognitive decline): cholinesterase inhibitors (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine), NMDA antagonists (Memantine). Cerebral cholinergic deficit is early, important and characteristic of patients with dementia, causing mnemonic disorders and progressive cognitive decline; therefore, the aceticoline pathways represent one of the targeted therapeutic targets, aiming to increase the amount of this neurotransmitter in the brain. Acetylcholine “memory molecule” is essential for the development of the processes involved in storage and evocation memory, as well as in analytical and associative reasoning.

Despite research and advances in dementia, no specific drugs have yet been discovered to treat it at the etiopathogenic level. In practice, there are two approved, clinically applicable therapeutic categories: stigma, Galantamine and Tacrine) and NMDA receptor blockers (Memantine); the two therapeutic categories can also be used in combination.

Acetylcholinesterase Inhibitors (I AchE)

Their studies tested their effectiveness on cognition, as well as on daily and global functionality. Thus, it has been shown that Donepezil (5-10 mg / day) brings cognitive benefits, but without influencing the overall functionality (Class IIa, Level of Evidence A), and a study revealed that the mortality rate was higher than in the placebo group; sometimes causes bradycardia and syncope. It is generally considered that Donepezil may be useful in AD, in dementia associated with Parkinson's disease, in Lewy body disease and in VaD. Galantamine (16-24 mg / day) has been shown to have

beneficial cognitive effects, including for executive function, but no impact on daily functionality (Class IIa, Level of Evidence A); may be beneficial in mixed dementia (AD-VaD). Rivastigmine (6-12 mg / day) is less studied, it would be beneficial for executive function. Its efficacy is not well established for VaD (Class II b Level of Evidence A).

NMDA - Memantine receptor antagonists (10-20 mg / day) are recommended as a second-line medication for VaD, associated with the treatment of secondary stroke prophylaxis; has cognitive benefits as well as behavioral disorders, but does not influence overall and daily functionality; its benefits are not established for VaD (Class II b, Level of Evidence A).

In general, the two pharmacological categories currently recommended for the treatment of dementia are considered to have a minor benefit, below expectations. Due to the different mechanisms of action, the two types of drugs can be used in combination, but also with little benefit. Symptomatic noncognitive pharmacological treatment - refers mainly to antipsychotics, antidepressants and thymoleptics addressed to psychiatric disorders of patients with dementia (behavioral disorders, changes in mood) - anxiolytics, sedatives, neuroleptics, antidepressants, antiepileptics, hypnotics.

New therapeutic perspectives. New promises for patients with dementia. Other therapeutic categories with symptomatic cholinergic and possibly neuroprotective action

Other medicinal substances have been studied that could be useful in improving the cognitive functions of patients with dementia, many of them without the expected efficacy, but others have been shown to be worthy of attention in scientists, remaining only as the results of research in the near future to decide their effectiveness or not. Of these, we mention:

- **DIMEBOLIN** = AchE inhibitor, L-type calcium channel inhibitor and NMDA receptor blocker
- **FENSERINE** = inhibits acetylcholinesterase, reduces apolipoprotein B and Beta-amyloid
- **MEMOQUINA** = inhibits acetylcholinesterase, has antioxidant effect, reduces beta-amyloid aggregation and hyperphosphorylation
- **BIS-TACRINA**
- **LIPOCRINE**
- **CITIDINEDIFOSFOCOLINA**
- **NIMODIPINE**
- **PIRACETAM**
- **VINPOCETIN**
- **HUPERZINE A** = alkaloid extracted from HUPERZIA SERRATA, with complex action and multiple effects on the brain, constituting a promising solution in the treatment of minor cognitive decline and dementia.

Of the wide range of substances studied for the treatment of dementia, only two were retained by scientists to continue their research, namely: Nimodipine and Huperzine A, both of which are proving to be promising especially in vascular disease. small and deserving to be studied in depth in the future.
-Therapy of non-cognitive symptoms: antidepressants, antipsychotics;
- Improving the functional component of cerebral circulation: Piracetam, Pramiracetam;
- Treatment of somatic comorbidities: antihypertensives, statins, antiplatelet agents;
- Prevention of evolutionary risk factors (cerebral hypoxia, metabolic dysfunctions).

7.3 ETIOLOGICAL TREATMENT IN PSEUDODEMENTIA

For the situations in which the dementia picture appeared as a result of a cause that can be treated, as follows:
• Vitamins to eliminate B12 deficiency;
• Neurosurgical treatment in case of brain tumors, hydrocephalus;
• Treating depression;
• Stopping any drug treatment that triggers dementia-specific symptoms;
• Hormonal drugs to treat hypothyroidism;
• Treat encephalitis / meningoencephalitis

7.4 CARE OF PATIENT WITH DEMENTIA

Proper nutrition (nutrition and hydration) - it is very likely that a patient with dementia will forget to eat or drink water on time and therefore will need someone to ensure that he is properly fed. Also, a sufferer of advanced dementia will have difficulty handling cutlery and will need help from someone else. If a family member is unable to feed the patient, specialist help may be sought.

Creating a safe and secure environment

Because a person with dementia is no longer aware of the danger and can no longer be responsible for his decisions, it is important that he is provided with an environment in which he cannot be injured. In order to do this, certain aspects need to be considered:
• Dangerous, sharp, sharp objects are not left at the patient's disposal
• Keep medicines and toxic substances out of the patient's reach
• Remove carpets and sills that the patient may be obstructing
• The rooms used by the patient are lit at night, so that there is no risk of injury

Even though dementia is, in most cases, an incurable and irreversible disease, it is important to make sure that people suffering from such a condition are properly cared for and are helped to live a dignified life in a safe environment.

8. EARLY DIAGNOSIS OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Patients diagnosed with mild impairment of cognitive function have minimal impairment and an increased risk of progression to dementia. This damage is often neglected both by the patient or his family and by the family doctor. To date, there are no effective therapies in changing the evolution and prognosis of the disease, its management being limited to the active detection, from the onset stage, of clinical manifestations and adequate control of comorbidities and risk factors incriminated in increasing the risk of occurrence. and progression. At present, no screening is performed for the mass detection of impaired cognitive function in the asymptomatic population, over 65 years of age, but neuropsychological testing of patients with comorbidities, which may be risk factors, is frequently recommended for dementia.

Mild cognitive impairment is defined as the minimal impairment of cognitive function (most commonly, memory capacity) observed by the patient, family, or physician, the severity of which can be measured by validated assessment tests. mental status and allows preserving functional independence.

Cognitive dysfunction (cognitive impairment) refers to structural and functional changes in the brain that result in impaired cognitive functions (memory, learning, orientation, perception, judgment, etc.). Several types of cognitive dysfunctions (with multiple subtypes) are described, with different causes and therapeutic approaches: delirium, dementia, amnesia, other cognitive dysfunctions, for example mild cognitive dysfunction or nonspecific cognitive dysfunctions.

The presumptive diagnosis is based on clinical criteria, but there is rapid progress in the validation of neuroimaging or laboratory tests that will allow a positive diagnosis and assessment of the risk of conversion to Alzheimer's dementia as early as possible (brain atrophy, genetic testing, beta-amyloid detection, etc.).

It is very important to exclude other medical conditions that could explain your neurocognitive dysfunction: iatrogenic causes (anticholinergics, antihistamines, tricyclic antidepressants, hypnotics, benzodiazepines, opioids, neuroleptics, antiepileptics, muscle relaxants, digoxin, corticosteroids), and electrolyte disorders, of intercurrent disorders of the elderly or psychiatric disorders (depression).

It is also recommended to evaluate the metabolic and vascular risk factors of middle-aged adults (diabetes, obesity, hypertension, hypercholesterolemia), which are correlated with a decline in cognitive function and an increased risk of developing dementia. It is considered that the early detection of cognitive impairment and the control of the installation and evolution of comorbidities, which are high risk factors in the occurrence of minor cognitive decline, are the only management options.

It should be noted that there is no sign of equality between the concept of neurocognitive disorder and dementia, the first being a broader one, the neurocognitive disorder may also include cases in which the deterioration manifests itself in a single

cognitive area (only memory, only language, attention only, etc.), while dementia involves impaired functioning in at least two areas of cognition; In the case of Alzheimer's dementia, one of the impaired cognitive areas necessarily concerns the field of memory and learning. An interdisciplinary approach is recommended in the evaluation of dementias, because relevant clues can be obtained: genetics, neurology, psychiatry, psychology.

8.1 THE IMPORTANCE OF EARLY DETECTION OF MILD IMPAIREMENT OF COGNITIVE FUNCTION

Studies in primary care have shown that over 90% of patients with minor cognitive decline are not clinically evaluated and remain undetected by their family doctor, although this is the first link with patients with high-risk comorbidities. This reality can be explained by neglecting or not recognizing the onset symptoms, by appreciating that memory loss is a physiological process in the elderly, due to lack of effective medication or because symptomatic medication can not be initiated by the family doctor. It is advisable to inform patients at risk of developing dementia at an early stage, and the detection of minor cognitive impairment can provide advantages in terms of appropriate treatment and control of comorbidities that increase the risk of developing or progressing functional decline.

8.2 PRESUMPTIVE DIAGNOSIS OF MINOR IMPAIREMENT OF COGNITIVE FUNCTION

The presumptive diagnostic algorithm includes:

● exclusion of iatrogenic, vascular, traumatic, metabolic, psychiatric causes (delirium, depression), which can lead to a cognitive decline

● examination on four clinical levels:

► anamnestic, to identify the accusations or observe the alteration or decline of cognitive function by the patient or family

►objectification of this decline through structured testing of cognitive function (memory, attention, etc.)

► exclusion of the affectation of normal daily activities

►exclusion of signs of dementia

● analysis of hematological and biochemical parameters (electrolytes, blood glucose, markers of renal function), thyroid function testing and determination of serum levels of vitamin B12 or folic acid.

● neuroimaging: CT, MRI, PET, SPECT

It is recommended that cognitive function be tested in all patients who experience (through self-assessment or mid-term assessment) impaired memory or

thought processes, as well as in adults over 65 years of age who are associated with high risk factors. for MCI: history of diabetes stroke, depression, difficulties with self-management of medication or professional or personal activities. It is appropriate to maintain an evaluative attitude towards signs and symptoms of cognitive impairment, especially memory and language in high-risk patients, through the use of tools such as the Dementia Screening Indicator in primary care clinics. The family doctor may perform such tests or transfer the patient to the psychiatric, geriatric, neuropsychology departments or to centers specializing in the diagnosis and follow-up of patients with cognitive decline or dementia.

In some countries (eg the United Kingdom) it is recommended to actively detect cognitive impairment and secondary prevention of dementia in middle-aged or elderly patients with vascular risk factors or controllable risk factors (smoking, excessive alcohol consumption, obesity, diabetes, hypertension or hypercholesterolemia). These patients are provided with regular follow-up consultations at 6-12 months or whenever the progression of cognitive decline or the appearance of the functional one is observed.

8.3 PRECLINICAL STAGE OF ALZHEIMER'S DEMENTIA

36 million people worldwide suffer from Alzheimer's disease, and by 2050 it is estimated that there will be 115 million cases. Brain changes occur even 20 years before the onset of the first symptoms.

The two main features of this stage are related to the absence of clinical symptoms (cognitive impairment does not appear yet), but to the presence of changes in specific biomarkers (beta-amyloid accumulations). Thus, the evaluations performed at this stage do not aim at diagnosing the disease, but may assess the level of risk of further developing dementia and refer in particular to genetic testing and β-amyloid markers in the cerebrospinal fluid. Cognitive assessment at this stage is recommended only to differentiate, clinically, the initial cognitive status from the next, when mild cognitive impairment occurs. Patient history data (family dementia cases), genetic data, patient lifestyle data, an active lifestyle, and a positive mood can also be collected, and are considered protective factors, while a sedentary lifestyle, lack of physical and intellectual activities, as well as a depressed mood, are risk factors for dementia. The evaluation performed at this stage of disease evolution has more of a prognostic purpose.

Early detection of the disease is essential, given the irreversible nature of neuropathological changes, and currently the main challenge is the discovery of biomarkers to be highlighted by minimally invasive methods.

Scientists at the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association are proposing a new definition of dementia, based on biomarkers. The biological changes that appear in the patients' brains are brought to the fore, and not the clinical

manifestations as before. Thus, asymptomatic patients will be able to be enrolled in studies, new drugs can be tested more effectively and the natural evolution of the disease will be investigated, being able to intervene at the optimal time, which is certainly not the stage of dementia.

Until now, clinical criteria were used to establish the diagnosis, symptoms related to cognitive and behavioral changes, and biomarkers had the role only to confirm the diagnosis. It is considered that dementia is not a disease but a syndrome that includes signs and symptoms that can be caused by multiple diseases, Alzheimer's being one of them. It was found that between 10 and 30% of those diagnosed with Alzheimer's disease do not have neuropathological changes associated with autopsy or do not show characteristic changes on PET examination or examination of cerebrospinal fluid. Also, the neuropathological changes associated with Alzheimer's disease may occur without signs or symptoms. Between 30 and 40% of individuals with cognitive impairment presented at autopsy with neuropathological changes or altered biomarkers. Cognitive symptoms are not the ideal way to define Alzheimer's disease. The traditional approach used so far introduces biomarkers into the diagnostic process after the clinical manifestations appear, which happens late in the evolution of the disease.

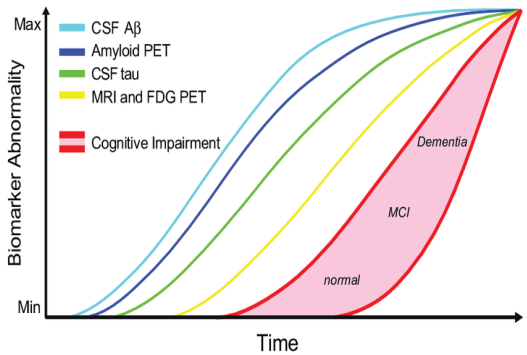
Modification of biomarkers in the evolution of Alzheimer's disease

Studies have shown that irreversible changes occur in the preclinical stages (before the disease manifests itself). Also, little is explored therapeutic options that address the early stages of the disease. Cerebrospinal fluid (CSF) is currently used as an important source of biomarkers such as **amyloid beta** (Aβ), tau protein and tau phosphorylated protein.

AT (N) (C) is the proposed scheme that groups biomarkers into 3 categories.

A reffers to **Aβ amyloid plaques** observed by PET imaging or by determination of CSF - Aβ42 or by the Aβ42/Aβ40 ratio.

T corresponds to **tau protein -** determined either from CSF, as your phosphorylated protein (p-tau) or by PET highlighting the specific neurofibrils in the parenchyma, which when accumulated blocks communication between neurons.

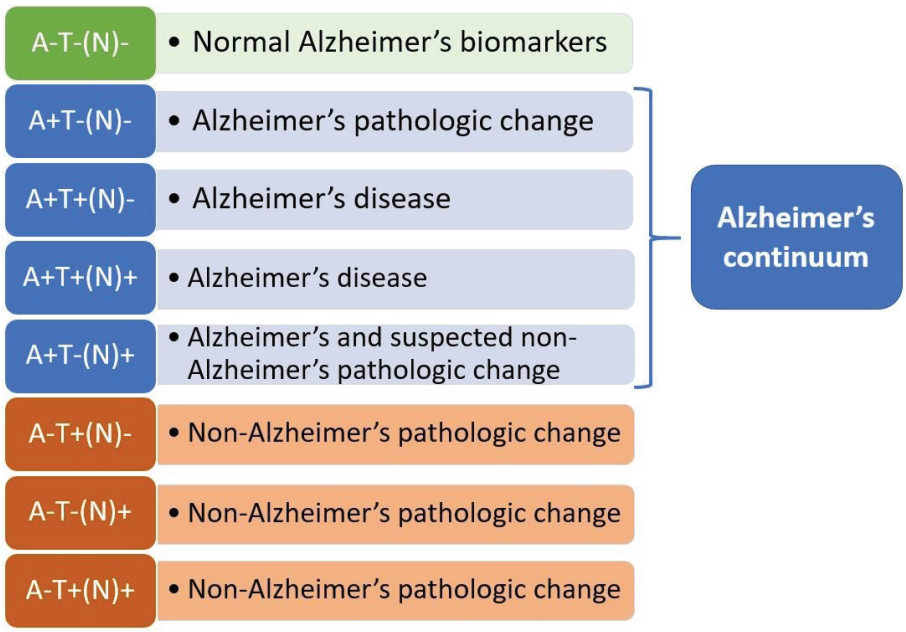


N refers to the neuronal injury or neurodegenerative process caused by MRI, PET, or measurement of your total CSF protein. Neural injury can occur due to trauma, the aging process and not necessarily due to the disease itself.

C - describes cognitive changes

If before we talked about preclinical Alzheimer's disease, mild cognitive impairment (MCI) and dementia, today we propose another notion - "cognitive continuum".

Changes in Alzheimer's disease are not considered separate entities, but early or advanced stages of this condition. **Category A** determines whether the person is in this continuum, while **category T** biomarkers identify patients with Alzheimer's disease. Indices A and T show specific neurological changes that define the disease while (N) and (C) are nonspecific. The parameters that end BA must be specific, while the parameters by which severity is assessed do not. If the Aβ biomarker is present and your protein is normal, the patient would fall into the category of "pathological change associated with Alzheimer's disease". The term 'Alzheimer's disease' is used only in the presence of both markers - Aβ and tau.



A team of researchers at the Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute (SBP) has identified a new biomarker, the DAG peptide, that could function both as an accessible method for diagnosing disease early and as an effective route of administration. of drugs in areas of the brain where a neuroinflammatory process occurs.

The target of the DAG peptide is CTGF, a growth factor of connective tissue that occurs in the brains of Alzheimer's patients before amyloid plaques.

The DAG peptide binds to the endothelial cells that make up the inner layer of the cerebral vessels, which has very important implications both for diagnosis and in terms of easy administration of treatment. DAG reaches the affected areas, not only in the case of Alzheimer's disease, but also in other diseases that have an inflammatory component: glioblastoma, brain trauma, Parkinson's disease, stroke; is a cyclic peptide composed of nine amino acids that are concentrated in the hippocampus, accumulates in endothelial cells lining the cerebral vessels and in astrocytes that form part of the neurovascular unit, the substrate to which DAG binds is the growth factor of connective tissue (CT), a protein expressed in large quantities in the brain affected by Alzheimer's. CTFG is an extracellular matrix protein with multiple roles: in cell adhesion, angiogenesis, migration, cell proliferation and in the process of tissue repair. The protein is expressed in increased amounts in response to inflammation, which confirms previous studies that have shown the important role that inflammation plays in the pathogenesis of Alzheimer's disease. effective and early therapeutic intervention.

The diagnosis of Alzheimer's disease only on the basis of clinical symptoms and cognitive tests is correct in 70-80% of cases. Therefore, a definite diagnosis of the presence of a degenerative disease is very important to distinguish between age-related memory disorders and dementia in the early stages.

In this context, a series of immunological tests have been developed, with the help of biomarkers taken from cerebrospinal fluid (CSF), which allow a clear, rapid and complete diagnosis of Alzheimer's disease:

► Elecsys ß-Amyloid test (1-42) CSF
► Elecsys Phospho-Tau test (181P) CSF
► Elecsys Total-Tau CSF test

Early diagnosis of dementia allows affected people and their families to become aware of the situation at an early stage, so that they can take steps to ensure an improved quality of life. In addition, a diagnostic tool that better identifies patients with Alzheimer's disease can help doctors better evaluate treatment options.

8.4 STAGE OF MILD COGNITIVE DYSFUNCTION

8.4.1 Symptoms of dementia

During this stage, the first clinical signs appear, manifested by slight to moderate deterioration of one or more cognitive areas, but without affecting the person's functionality in daily activity. The symptoms of dementia are related to frequent and progressive memory loss, loss of concentration, attention to certain everyday things and decreased visual perception.

Early Signs of Dementia & Alarm Signs for Dementia

Dementia is very difficult to detect, and the signs that appear in the early stages of the disease are subtle and vague, and can often be ignored. One or more of the following manifestations may suggest changes specific to cognitive impairment:

- Confusion
- Loss of the ability to perform daily tasks, difficulties in performing daily activities
- Behavior and personality changes
- Apathy and withdrawal in isolated areas
- Frequent and progressive memory loss
- Language and communication problems, difficulties in finding words
- Disorientation in time and space
- Impairment of judgment and reasoning
- Wandering things
- Loss of motivation and initiative, restriction of the sphere of interests
- Mood swings
- Reduced compliance with medication and recommendations

Incipient/Minor Cognitive Impairment

People diagnosed with MCI (mild cognitive impairment) are already experiencing symptoms such as memory loss, but these are very difficult to differentiate from normal aging. The person will experience daily problems, which differ in severity. Usually, people with MCI get dementia, generally Alzheimer's. About 40% of people with MCI end up suffering from dementia within three years, and about 80% of these people suffer from the condition within 6 years. Although a person suffering from MCI cannot resort to a treatment to heal, there is a chance to slow down or even stop the progression of the disease. Normally, one in 8 people with memory impairment will progress to dementia, but it is not possible to say which of these people will be affected.

8.4.2 Medical evaluation of a patient with dementia syndrome

History and history of the disease:

Premorbid level of cognitive functioning, risk factors, personal pathological history, mode of onset

Discussion with the patient, with the family

The most common questions asked by the doctor will be:

- What are the symptoms?
- When did they start?
- How do your symptoms manifest?
- Do you have symptoms that appear and disappear or are persistent?
- Did you give up certain activities you were doing because of your symptoms?

• How severe are these symptoms?
• Are you on medication? If so, what kind of treatment?
• Do you have other conditions?
• Are there cases of Parkinson's, Huntington's disease in your family?
• Have you been going through a moment of major importance lately?
• Have you had a more stressful time lately?

General clinical examination:

- Signs can be highlighted to guide the diagnosis of a general medical condition that is accompanied by dementia: hypothyroidism, severe anemia, neoplasm, AIDS, syphilis, etc.

Psychiatric examination (of mental health and clinical cognitive examination):

Other conditions (delirium, depression, post-psychotic states, substance dependence, pseudo-cognitive impairment: anticholinergics, benzodiazepines, beta-blockers, diuretics, etc.) that may influence cognition must be excluded.

All psychic functions are examined, with emphasis on orientation, attention, memory, language, praxis, execution functions

Neurological examination:

Specific neurological signs can be highlighted to guide the diagnosis of a primary neurological disease that is accompanied by dementia (Parkinson's disease, Wilson's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, etc.)

Alzheimer's dementia can be distinguished from vascular dementia or the rebrovascular component of the neurodegenerative process is evaluated

8.4.3 Neuropsychological examination:

The psychological evaluation in the stage of mild cognitive dysfunction can have multiple purposes, all being in the direction of a better conceptualization of the case, necessary for the elaboration of the intervention plan. The evaluation may aim at:

► a screening purpose to identify cases with a risk of mild cognitive impairment. Standardized tools for assessing the level of cognitive impairment are considered the most appropriate screening tools, as they meet three essential conditions: they involve low costs, have a short application time and are easy to analyze and interpret; they may also detect minor changes indicative of mild cognitive impairment. It is recommended that screening tools target multiple cognitive areas. From the perspective of the ability to discriminate between normal cognitive functioning and mild cognitive dysfunction, the most useful tests are Qmci (Quick Mild Cognitive Impairment Screen) and MoCA (Montreal). Cognitive Assessment). In terms of the effectiveness of tools to discriminate between patients with mild cognitive dysfunction and those with dementia, the most recommended tests are GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition), Mini-Cog or MIS.

► a diagnostic purpose, respectively a differential diagnosis. In this situation, longer-term cognitive tests are used, which capture a larger number of cognitive domains: ADAS-Cog Alzheimer's Disease Assessment Scale and Mo- CA, Montreal Cognitive Assessment.

► a purpose of monitoring the efficiency of the treatment (evolution of the dysfunction). To evaluate the effectiveness of a therapeutic intervention, it is recommended to periodically check (every six months) the evolution of cognitive performance, preferably using the ADAS-Cog test.

► a prognostic goal (estimating the evolution of the disease according to protective or risk factors). It should be noted that not all people with dementia-specific biomarkers will develop a mild cognitive impairment, as well as the fact that not all individuals diagnosed with Mild cognitive impairment will later develop dementia. Therefore, an analysis of risk and protection factors is also useful. Thus, it is considered that there is a higher probability that an individual will reach the stage of dementia, if he presents damage in several cognitive areas than in one. Another category of risk factors is the existence of comorbidities (anxiety, depression, diabetes, hypertension, obesity) associated with mild cognitive dysfunction. Also notable is the relevant genetic predisposition for dementia (the presence of genetic mutations - APP, PS1, PS2). Not to be neglected is the lifestyle and health that can influence the prognosis of mild cognitive dysfunction (sedentary lifestyle, smoking, alcohol, diet, isolation, lack of social relationships and intellectual activities, etc.).

For cognitive testing (examination of attention and concentration, temporal-spatial orientation, short and long-term memory, language or execution functions) standardized tools are used. Although there is no standard battery of neuropsychological tests for assessing cognitive function, the most widely used in the outpatient department remain MMSE (Mini Mental State Examination), 6-CIT (6-item Cognitive Impairment Test), GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition) , 7-minute Screen or Mon treal Cognitive Assessment (MoCA), clock drawing test. It is necessary that the interpretation of the scores of these tests take into account factors that may influence the outcome, for example the patient's level of education, the initial score of a previous assessment, sensory impairment, various psychiatric or neurological disorders. MoCA and especially GPCOG are particularly effective and useful questionnaires for detecting minor cognitive impairment, easy to administer, in about 5-10 minutes, by medical or non-medical staff, are validated for the outpatient environment, are not influenced errors related to the level of education, are not influenced by linguistic diversity or other cultural differences and do not require the payment of copyright.

Diagnostic staging

I. Establishing the diagnosis of neurocognitive dysfunction

● observing a cognitive decline compared to previous performance in one or more cognitive areas

● cognitive deficit does not occur as a result of delirium

● cognitive deficit cannot be explained by another mental disorder (depressive disorder, skiing)
suffocation, substance abuse, etc.)

II. Establishing the etiopathogenic type of neurocognitive dysfunction (caused by Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Wilson's disease, Huntington's disease, Creutzfeldt-Jak disease, a cerebrovascular disease, etc.)

III. Establishing the degree of severity of neurocognitive dysfunction (mild - difficulties in instrumental activities such as shopping, moderate - difficulties in basic activities such as dressing, eating, severe - with total dependence on the entourage)

IV. Establishing the association of behavioral disorders (mood disorders, psychomotor agitation, apathy, etc.)

The following arguments are eloquent for Alzheimer's neurocognitive disorder:

• genetic - the existence of genetic evidence / a relevant family history
• pathophysiological - highlighting β-amyloid accumulations, neuronal degenerations
• cognitive - affecting several cognitive areas
• behavioral - cognitive impairment is often accompanied by psychopathological disorders, especially mood
• functional - affecting the functionality of the individual in his daily activity
• evolutionary - cognitive decline is slow but progressive
• exclusion - other medical conditions were excluded that could explain the occurrence of cognitive decline

After establishing the diagnosis and initiating the therapeutic intervention, periodic evaluations of: - the level of functionality are necessary
- the level of cognitive impairment
- behavioral and emotional mood changes
- comorbid medical conditions
- efficiency of the medication administered

8.4.4 Laboratory tests:

In order to avoid confusion between dementia and another condition with similar symptoms, it is necessary to perform certain laboratory tests to determine exactly what is causing the symptoms. The recommended hematological and biochemical parameters are:

► Usual tests: blood count, blood glucose, transaminases, markers of renal function (urea, creatinine), ESR, urine summary, thyroid function test (TSH, fT4), electrolytes (serum ionogram), cholesterol, triglycerides, determination of serum vitamin B12 levels, folic acid, homocysteine

► In some cases specific analyzes may be required:

- serological tests for infectious diseases: AIDS, syphilis, borreliosis, herpes encephalitis

- immunological tests for the diagnosis of systemic vasculitis
- toxicological tests (drugs, heavy metal poisoning)
- genetic tests (early familial Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, CADASIL)

► Evidence of biological markers for ß-amyloid deposition (Aß42, your CSF protein)

8.4.5 Neuroimaging investigations:

In the field of basic research, highlighting biological markers for ß-amyloid deposition (PET imaging for amyloid) or markers for neuronal damage (phosphorylated tau, atrophy in the temporal or hippocampal association area) using FDG-PET imaging techniques (Fluorodeoxyglucose-Positron Em Tomography), volumetric MRI or SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography), as well as the detection of synaptic dysfunction (FDG - PET, fMRI), contribute to the differential diagnosis between these three forms (normal cognitive function, MCI and dementia in the stage of onset), flattened into a clinical continuum. In the absence of biologically evaluable biological markers, neuropsychological assessment remains the gold standard for detecting impaired cognitive function.

Electroencephalographic examination (EEG) - may sometimes be required for the etiological diagnosis of dementia (suspected Creutzfeldt-Jakob disease or herpes encephalitis)

8.5 BENEFITS OF EARLY DIAGNOSIS OF DEMENTIA

Early diagnosis of dementia helps both the patient and family members by obtaining information about the disease, initiating appropriate treatment from an early stage, allows intervention on modifiable risk factors, setting realistic expectations and planning for the future.

Making an accurate diagnosis is extremely important because some conditions such as depression, thyroid disease, infections or drug side effects can sometimes produce symptoms similar to those of dementia. An accurate diagnosis can also be beneficial because some causes of dementia are treatable and totally or partially reversible, depending on the nature of the problem. A complex medical evaluation ensures the accuracy of the diagnosis and the establishment of appropriate treatment.

An early diagnosis involves maintaining the patient's independence for a longer period of time, actively involving the patient in treatment decisions, health care, and future planning. Allows the patient to make informed decisions about legal, financial and care aspects and to make known the wishes of family and friends. With a correct and early diagnosis, patients and their families can benefit from counseling and support. Families who understand the disease and the challenges that come with it are better able

to support the person with dementia and receive the right help. Early diagnosis is also extremely important for research. People with dementia can participate in clinical trials and other research to improve the diagnosis, treatment, care services and prognosis of this condition.

9.ALCOHOL AND THE BRAIN EXCESSIVE ALCOHOL CONSUMPTION - RISK FACTOR IN DEMENTIA

Alcohol is the most accessible and used drug due to the euphoric states it causes, although it has countless harmful effects on health. Although legal, alcohol, especially consumed in a frequent and excessive way, can cause chemical changes in the brain, like any narcotic. Regular consumption of a significant amount of alcohol is an important risk factor for the development of dementia of all kinds. , but especially the early one. Alcohol is a legal substance, with a wide availability, accepted by most societies, with the potential for abuse and acute and chronic toxicity. It has a depressing effect on the central nervous system, causing a decrease in neural activity. It also has an anxiolytic, antidepressant, relaxing and sedative effect, being used by many people who face anxiety, depression and insomnia. At the level of the brain, it acts on the dopamine-mediated pleasure centers. The amount from which the risk of alcohol problems increases is:

► in men 14 drinks/week or 4 drinks/day
► in women 7 drinks/week or 3 drinks/day

A standard drink (or “drink”) is defined as 12 g of pure alcohol and is equivalent to 330 ml of beer or 150 ml of wine or 30 ml of spirits (vodka, whiskey).

Studies have shown that of the more than 57,000 cases of early dementia observed in France between 2008 and 2013, more than half (57%) were directly attributed to alcohol-related brain injuries (18% being associated with excessive consumption), according to the study published in the journal Lancet Public Health. In addition, excessive alcohol consumption has been associated with a three-fold higher risk of dementia of all types. The link between dementia and alcohol requires further study, but it probably results from the fact that alcohol causes permanent brain damage.

It has also been found that a significant amount of alcohol consumption is frequently associated with:
- hypertension
- diabetes and
- heart disorders,
factors that "per se" are considered a major risk for stroke and dementia.

9.1 HOW ALCOHOL IS PROCESSED BY THE BODY

The body measures alcohol according to the amount of alcohol consumed. Because the liver cannot metabolize too much alcohol, the excess will be sent into the blood and the body will experience intoxication. When it senses the presence of alcohol in the blood, the brain releases dopamine, a neurotransmitter associated with the sensation of pleasure. The brain learns to associate alcohol with pleasure, and over time, after alcohol tolerance sets in, it needs increasing amounts to identify pleasure. If this practice is not kept under control, addiction leads to abuse. Once in the brain, alcohol acts directly on nerve cells and intervenes in synaptic processes, stopping any activity in the body, also having an effect on emotions, judgment, balance, memory, speech or anger level.

9.2 THE IMPACT OF ALCOHOL ON THE BRAIN

At the brain, alcohol acts on neurons in the ventral tegmental area (ATV), also known as the "pleasure center", stimulating the release of dopamine - the neurotransmitter of well-being by blocking a potassium channel called KCNK13, which is located in the membrane of neurons. which releases dopamine in ATV; when the canal is blocked, the neurons increase their activity and release more dopamine.

The KCNK13 channel is absolutely necessary for the alcohol to stimulate the release of dopamine from those neurons, without this channel the alcohol cannot stimulate the release of dopamine, the alcohol consumption being less satisfactory. Researchers believe that this KCNK13 channel may be an extremely important new target for drugs that could help those who are addicted to alcohol.

In addition to stimulating the activity of dopaminergic neurons, alcohol also enhances synaptic transmission mediated by GABA and Glycine; inhibits glutamatergic receptors and NMDA receptors, modulates the function of nicotinic acetylcholine receptors.

9.2.1 Brain structures affected by alcohol:

► cerebral cortex, causing impaired cognitive function and behavioral disorders.
► the frontal lobe, which plays an important role in the processes of planning, forming ideas, making decisions or activating self-control.

► the cerebellum, responsible for coordination, causing balance and coordination disorders.
► the hippocampus, affecting short-term memory or the ability to learn.
► the hypothalamus, causing disturbances in blood pressure and pulse, hunger and thirst and body temperature.
► spinal bulb, causing damage to vital cardiorespiratory centers.

Excessive alcohol consumption causes a neuroinflammatory response in the hippocampus and frontal cortex, neuronal loss and functional deficits, reduced hippocampal neurogenesis, loss of cholinergic neural phenotype and changes in the frontal cortex.

9.2.2 The effects of alcohol on the brain

- alcohol has a depressing effect on the central nervous system, its ingestion causing drowsiness, an effect depending on the amount consumed; Over time, alcohol changes the architecture of sleep, decreasing periods of deep sleep and increasing the number of awakenings during the night;
- under the influence of alcohol, emotions can become exaggerated: the consumer is excessively happy, expansive or on the contrary, cries easily;
- in the short term, alcohol has an anxiolytic effect, but the period of relaxation and mental comfort is short;
- influences the pleasure centers (dopamine-mediated) and the reward system in the brain, which partly explains the installation of alcohol dependence;
- acts on the production of opioid substances, which explains the analgesic effect;
- affects the hippocampus, with a direct impact on memory (the consumer no longer remembers what he did during consumption and immediately afterwards);
- increased blood alcohol level above 0.05% causes disorders of nerve activity in the frontal lobe and thus, difficulties in impulse control and decision making, decreased thought and judgment, reduced censorship;
- the effect of alcohol on the cerebral amygdala determines consumers not to realize that certain actions of theirs can have dangerous effects and thus scandals, violence, accidents can take place;
- the action of alcohol on the cerebellum leads to loss of balance, coordination of movements and instability of gait;
- when the alcohol level exceeds 0.04%, the functioning of the reflex centers in the brainstem that controls breathing, circulation, coughing, sneezing, swallowing can be inhibited, they become unable to regulate the vital functions of the body, in extreme cases death can occur;
-can cause Wernicke-Korsakoff syndrome by affecting the metabolism of vitamin B1, a deficiency that can lead to memory and mental disorders.

9.3 NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF ALCOHOL CONSUMPTION

Alcoholic dementia

It is caused, in addition to the direct toxic effect of alcohol, by multiple nutritional and vitamin deficiencies induced by chronic alcoholism, as well as by repeated craniocerebral trauma. It occurs in chronic alcoholics (former heavy-drinkers), after many years of degradation and social marginalization.

Stroke

Stroke is common in alcoholics; they may be hemorrhagic, embolic and thrombotic in nature and are due to the presence of hypertension, dyslipidemia, atherosclerotic disease and / or coagulopathies. The presence of a coagulopathy may also be responsible for the increased incidence of their subdural hematomas in those with craniocerebral trauma.

Symptomatic seizures (rum fits)

Alcohol-related seizures are usually generalized, without aura, shortly (6-8 hours) after the breakdown of alcohol consumption and may herald the onset of withdrawal.

Chronic alcohol use and its repeated interruptions lead to a lowering of the threshold for the onset of seizures. The risk of seizures is proportional to the amount of alcohol administered.

Cerebellar disorders

Alcohol intoxication leads to coordination disorders, changes in motor skills and causes balance disorders.

Alcoholic peripheral neuropathy

It is determined both by the direct action on the nerve fiber and by the indirect action by fictitious nutrition. In severe cases, the nerves that regulate the internal functions of the body can be affected. Symptoms may include: paresthesias, limb pain, muscle weakness, muscle cramps, heat intolerance, impotence, urinary incontinence, difficulty urinating, constipation, diarrhea, nausea, vomiting, etc.

Alcoholic amblyopia

This condition can occur in people with chronic alcohol use. Symptoms include visual disturbances, including scotomas, and decreased visual acuity beginning with the central portion of the visual field. The disorder is caused by the toxic effect of alcohol on the optic nerve, leading to optic neuropathy. Because alcohol causes depletion of nutrients throughout the body, alcoholic amblyopia is linked to thiamine deficiency, which leads to damage to the optic nerve. Alcoholic amblyopia is reversible if treated with proper diet and multivitamins, especially thiamine (vitamin B1). Untreated, it leads to irreversible damage to the optic nerve and loss of vision.

Effects on sleep

Alcohol is an stimulant that leads to sleep and maintenance insomnia, as well as fatigue, primarily psychically, during the day; decreases the REM (Rapid Eye Movement) period of sleep, ultimately causing sleep deprivation.

The occurrence of obstructive sleep apnea may be caused or aggravated by alcohol due to the inhibitory effect of alcohol on respiration and relaxation of the upper respiratory tract.

9.4 OTHER SOMATIC COMPLICATIONS OF ALCOHOL CONSUMPTION

The effects of alcohol on the liver

Liver toxicity to the liver is due to the preferential use of alcohol by liver cells as a "preferred fuel". Even a small amount of alcohol disrupts gluconeogenesis and causes the metabolism of certain carbohydrates in fats to bypass. Liver damage begins with steatotic transformation of the liver followed by alcoholic hepatitis, perivenular fibrosis and, in the last phase, by liver cirrhosis.

The effects of alcohol on the stomach

Alcohol promotes colonization of the stomach with the bacillus Helicobacter Pylori, leading to gastritis and ulcers.

The effects of alcohol on the pancreas

Alcohol can cause a decrease in pancreatic enzymes, causing chronic and acute pancreatitis. Recurrent episodes of pancreatitis manifested by exocrine and endocrine insufficiency can lead to diabetes mellitus, poor absorption and deficiency of fat-soluble vitamins (A, D, D2, E, K, F).

Cardiovascular complications

25% of patients with chronic alcohol use have some form of cardiovascular disease. Pathogenesis is primarily due to the toxicity of alcohol on striated muscle fiber leading to inflammation of the heart muscle, cardiomyopathy, arrhythmias and abnormalities of the left ventricle, toxic heart syndrome, hypertension, hyperlipidemia (which is the result of increased lipogenesis by oxidation alcohol).

Metabolic complications

- anomalies in the regulation of carbohydrate metabolism due to liver and pancreatic dysfunction.
- decreased brain protein synthesis, causing brain atrophy

Hematological complications: anemia (iron deficiency, B12, gastrointestinal bleeding), leukopenia, thrombocytopenia, coagulopathy

Neoplasm

People with chronic alcohol use have an increased risk of cancer of the aero-digestive tract (lips, oral cavity, tongue, pharynx, larynx, esophagus, stomach and

colon), breast, liver, bile ducts and lung cancer, alcohol having the role a co-carcinogen, i.e. potentiates the carcinogenic effect of other factors such as tobacco.

Nutritional complications

Alcohol is an important source of calories without nutritional value, being one of the major causes of nutritional deficiency. Factors contributing to nutritional deficiency are direct tissue toxicity, disruption of nutrient absorption and metabolism. Lack of thiamine (vitamin B1) leads to Wernike-Korsakoff syndrome, beriberi disease and polyneuropathy. Vitamin B6 deficiency causes neurological, hematological and dermatological dysfunctions. The decrease in the amount of folic acid and vitamin B12 is manifested by megaloblastic anemia and its associated neurological deficits. Decreased zinc is associated with dry and rough skin, mental lethargy, impaired taste and decreased appetite. Levels of vitamins A, B2, C, D, E, K, Mg, Ca, folate, phosphate and Fe are low in chronic alcohol users.

9.5 PSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH ALCOHOL CONSUMPTION

- acute intoxication
- alcohol abuse and dependence
- sevraj ethanolic +/- delirium tremens
- alcohol-induced depression and anxiety
- alcoholic hallucinosis
- Wernicke's encephalopathy
- psihoza Korsakoff
- mild to severe cognitive impairment (alcoholic dementia)
- personality disorders

Personality disorders (antisocial, avoidant, borderline) are frequently associated with ethanol abuse. Prolonged consumption can lead to an organic personality disorder.

Anxiety and depression are present in 90% of chronic consumers, both during consumption and during the early/late serving period.

Suicide is much more common in people addicted to alcohol, by involving serotonin that mediates the aggressive-impulsive behavior of alcoholics. One in three cases of suicide is based on alcohol consumption.

Hallucinosis refers to opinions / impressions, whose authenticity the individual tries to test; he is worried about a possible infidelity of his partner, he often has a delusional idea of jealousy, he has ideas of persecution, of prejudice.

Alcoholic dementia . It represents the degeneration of the brain due to alcohol, the progressive degradation of the cerebral functions, in a first phase being disturbed the short-term memory, later, the evolution being towards aggravation, seriously affecting the quality of life of the patient.

Symptoms of alcoholic dementia:
- Inability to make decisions
- Irascibility
- Inability to recognize people, places and things
- State of psychomotor agitation
- Mental confusion
- Memory disorders, Alcohol-induced persistent amnestic disorders
- False memories

Alcoholic dementias are differentiated from other dementias by early impairment of ethical and moral sense, by sexual disinhibition, immoral acts, crimes and forensic acts.

Wernicke-Korsakoff syndrome

The most common form of alcoholic dementia is Wernicke-Korsakoff syndrome, a combination of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. This is caused by a deficiency of thiamine (vitamin B1), which occurs as a result of chronic alcohol consumption. Wernike encephalopathy is a short-term condition that occurs in the first stage of this syndrome and poses a serious danger to the patient's life. Wernike encephalopathy is followed by the second phase of the disease - Korsakoff's psychosis, which is actually caused by the damage caused by encephalopathy.

Korsakov Psychosis (Alcohol Deficiency Encephalopathy)

It is a chronic disorder that occurs in people addicted to alcohol, due to deficiency of thiamine (vitamin B1), a vitamin involved in alcohol metabolism. The patient is temporally-spatially disoriented and on his own person, he is not able to fix recent events, he reports events that did not happen due to memory disorders and difficulties in processing recent events (conspiracies), he has polyneuropathy. Evolution:
- for healing, under the conditions of alcohol abstinence and treatment with vitamin B1 (100mg 2-3 times a day for 3-12 months)
- to Wernicke's encephalopathy
- to alcoholic dementia
- Rarely to exitus.

Wernicke's encephalopathy

It is an acute neurological disorder due to thiamine deficiency (vitamin B1); it can progress to Korsakov syndrome (chronic disorder) or lead to death. The classical triad consists of disorders of balance and gait, disorders of the movement of the eyeballs (nystagmus, ophthalmoparesis) and altered mental status. Psychic symptoms: severe attention deficit disorder, concentration and memory, confusion, periods of apathy, drowsiness to numbness, which may alternate with psychomotor agitation and insomnia, delirium, hallucinations, confusion.

Alcohol dementia is triggered by chronic and abusive alcohol consumption combined with poor nutrition. Thiamine, which is part of the B vitamin complex, is

often lacking in the body of alcoholics, affecting brain function. It is found in foods such as whole grains, bananas, lentils and potatoes.

Treatment in alcoholic dementia

For the effective treatment of alcoholic dementia, it is important that it be diagnosed as early as possible, increasing the chances that the damage is still reversible, not permanent. First of all, the patient must give up alcohol consumption, but also adopt a healthy and nutritionally balanced diet. For the treatment of alcoholism, a drug treatment can be used to support the patient's efforts and help him get rid of alcohol addiction; Vitamin B1 (Thiamine) is also recommended, which can stop the progression of dementia, as well as Memantine, a drug that is usually used to treat Alzheimer's dementia, but which has also been shown to be effective in alcoholic dementia. partial recovery of brain functions and, especially, of memory. In cases where alcoholic dementia is detected in the early stages and treated, and the patient gives up alcohol, there is a good chance that brain functions will be fully recovered. On the other hand, in more serious cases, brain functions are permanently lost, and the patient and his family must accept and adapt to the new situation.

10.DEMENTIA PREVENTION

Preventing the deterioration of cognitive functions is a constant concern of researchers. Involvement in cognitive, physical, social activities reduces the rate of decline of our brain as we age. There are approximately 50 million people with dementia worldwide, and this number is estimated to increase to 152 million by 2050, especially in low- and middle-income countries, where about two-thirds live. from people with dementia. Dementia affects individuals, their families and the economy, with global costs estimated at about $ 1 trillion annually.

The number of older people, including those diagnosed with dementia, is rising, with declining mortality, including infant mortality. However, the age-specific incidence of dementia has declined in many countries, probably due to improvements in education, nutrition, health care and lifestyle changes. In general, a growing body of evidence supports potentially modifiable risk factors for dementia, developed by the Lancet Commission in 2017, on dementia prevention, intervention and care: poor education, hypertension, hearing impairment, smoking, obesity, depression, physical inactivity, diabetes and low social contact. Currently, due to scientific arguments, three other risk factors for dementia have been added: excessive alcohol consumption, traumatic brain damage and air pollution. An updated dementia prevention model with 12 risk factors was developed. Together, the 12 modifiable risk factors account for about 40% of dementias worldwide, which could therefore theoretically be prevented or delayed. The potential for prevention is high and could be higher in low- and middle-income countries, where dementia occurs more frequentely.

It is considered that it is never too early and never too late in life to prevent dementia. Early risks (under the age of 45), such as lower education, affect cognitive reserve; risk factors of middle age (45-65 years) and later life (over 65 years) influence cognitive reserve and trigger neuropathological developments. Culture, poverty and inequality are key factors in the need for change. The people who are the most private need these changes the most and will get the most benefit.

National initiatives are needed to prioritize the education of all children, public health programs that promote reduced alcohol consumption, smoking cessation, proper nutrition, regular control of systolic blood pressure (during the average life should aim at 130mm Hg or less to delay or prevent dementia) and glycemic values (especially those with predisposed hereditary position), as well as maintaining physical, social and cognitive activity in adulthood and old age. Sustained exercise during the middle life and possibly in the afterlife protects against dementia, probably by reducing obesity, diabetes and cardiovascular risk. Political decision-makers should also step up measures to improve air quality, especially in areas with high air pollution. Using hearing aids seems to reduce the risk of hearing loss.

Three prevention strategies can be distinguished:

Population prevention, prevention in people at high risk and secondary prevention. All three strategies are necessary and complementary. The population strategy is, in particular, essential for reducing the overall incidence of the disease, because its objective is to reduce risk factors at the population level, through changes in lifestyle and the environment that affect the entire population. This type of strategy is best achieved by establishing ad hoc policies and interventions at the community level. Strategies aimed at reducing overall risk at the individual level include primary prevention strategies for high-risk individuals and prevention. secondary. The first are addressed to healthy people belonging to the upper area of the risk distribution, and the secondary prevention are addressed to patients with organ injuries or installed diseases (stroke, CBT, hypertension).

Prevention refers to policies and people. Contributions to the risk and mitigation of dementia begin early and continue throughout life, so it is never too early or too late. These actions require both public health programs and personalized interventions that should be targeted especially at high-risk groups. Recommendations:

• Specific actions for risk factors throughout life
• Aim to maintain systolic BP of 130 mm Hg or less in middle age (from the age of approximately 40 years (antihypertensive treatment is the only effective preventive drug known for dementia)
• Encourage the use of hearing aids for hearing loss and reduce hearing loss by protecting your ears from excessive noise exposure
• Reduce exposure to air pollution
• Prevent head injuries, various craniocerebral injuries
• Limit alcohol consumption, as alcohol abuse increases the risk of dementia
• Avoid smoking and support smoking cessation, as this reduces the risk of dementia even later
• Provide all children with primary and secondary education
• Reduce obesity and control diabetes. Support physical activity both in adulthood and in old age
• Addressing other risk factors for dementia, such as sleep, through lifestyle interventions, will improve overall health.
• Addressing inequality and protecting people with dementia
• Many risk factors are grouped around inequalities, which occur especially in minority ethnic groups and vulnerable populations. Addressing these factors will involve not only health promotion, but also social action to improve the circumstances in which people live their lives.
• The incidence of dementia is higher in low- and middle-income countries due to an aging population and the higher frequency of potentially modifiable risk factors.

10.1 Primary and secondary prevention of cognitive decline and dementia through intervention on modifiable risk factors . Possible brain mechanisms for improving or maintaining cognitive reserve and reducing the risk of potentially modifiable risk factors in dementia

Risk factors in early life (education), middle age (hypertension, obesity, hearing loss, traumatic brain injury and alcohol abuse) and later life (smoking, depression, physical inactivity, social isolation, diabetes and air pollution) may contribute to increasing the risk of dementia. There is conclusive evidence for all of these risk factors, although some late-life factors, such as depression, have a two-way impact and are also part of the dementia prodrome.

Education and cognitive stimulation

The higher level of education of children is considered to reduce the risk of dementia, due to the increase in general cognitive ability, along with education, before reaching a plateau in late adolescence, when the brain reaches its highest plasticity; there are relatively fewer additional gains with education after the age of 20. This suggests that cognitive stimulation is more important at the beginning of life.

Hearing impairment

Hearing loss is a major risk factor for cognitive decline and dementia, probably due to reduced cognitive stimulation. The WHO threshold for hearing loss is 25 dB. A cognition was recorded at each 10 dB reduction in hearing, which continued below the clinical threshold (below 25 dB). Studies have shown that hearing impairment (measured by audiometry) is associated with a greater reduction in the volume of the temporal lobe, including in the hippocampus and entorhinal cortex.

Craniocerebral trauma (CBT)

Severe CBT has been found to be associated with hyperphosphorylated pathology in the hippocampus, increasing the risk of dementia at 1 year, and the risk has remained high, although attenuated over 30 years. Minor and moderate CBT has a lower risk of dementia compared to severe or multiple CBT. A cohort study of elderly adults with concussion found that the risk of dementia doubled; It is also interesting that those who took statins had a 13% lower risk of dementia compared to those who did not have statins, suggesting that statins may alleviate brain edema caused by injury, oxidative stress, protein aggregation. amyloid and neuroinflammation.

High blood pressure

Persistent hypertension in middle age is associated with an increased risk of late dementia, regular physical activity, healthy diet, optimal blood pressure <120 / <80 mm Hg, cholesterol and normal blood sugar), compared to people with at least one of these risks, had a risk of less than 10 years for vascular dementia and Alzheimer's disease It has been found that in people with persistent systolic blood pressure of 130 mm Hg or higher, from a mean age of 45 to 61 years, the risk of dementia is increased even if they do not have cardiovascular disease, compared to those without hypertension. Median

hypertension, defined from the age of 40, has been associated with reduced brain volume (atrophy) and white matter hyperintensity, but not with amyloid deposition. The use of hypotensive drugs has revealed a reduction in the risk of approximately 10%. Studies have also shown that there is no difference between classes of hypotensive drugs in terms of reducing the risk of dementia or cognitive decline. It has also been reported that statins administered to the elderly at risk of vascular disease do not prevent cognitive decline or dementia, do not reduce the risk of death, physical disability or cardiovascular disease.

Vascular disease of the brain, in the pathogenesis of which long-lasting hypertension occupies an important place, leads to structural changes in microcirculation in brain tissue, which causes chronic ischemia, small strokes that destroy the substance, structural damage of white matter (B syndrome)) and scars, all of which disable nerve pathways essential for thought, memory and learning processes. The beneficial effects of blood pressure control have been confirmed in the incidence, complications and mortality of cardiovascular, renal and ocular diseases, but the SPRINT study is the first to highlight a direct link between hypertension and dementia and is the first study to report a effective reduction of the risk of progression in all forms of dementia through antihypertensive therapy. Early detection of these lesions in the brain could determine the therapeutic interventions needed to lower blood pressure in these patients, either through medication or through lifestyle changes (smoking cessation, physical activity, low-sodium diet, rich in vegetables and fruits).

Antihypertensive therapy, which targets a systolic blood pressure below 120 mmHg, reduces the risk of mild cognitive impairment (MCI) by 19%. Also, by strict control of hypertension, the frequency of lesions in the cerebral white matter was reduced. What is even more promising is that all forms of dementia, including Alzheimer's, were reduced by 17% in patients who could be brought to systolic blood pressure values below 120 mmHg, compared to patients whose systolic blood pressure persisted at higher values.

In the group of patients at risk for Alzheimer's dementia or with clinical forms of predementation, those who could be effectively treated with antihypertensive medication and had the desired reduction in systolic pressure (below 120 mm Hg), maintained consistently for more than three years, have shown a 17% reduction in the incidence or progression of the disease, greater than that ever achieved by any thiamyloid medication.

The main objective of the treatment of the hypertensive patient is to obtain the maximum reduction of the total risk of long-term cardiovascular morbidity and mortality. This requires the treatment of all identified reversible risk factors, including smoking, dyslipidemia or diabetes, as well as the appropriate management of associated clinical conditions and the treatment of hypertension per se. If possible, BP should be reduced to below 140/90 mmHg in all hypertensive patients with an indication for treatment and even lower if adverse reactions allow. In diabetic patients,

antihypertensive treatment should be more intensive, with a therapeutic target of <130/80 mmHg proposed. If possible, the same target value is recommended in subjects with installed cardiovascular disease.

Physical inactivity vs. exercise and fitness

Physical activity studies are complex. Physical activity patterns change with age, generation, and morbidity and differ by gender, social class, and culture. Studies suggest a relationship with the potential to reduce the risk of dementia, with the WHO recommending at least 150 minutes of exercise a week to adults. They can be planned exercises, cycling or usual activities.

Meta-analyzes of longitudinal observational studies lasting 1-21 years have shown that exercise is associated with a reduced risk of dementia and there is compelling evidence for physical activity that protects against clinically diagnosed Alzheimer's disease. At least weekly, moderate / intense physical activity was associated with a reduced risk of dementia. People could stop exercising due to prodromal dementia, so inactivity can be either a consequence or a cause or both in dementia and could be a higher risk for those with cardiovascular morbidity.

Diabetes

In 2017, diabetes was reported as a risk factor for dementia, being associated with an increased risk for any type of dementia, the risk increasing with the duration and severity of diabetes. Distinguishing between treated and untreated diabetes as a risk factor for dementia is difficult in observational studies. The effect of different diabetic drugs on cognitive outcomes or dementia remains unclear; no protective effect of metformin for dementia was identified and no impact on cognitive decline or dementia was observed. General type 2 diabetes is a clear risk factor for the development of future dementia, and intensive diabetes control does not necessarily reduce the risk of dementia.

Dyslipidemia

The relationship between elevated plasma cholesterol and atherosclerotic vascular disease meets all causal criteria. A 10% reduction in total plasma cholesterol causes a decrease in 25% of the incidence of coronary heart disease, and a reduction in LDL-cholesterol of 1 mmol/l (~ 40mg/dl) determines a 20% reduction in coronary events. There was also a strong relationship between low HDL cholesterol and vascular risk. Elevated plasma triglycerides signal the need to look for other factors that may be associated with the so-called metabolic syndrome. In general, total plasma cholesterol should be below 5 mmol / l (190 mg / dl) and LDL-cholesterol below 3 mmol / l. l (115 mg / dl). Statin treatment is recommended in all CVDs and in most diabetic patients, regardless of baseline, but also in patients with cerebrovascular disease or peripheral arterial disease. The statins reduce not only hyperlipidemia, but also cardiovascular events and mortality, and in maximum doses stop the progression and even induce the regression of atherosclerosis. For this reason, they must be used as first-line agents.

Excessive alcohol consumption

Excessive drinking is correlated with brain changes, cognitive impairment and dementia, being strongly associated with cultural patterns and other socio-cultural and health factors. Studies have found that alcohol use disorders (harmful use or addiction, as defined in the DCI) have been associated with an increased risk of dementia, especially for early-onset dementia for years). Low to moderate alcohol consumption is associated with a reduced risk of dementia compared to alcohol abuse. Consumption of less than 21 units of alcohol per week (1 unit of alcohol = 10 ml or 8 g of pure alcohol) could be associated with a lower risk of dementia, and for consumers of more than 21 units per week, there was an increase in risk of 17%.

Weight control and obesity

Excess weight is a current and constant concern, with evidence supporting the relationship between increased BMI and dementia. Studies in overweight and obese adults without dementia, with a mean age of 50 years, found that weight loss of at least 2kg in people with a BMI over 25 was associated with a significant improvement in attention and memory.

Obesity is becoming a global epidemic in both children and adults. It is currently estimated that over 1 billion people worldwide are overweight and over 300 million are obese. More than a third of children are overweight or obese. Excessive adipose tissue is associated with an increase in the production of free fatty acids, with hyperinsulinism, insulin resistance, hypertension and demie dyslipis. In particular, excessive central (visceral abdominal) adipose tissue has been shown to be strongly associated with metabolic and cardiovascular risk. The BMI body mass index has been used extensively to define body weight groups [kg / height (m) 2], using classifications suggested by the National Institutes of Health and the WHO. In adults, overweight is defined by an increased BMI, ranging from 25 to 29.9 kg / m2, and obesity by a BMI ≥30 kg / m2. Voluntary weight loss in obese patients can reduce or prevent many risk factors associated with obesity. Reducing total caloric intake and regular exercise are essential for weight control. Improvement in central adipose tissue through exercise is likely to occur just before weight loss.

Behavioral and cognitive-behavioral therapy are helpful for weight loss when added to diet and exercise programs. Behavioral changes have also been shown to be useful in maintaining weight loss.

Overweight drug treatment

Orlistat inhibits intestinal lipases, preventing hydrolysis and absorption of lipids. Weight loss is generally modest and gastrointestinal disorders can occur. This product should be used in combination with a complete and balanced diet. Sibutramine increases the feeling of satiety after food intake through the effect of its metabolites, which inhibit the uptake of norepinephrine and serotonin. Both contraindications and side effects are appreciable. Rimonabant is an endocannabinoid receptor inhibitor that induces modest

but sustained weight loss in combination with a caloric controlled diet. . May improve glucose tolerance, beneficially influence lipid metabolism.

Smoking

Smokers have a higher risk of dementia than non-smokers and have a higher risk of premature death before the age at which they could have developed dementia, with some uncertainty about the association between smoking and the risk of dementia. Quitting smoking, even at older ages, reduces this risk. Globally, it is estimated that 35% of non-smokers and 40% of children are exposed to secondhand smoke. It was found that in women between the ages of 55 and 64, exposure to secondhand smoke was associated with memory impairment, with the risk increasing in proportion to the duration of exposure.

Practical aspects: smoking prevention and management

Assessment of smoker-non-smoker status should be made on each occasion. All smokers should be encouraged to stop smoking. There is no age limit for the benefits of smoking cessation. All smokers should be professionally encouraged to give up all types of tobacco once and for all. The 5 A can be useful:

A - ASK (research): systematically identify smokers at all times

A - ASSESS: Determine the person's addiction and their willingness to quit

A - ADVISE (Advised): Unequivocally urge all smokers to quit smoking

A - ASSIST: Agree on a smoking cessation strategy, including counseling, nicotine replacement therapy and / or pharmacological interventions

A - ARRANGE a schedule for subsequent visits

Quitting smoking is a complex and difficult process, as this habit induces a strong dependence, both pharmacological and psychological. Quitting smoking can be facilitated by providing specialized assistance. The firm and explicit recommendation of the doctor to stop smoking completely is the most important factor for starting the smoking cessation process. Assessing the person's willingness to try to quit smoking, briefly reiterating cardiovascular and other health risks and agreeing on a specific plan with the establishment of subsequent visits, are the first decisive steps in clinical practice. and essentials of initial counseling. Both individual and group interventions can be helpful in stopping smoking. The involvement of the family in the smoking cessation process and the determination of other smoking family members to quit smoking with the patient are very useful. Nicotine chewing gum and transdermal patches have been widely used to help people who quit smoking overcome the difficult times of the first weeks or months. Antidepressant medication has been shown to be effective in long-term smoking cessation nortriptyline may be helpful in this process. Another novel pharmacological agent that may be useful is varenicline, an acetylcholine nicotine receptor agonist. In long-term smokers, varenicline treatment was associated with a smoking cessation rate of 23% at 1 year, compared with rates of 15% and 10.3% in the bupropion and placebo groups, respectively.

Depression - is associated with the incidence of dementia, having a wide variety of psychological mechanisms

Depression is also part of the prodrome and early stages of dementia, and a reverse causal relationship is possible, whereby depressive symptoms result from the neuropathology of dementia that occurs years before the onset of clinical dementia. It is believed that sometimes the symptoms of psychological distress can predict dementia, and at the end of life, these symptoms increase the risk of dementia. One study considered the effect of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, such as citalopram, known to reduce the formation of amyloid plaques, and found that the progression to clinically diagnosed Alzheimer's disease was delayed. Thus, people treated with antidepressants perform better than those who are not treated.

Social contact

Social contact is considered a protective factor, as it improves cognitive reserve and encourages beneficial behaviors, although isolation may also occur as part of the dementia prodrome. Several studies suggest that lower social contact increases the risk of dementia. Thus, lifelong single people, unmarried or widowed, have a higher risk of cognitive decline, compared to married people. High social contact (social activity and social network) was associated with better cognitive function in old age. The evaluation of socialization is done using the social contact scale which has five basic items: marital status, communication with family members, contact with friends, participation in community groups and paid employment. It was found that the score is linearly associated with low risk of dementia, the highest score on the five-point scale decreases by 46% the risk of developing dementia.

Polluted air

It is considered that air pollution and fine polluting particles have a negative impact on health in general, but also on the brain, accelerating neurodegenerative processes through cerebrovascular and cardiovascular disease, Aβ deposition and processing of amyloid precursor proteins. High concentrations of nitrogen dioxide (NO2), carbon monoxide and fine pollutants are associated with an increased incidence of dementia.

Sleep

The mechanisms by which sleep can cause dementia are not very clear, but sleep disorders have been linked to β-amyloid (Aβ) deposition, reduced activation of glymphatic elimination pathways, a low degree of inflammation, Tau protein gain and cardiovascular disease. Sleep disorders refer to a short or long duration of sleep, poor sleep quality, circadian rhythm abnormalities, insomnia and obstructive sleep apnea. All of these disorders were associated with a higher risk of dementia of all types, including for clinically diagnosed Alzheimer's disease, compared to no sleep disorder. An association between sleep duration and the risk of mild cognitive impairment or dementia has been reported, with higher risks of dementia of less than 5 hours compared to more than 5 hours and less than 7 hours and more than 10 hours of sleep, and the risks

for dementia. The postulated mechanisms of reduced sleep that lead to the accumulation of Alzheimer's disease are incompatible with the evidence that both more and less sleep are associated with an increased risk of dementia. Late-onset sleep disorders, a few years before clinical dementia, may be part of the natural history of mental illness and may be a risk factor or reflect other disorders (mood disorders or cardiovascular disease). The use of hypnotics has been found to be associated with a higher risk of dementia, regardless of sleep duration.

Diet

Observational studies have focused on the role of micronutrients in brain health and dementia (folate, B vitamins, vitamin C, D, E, selenium) as potential protective factors. It was found that the Mediterranean diet (high intake of vegetables, legumes, fruits, nuts, cereals and olive oil, low intake of saturated lipids and meat) could influence the risk of dementia by protecting against excessive risk of cardiovascular risk factors. Studies suggest that the Mediterranean or Scandinavian diet may have value in preventing cognitive decline in people with intact cognition, especially as a component of a healthy lifestyle. A healthy diet involves:

● Wide variety of foods

● Adjusted caloric intake to prevent excess weight. Encouraging the consumption of fruits, vegetables, cereals and wholemeal bread, fish (especially fatty fish), lean meat, skimmed milk products

● Replacement of saturated fats with monounsaturated and polyunsaturated fats (vegetable and marine)

● Reduced salt intake in hypertensive subjects

Ensuring well-being is the goal of good and correct care of dementia. People with dementia have complex problems and symptoms in many areas. Interventions should be individualized and take into account the person as a whole, but also the caregiver of the patient with dementia. Psychosocial interventions adapted to the patient's needs have been shown to be effective in managing neuropsychiatric symptoms.

10.2 RECOMMENDED STRATEGIES TO REDUCE THE RISCK OF DEMENTIA

The risks are particularly high in the most socially and economically disadvantaged populations, including black and minority ethnic groups.

At the level of the entire population

• Prioritize the education of all children

• Implementation of public health social policies that reduce the risk of high blood pressure in the entire population

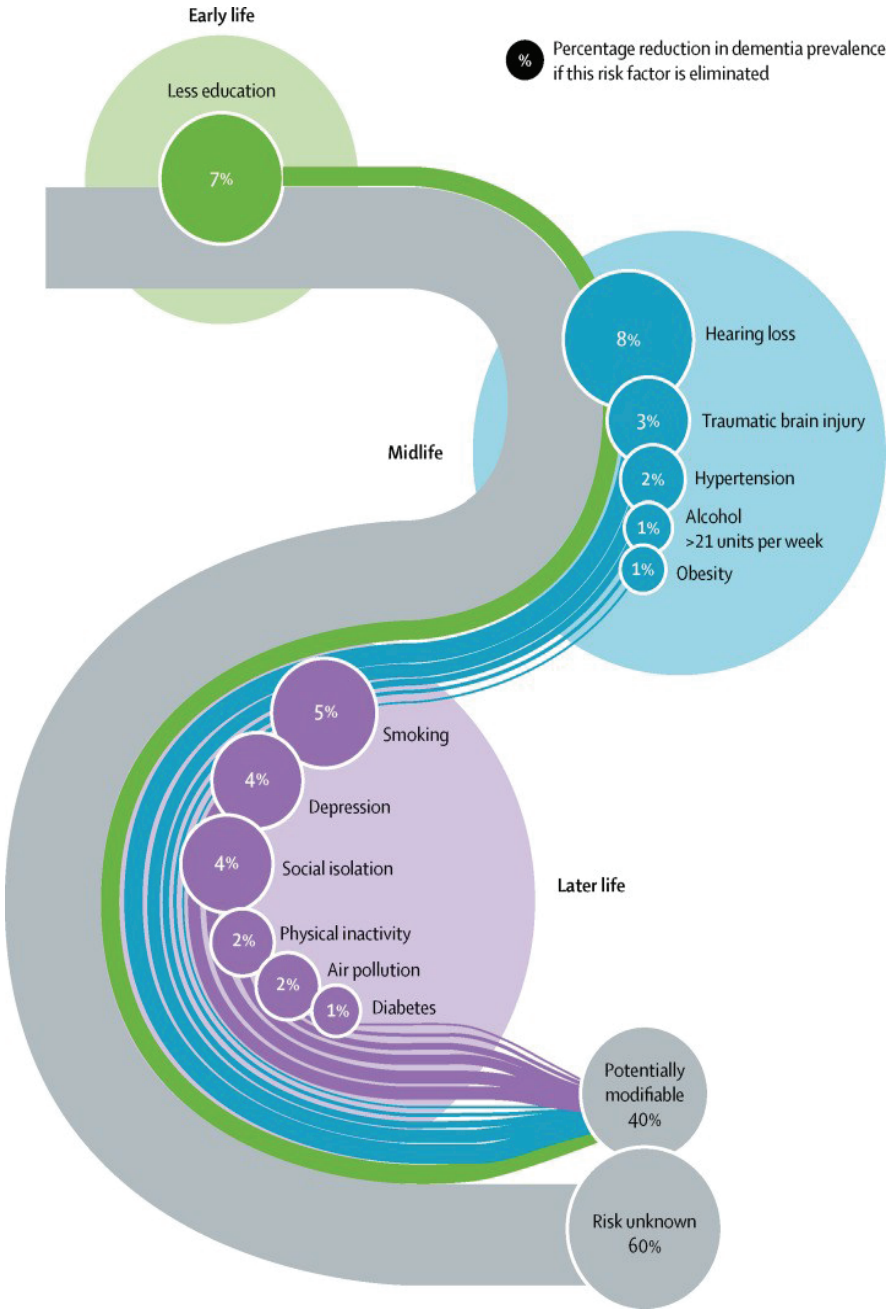
• Developing policies that encourage social, cognitive and physical activity throughout life

• Checking the risks of hearing loss throughout life, to reduce the risk of exposure to this risk factor
• Reducing the risk of severe brain trauma, including occupational and transportation
• National and international policies to reduce public exposure to air pollution
• Continue to strengthen national and international efforts to reduce smoking exposure

At the individual level

• Treatment of hypertension with the aim of a systolic BP <130 mm Hg in middle age
• Use of hearing aids for hearing loss; people should be encouraged to wear hearing aids because many find them unacceptable, too difficult to use or ineffective
• Avoid high alcohol consumption (21 or more alcohol per week)
• Prevention of head trauma if a person is at high risk
• Quitting smoking is beneficial regardless of age
• Reducing obesity and controlling diabetes through diet and physical activity
• Maintaining physical activity until the end of life

By applying these strategies and following the recommended rules, the risk of dementia is reduced by about 40%. Therefore, it is considered that avoiding or delaying cognitive decline and dementia by intervening on potentially modifiable risk factors should be a national priority for public health.


Early life
Percentage reduction in dementia prevalence if this risk factor is eliminated
Less education
7%
Midlife
8%
Hearing loss
3%
Traumatic brain injury
2%
Hypertension
1%
Alcohol >21 units per week
1%
Obesity
5%
Smoking
4%
Depression
4%
Social isolation
Later life
2%
Physical inactivity
2%
Air pollution
1%
Diabetes
Potentially modifiable 40%
Risk unknown 60%

Research shows that there are many ways we can train our brain functions. At any age we can start practicing because there is no age limit until we can learn something new. It's all about turning these exercises into habits of everyday life!

Simple tips and methods for improving memory:

● **Squeeze your right fist**

Experts claim that if you clench your right fist while learning, this habit can help memory. Ruth Propper of Montclair State University conducted a study and looked at how body movements influence brain function. The research found that the best combination for improving memory was when participants clenched their right hand before memorization and then formed their left fist to better remember the words learned.

● **Sleep -** One of the benefits of sleep is that it improves memory, strengthens memories, restructures and reorganizes them.

● **Take a walk, exercise**

Studies have shown that it is enough to walk only 10 kilometers a week to keep our memory functioning properly. Moderate physical activity helps to improve memory immediately, not only in the elderly but also in young people, as it contributes to a better connection between the brain areas that perform this function, 10 minutes of "easy effort" can determines "considerable cognitive benefits". Short periods of moderate exercise have been shown to increase the connection "between the dentate gyrus in the hippocampus and the cortical areas related to detailed memory processing."

Generally, exercise is recommended for at least 30 minutes / day. But why is it also useful for the brain?

- sports have the effect of producing an increased amount of endorphins in our body; endorphins are neurotransmitters that help reduce pain and stress
- regular exercise is accompanied by an increase in serotonin - another chemical messenger that contributes to general well-being
- during physical exertion, the supply of blood and oxygen to the brain increases, with beneficial consequences on memory.

● **Ignore stereotypes -** a 2003 study found that when older people are reminded of these stereotypes related to aging and natural memory loss, they are even beginning to perform poorer on memory tests.

● **Read** (books, magazines, posts on social networks). Facebook posts have been found to be easier to remember than sentences in books, probably due to the fact that Facebook posts are written in a spontaneous, simple and natural language that is easier to assimilate.

● **Quit smoking, quit alcohol**

Although the physical benefits of quitting smoking are already well known, we must not overlook the fact that there are also benefits to memory; smoking affects memory, but giving up this harmful habit can restore normal cognitive functions.

● **Use beneficial natural products**

The smell of rosemary essential oil has been shown to improve memory in the long run. Consume natural products with a beneficial effect on memory: turmeric, Ginkgo biloba, Ginseng, Roinita, Schinfuf.

● **Lose weight**

Excess weight is often associated with memory problems, and weight loss can help restore cognitive function.

It was found that the performance obtained by memory test participants improved after weight loss.

● **Shut down the computer and enjoy peace of mind**

Even when we are inactive, the brain continues to perform important functions related to memory, this break helping to consolidate memories.

● **Socialize as much as possible**

Social interactions help fight mental illness. Studies have found that socialization has as strong effects as mental exercises on brain stimulation and memory consolidation. Moreover, lack of socialization can lead to depression and other mental health disorders. A conversation offers the chance to do exercises of thinking, memory, evocation, activates logic, critical thinking, emotional connections and knowledge consolidation.

● **Build a puzzle**

Solving a puzzle brings at least 3 advantages observed by researchers:

- train the brain functions: visual perception, mental rotation, cognitive flexibility
- helps better control of stress and emotions by keeping focused attention in one direction
- improves working memory: our ability to retain data for short periods and which dictates most of our actions

● **Learn something new**

It has been found that acquiring a new skill improves brain activity (tailoring, photography

digital, a new computer program, how to repair an object)

● **Teach someone else what you know**

Explaining someone involves exercising one's ability to reason, to evoke memories

● **Expand your vocabulary**

Improving your mother tongue vocabulary is another way to practice your memory, a way to stay in shape cognitively.

● **Listen to music**

The "Mozart effect" is already known, which summarizes the beneficial effects of music on the functions of the brain, on our ability to argue logically.

● **Learn a new dance**

Learning and reproducing the steps of a new dance accelerates the ability to process information and memory, and the socialization involved in practicing a dance also has beneficial effects.

● **Use all your senses**

At any moment our brain receives information that we perceive with the 5 senses: sight, hearing, smell, taste and touch; and for memorization the involvement is multisensory. Researchers claim that working memory is multisensory, being a system through which the brain encodes and retains information from all our senses.

● **Meditation or daily prayer**

Practicing daily meditation / prayer reduces stress and anxiety, but also increases the brain's ability to process information; Exercising attention, focusing the senses and thinking in a certain direction, activates all regions of the brain: cortical, subcortical and even the white matter and the older regions be logenetic. Meditation is an active mental process that can even cause structural changes in the brain; they have been highlighted with the help of modern technology (RMN) in people who have practiced meditation for a long time.

Interreg - IPA CBC
Romania - Serbia

Interreg - IPA CBC
Romania - Serbia

EUROPEAN UNION

Cooperation beyond borders.
Interreg-IPA Cross-border Cooperation Romania-Serbia Programme is financed by the European Union under the Instrument for Pre-accession Assistance (IPA II) and co-financed by the partner states in the Programme.

Project title: "Healthy aging and Dementia - better life", eMS: RORS-241
Material editor: Resita County Emergency Hospital
Publishing date: June 2021

The content of this material does not necessarily represent the official position of the European Union

In case of any complains contact: romania-serbia@mdrap.ro

www.romania-serbia.net