



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale - DPG

**Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive
e psicobiologiche**

Tesi di laurea Triennale

**“Fattori di rischio delle demenze: il possibile ruolo delle
infezioni da Varicella-Zoster Virus (VZV).”**

**“Risk factors for dementia: the possible role of Varicella-Zoster Virus
(VZV) infections.”**

Relatrice
Prof.ssa Cona Giorgia

Laureanda: Basso Elena
Matricola: 2116245

Anno Accademico 2025-2026

Indice

Capitolo 1: La demenza	2
1.1 La demenza: definizione ed epidemiologia	2
1.2 Criteri diagnostici per la demenza	2
1.3 Malattia di Alzheimer: i sintomi	4
1.4 Malattia di Alzheimer: le basi biologiche	5
1.5 Malattia di Alzheimer: le basi genetiche	6
1.6 Trattamento farmacologico	7
Capitolo 2: Fattori di rischio e prevenzione	9
2.1 Fattori di rischio modificabili	9
2.1.1 Early Life.....	10
2.1.2 Midlife.....	10
2.1.3 Later Life.....	14
2.2 Fattori protettivi	15
2.3 Prevenzione.....	16
Capitolo 3: Il ruolo delle infezioni da varicella-zoster virus	17
3.1 Varicella-Zoster Virus	17
3.2 Infezioni da Herpes Zoster come fattore di rischio modificabile	17
3.3 I meccanismi biologici	18
3.4 L’impatto dei farmaci antivirali	19
3.5 I vaccini.....	20
3.6 Implicazioni a livello di Sanità Pubblica	21
Conclusioni.....	22
Riferimenti Bibliografici	23

Capitolo 1: La demenza

1.1 La demenza: definizione ed epidemiologia

Con il termine “demenza” si fa riferimento a un gruppo di sindromi neurodegenerative caratterizzate da un progressivo deterioramento del livello cognitivo, il quale interferisce con il normale funzionamento nella vita quotidiana. (World Health Organization [WHO], 2019; Chang, Wu, Chiu & Chuang, 2026). Tra le demenze primarie¹ più comuni possiamo individuare: la malattia di Alzheimer (AD), la demenza vascolare, la demenza dei corpi di Lewy e quella fronto-temporale (Karantzoulis & Galvin, 2011). Esse sono strettamente connesse con l’invecchiamento e, dato il sempre crescente numero di anziani nelle nostre società (WHO, 2025), la prevalenza è destinata ad aumentare. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS], “ci sono circa 10 milioni di nuovi casi ogni anno e si prevede che questa cifra triplicherà entro il 2050” (WHO, 2019). Per questi motivi quello delle demenze viene definito “uno dei più grandi problemi di salute pubblica a livello mondiale” (WHO, 2019). Inoltre, secondo quanto riportato da Alzheimer Europe, l’Italia presenta una prevalenza pari al 2.4% rispetto alla popolazione totale, posizionandosi così al primo posto con la percentuale più alta tra i paesi europei (Alzheimer Europe, 2026). Risulta, perciò, cruciale indagare quali siano i fattori di rischio, che verranno discussi nel Capitolo 2, per progettare interventi di prevenzione efficaci.

1.2 Criteri diagnostici per la demenza

Essendo le demenze dei disturbi con deterioramento progressivo, una delle priorità è riuscire a diagnosticarla in tempo, così da poter intervenire fin dai primi segnali (Livingston et al., 2024). Nell’articolo di Knopman pubblicato nel 1998 sono stati elencati i principali campanelli d’allarme che possono far insorgere un sospetto di decadimento cognitivo. Tra questi troviamo la compromissione dell’orientamento spazio-temporale, della memoria recente, difficoltà nelle attività quotidiane, alterazione del linguaggio, del giudizio e degli interessi, agitazione e cambiamenti comportamentali e umorali significativi. Se vi è un sospetto di deterioramento cognitivo è importante effettuare una valutazione neuropsicologica tempestiva, assicurandosi di condurre una diagnosi

¹ Si differenziano da quelle secondarie in quanto non sono conseguenti altre condizioni (Istituto Superiore della Sanità, 2013).

differenziale accurata per escludere altre cause (come Delirium², depressione, psicosi o il semplice invecchiamento fisiologico) (Knopman, 1998) e di valutare la possibile presenza di qualsiasi forma di demenza (American Psychiatric Association [APA], 2014). Solo con l'utilizzo di testistiche standardizzate e strumenti di valutazione adeguati si può giungere a un inquadramento nosografico corretto (APA, 2014). Per stabilire se diagnosticare o meno tale condizione si fa riferimento alla classificazione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali (DSM-V), il quale, tuttavia, ha introdotto delle modifiche sostanziali: non si parla più in termini di “demenze”, bensì di Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Minore (APA, 2014; Osservatorio demenze - ISS, s.d.). Inoltre, nel referto è importante riportare il codice associato che si può trovare nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) nella sezione dei “disturbi mentali organici” (codici F00-F03) (WHO, 2016). In questa tesi verranno trattati principalmente i Disturbi Neurocognitivi Maggiori, in particolare l'AD in quanto forma più frequente. I criteri diagnostici riportati nel DSM-V (APA, 2014) prevedono l'evidenza di un declino del funzionamento di uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) e che sia presente una compromissione dell'indipendenza nelle attività quotidiane, escludendo la presenza di altri disturbi o di episodio di Delirium. In particolare, per diagnosticare l'AD esistono dei criteri aggiuntivi che devono essere soddisfatti (APA, 2014). Innanzitutto, l'insorgenza deve essere lenta e il danno progressivo, inoltre, è necessario distinguere tra AD “probabile” e “possibile” (APA, 2014). Nel primo caso è evidente la presenza di una mutazione genetica che causi il morbo oppure sono soddisfatti i seguenti criteri: presenza di un declino almeno in due domini, tra cui quello della memoria e apprendimento; il declino mostra progressione costante; non sono soddisfatti i criteri di altre malattie (APA, 2014). Qualora, invece, questi ultimi criteri non fossero soddisfatti allora potrebbe trattarsi di un AD “possibile” (APA, 2014). Nonostante ciò, per giungere a una diagnosi certa è necessaria una valutazione autoptica *post-mortem* del cervello, volta a individuare la presenza di placche di beta-amiloide e ammassi neurofibrillari (Park & Farrell, 2016).

² Disturbo neurocognitivo caratterizzato da un breve periodo in cui l'attenzione e la consapevolezza risultano alterati, per cause mediche, di intossicazione o astinenza (APA, 2014).

1.3 Malattia di Alzheimer: i sintomi

Le demenze possono causare sintomi cognitivi, neurologici e psicologici. Per la diagnosi è necessaria la manifestazione di sintomi cognitivi, mentre i restanti non sono presenti tra i criteri necessari, sebbene quelli psicologici siano molto comuni (APA, 2014; Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012). Come già menzionato nel paragrafo precedente, nell'AD si mostrano sintomi di una maggiore compromissione del funzionamento della memoria rispetto ad altre forme di demenza: i primi che tipicamente emergono sono legati alla memoria episodica, come l'apprendimento o il ricordo di fatti specifici, e probabilmente sono dovuti alla ridotta capacità di codificare nuove informazioni nella memoria a lungo termine (Karantzoulis & Galvin, 2011). Effetti di recenza ed errori di intrusione sono frequenti, oltre alla compromissione della memoria semantica che conduce a disturbi del linguaggio: si può individuare un range che comprende sintomi più lievi, come la difficoltà a trovare le parole quando ci si esprime e la disnomia, a quelli più invalidanti come agrammatismo, difficoltà di comprensione o afasia (Karantzoulis & Galvin, 2011; Lopez & Dekosky, 2008). Altri sintomi tipici sono difficoltà visuospaziali che implicano lo smarrimento in luoghi familiari, difficoltà a ricordare dove si trovano determinati oggetti e a riprodurre il disegno di forme geometriche (Karantzoulis & Galvin, 2011; Lopez & Dekosky, 2008). Infine, tra i sintomi cognitivi possiamo includere cambiamenti significativi nell'attenzione e nelle funzioni esecutive, mostrando difficoltà nell'organizzazione, automonitoraggio, completamento di un compito o nel giudizio (Baudic et al., 2006). Tuttavia, è comune che i pazienti che mostrano tali sintomi non ne siano consapevoli e l'anosognosia sembra peggiorare con la progressione della malattia (Zilli & Damasceno, 2007). Tra i sintomi neurologici più comuni, invece, ci sono mioclonie e segni extrapiramidali come bradicinesia e rigidità (Lopez & Dekosky, 2008). Infine, i sintomi neuropsichiatrici vengono raggruppati nella categoria dei sintomi psicologici e comportamentali (BPSD): tra questi vi sono disturbi dell'umore come depressione, apatia, agitazione, ansia, irritabilità; deliri, allucinazioni; disturbi motori come iperattività o ipoattività; disturbi del sonno e cambiamenti di appetito (Cerejeira et al., 2012; Dillon et al., 2013). Questi sono clinicamente importanti perché sono fortemente correlati con il grado di compromissione e sono fonte di stress sia per i pazienti che i caregiver, riducendo il livello di qualità di vita (Cerejeira et al., 2012; Dillon, et al., 2013).

1.4 Malattia di Alzheimer: le basi biologiche

Per spiegare le basi biologiche dell'AD, è stato sviluppato il modello ATN, il quale ne descrive le caratteristiche distintive, distinguendole in 3 sottogruppi: il gruppo A relativo all'accumulo di beta-amiloide; il gruppo T per l'iperfosforilazione della proteina Tau; N per la neurodegenerazione (Scheltens et al., 2021). Quest'ultimo gruppo fa riferimento al processo di depauperamento neuronale con conseguente atrofia corticale: se si studia la struttura del cervello dei pazienti con AD attraverso le tecniche di neuroimmagine, si può osservare che le regioni più colpite sono l'ippocampo e la corteccia entorinale (Kaye et al., 1997). Una delle principali cause di morte neuronale è lo stress ossidativo, provocato dalle reazioni redox: durante la normale respirazione cellulare vengono prodotti radicali liberi dell'ossigeno (ROS), i quali sono altamente reattivi e contribuiscono all'incremento dell'infiammazione (Adlard et al., 2014). Nei pazienti con AD, un incremento dello stress ossidativo può essere ricondotto alla beta-amiloide (Adlard et al., 2014), la quale costituisce il gruppo A del modello ATN. La beta-amiloide è un peptide derivante dalla proteina precursore dell'amiloide (APP) che assume una forma anomala (Dong, Duan, Hu & Zhao, 2012). Normalmente l'APP viene scissa in punti specifici dall' α -secretasi e dalla γ -secretasi (percorso α , non amiloidogeno), ma può accadere che al posto dell' α -secretasi intervenga la β -secretasi (Dong et al., 2012): il percorso β è amiloidogeno in quanto la γ -secretasi produce due varianti tossiche della beta-amiloide, ovvero A β 40 e A β 42 (Dong et al., 2012). Questo processo è responsabile della formazione delle placche senili nello spazio extracellulare del cervello (Dong et al., 2012). Infine, un ulteriore segno distintivo dell'AD è la proteina tau, fondamentale per mantenere stabili gli assoni (Park & Farrell, 2016) in quanto ne regola la polimerizzazione (Rowley et al., 2020). Tuttavia, nei pazienti con AD essa può essere iperfosforilata, formando così aggregati insolubili autoindotti (NFT) che interferiscono con le connessioni sinaptiche e conducono alla morte cellulare (Guo, Noble & Hanger, 2017). Tutti questi segni possono essere utilizzati come biomarker quantitativi per poter individuare le fasi iniziali della malattia (Livingston et al., 2024; Rowley et al., 2020). Per localizzare l'amiloide, ad esempio, si utilizza la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) associata a una sostanza radiotracciante che viene somministrata per via endovenosa e si lega all'amiloide nel cervello (Park & Farrell, 2016). Tipicamente, i punti in cui il segnale è maggiore corrispondono al precuneo e alla corteccia cingolata (Rodrigue et al., 2012). Un altro indice che si può utilizzare è il rapporto tra A β 42 e A β 40 nel liquido cerebrospinale (CSF)

(Livingston et al., 2024). Anche la proteina tau può essere individuata utilizzando la PET, ma è meno comune rispetto ad una ricerca indiretta attraverso l'analisi del CSF (Park & Farrell, 2016). Infine, i biomarker per la neurodegenerazione sono: atrofia ippocampale; assottigliamento della corteccia mediale; una bassa captazione di glucosio alla FDG-PET³; aumento di NF-L⁴ nel CSF (Livingston et al., 2024). Nonostante quanto scritto, è importante evidenziare come la presenza di tali biomarker non conduce a diagnosi certa di demenza, ma la loro assenza riduce la probabilità che si tratti di AD (Brookmeyer & Abdalla, 2018). Inoltre, essendo una malattia a progressione lenta, può risultare complesso individuare i sintomi negli stadi precoci (Park & Farrell, 2016). L'AD si configura come un continuum che parte dalle persone "normali", ovvero non a rischio in quanto non presentano particolari biomarker, i casi preclinici che li presentano ma sono asintomatici, i casi di *Mild-Cognitive Impairment* (MCI) e, infine, i malati di Alzheimer (Sperling et al., 2011). In particolare, sono stati individuati tre stadi della condizione preclinica: inizialmente vi è un deposito di amiloide, successivamente comincia il processo di neurodegenerazione, ma solo nel terzo stadio si mostrano i primi segni di declino cognitivo (Sperling et al., 2011). Chi si colloca in questo stadio presenta una probabilità maggiore di passare alla categoria di MCI (Sperling et al., 2011).

1.5 Malattia di Alzheimer: le basi genetiche

Esiste una distinzione tra AD a insorgenza precoce (EOAD) e a insorgenza tardiva (LOAD): la più comune è quella ad insorgenza tardiva che coinvolge individui che hanno superato i 65 anni d'età, mentre l'insorgenza precoce riguarda individui con età inferiore (solitamente intorno ai 40 e i 50 anni) che rappresentano circa l'1-5% dei casi di AD (Zou, Liu, Che & Huang, 2014). Queste due forme, oltre a differire per età di insorgenza, generalmente presentano basi genetiche diverse (Zou et al., 2014). L'EOAD mendeliano, ovvero il modello a ereditarietà autosomica dominante, è spesso associato a mutazioni dei geni APP, PSEN1 e PSEN2, le quali aumentano il processo amiloidogeno (Reitz, Rogaeva & Beecham, 2020; Zou et al., 2014). In particolare, il gene APP codifica per l'omonima proteina, il cui ruolo nell'AD è stato esplicito nel Paragrafo 1.4. Determinate mutazioni di questo gene possono influenzare la produzione di placche amiloidi nel cervello

³ PET con fluorodesossiglucosio.

⁴ Neurofilamento leggero, marcatore di danno assonale (Mattsson, Cullen, Andreasson, Zetterberg, & Blennow, 2019)

(Cauwenberghe, Broeckhoven & Sleegers, 2016; Zou et al., 2014). I geni PSEN1 e PSEN2, invece, codificano rispettivamente per la proteina presenilin1 e presenilin2 che sono componenti fondamentali del complesso della γ -secretasi (vedi Paragrafo 1.4) (Cauwenberghe et al., 2016). Le loro mutazioni compromettono il funzionamento della γ -secretasi, enfatizzando l'accumulo di beta-amiloide (Cauwenberghe et al., 2016). Per quanto riguarda l'LOAD, invece, le cause dell'insorgenza sono multifattoriali: è dovuta all'interazione tra genetica, fattori ambientali e stile di vita (Cauwenberghe et al., 2016; Zou et al., 2014). Il gene che è maggiormente associato all'insorgenza di LOAD è quello dell'Apolipoproteina E (APOE) e in natura possiamo trovare 3 diversi alleli: ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 (Zou et al., 2014). In particolare, la variante ϵ 4 aumenta fino a 12 volte il rischio di sviluppare LOAD, mentre ϵ 2 sembra avere un effetto protettivo (Corder et al., 1994).

1.6 Trattamento farmacologico

Attualmente, i principali farmaci somministrati ai pazienti con AD appartengono a due macro-famiglie: gli inibitori della colinesterasi e gli antiglutaminergici (Fish, Steadman, Bayle & Whiting, 2019). Il primo gruppo comprende farmaci donepezil, galantamina e rivastigmina, i quali inibiscono la colinesterasi (AChE), un enzima che degrada l'acetilcolina (ACh) (Mostafa & Asaad, 2026). Quest'ultima è un neurotrasmettitore fondamentale per funzioni come la memoria e l'attenzione (Mostafa & Asaad, 2026). Inibendo l'AChE, viene compensata la carenza di ACh che spesso si osserva nei casi di AD (Passeri et al., 2022). Gli antiglutaminergici, invece, regolano i livelli di glutammato in quanto è un neurotrasmettitore importante per l'apprendimento e la memoria e se il suo dosaggio aumenta in maniera eccessiva possono causare morte neuronale (Mostafa & Asaad, 2026; Passeri et al., 2022). In generale, queste tipologie di farmaci agiscono sulla sintomatologia, rallentando così il progresso della malattia, ma non sono trattamenti farmacologici curativi e non intervengono sulle cause primarie (Fox et al., 2025; Passeri et al., 2022). In questa prospettiva, la ricerca sta facendo progressi ed emergono dei nuovi farmaci che operano a livello di amiloide, tau e neuroinfiammazione (Mostafa & Asaad, 2026). Tra questi si collocano gli anticorpi monoclonali anti- β -amiloide: essi si legano alle placche di beta-amiloide e contribuiscono alla loro eliminazione attraverso l'attivazione del sistema immunitario (Mostafa & Asaad, 2026). Questa tipologia di immunoterapia può agire attivamente, stimolando la produzione di anticorpi da parte del sistema

immunitario del paziente stesso (come nel caso di AN1792 e CAD106), oppure passivamente, attraverso la loro iniezione (Mostafa & Asaad, 2026). Farmaci come Lecanemab e Donanemab sfruttano il processo passivo, mostrando importanti risultati a livello di riduzione delle placche, ma al contempo risultati clinici limitati (Fox et al., 2025). Inoltre, essi possono comportare effetti collaterali indesiderati come anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA) come edema cerebrale o emorragie cerebrali: ad esempio, soggetti portatori dell'allele $\epsilon 4$ del gene APOE presentano un rischio maggiore di riscontrare tali problematiche (Fox et al., 2025). Per questo motivo è necessario effettuare una selezione dei soggetti a cui somministrare questa terapia. Esiste la possibilità di somministrare sia farmaci modificatori della malattia sia trattamenti che mirano ad alleviare i sintomi, in quanto i primi comportano benefici nel lungo termine ma mostrano risultati clinici ridotti, mentre i secondi mostrano benefici a livello clinico sebbene nel breve periodo (Fox et al., 2025). Tuttavia, essendo l'AD un disturbo multifattoriale e non avendo sviluppato ancora un trattamento curativo efficace, risulta necessario investire sulla prevenzione e limitare i fattori di rischio modificabili (Passeri et al., 2022).

Capitolo 2: Fattori di rischio e prevenzione

Quanto discusso finora può costituire un fattore di rischio per sviluppare una forma di demenza. In particolare, quelli più rilevanti nell'AD sono l'età avanzata e la presenza di almeno un allele APOE ε4 (Lee et al., 2018; Scheltens et al., 2021), oltre a sesso, etnia e storia familiare (Litke, Garcharna, Jiwani & Neugroschl, 2021). A livello statistico, questi possono aumentare la probabilità di sviluppare la malattia. Esistono, tuttavia, i cosiddetti fattori di rischio “modificabili”, i quali si differenziano dai precedenti in quanto è possibile intervenire su di essi (Livingston et al., 2024). È importante sottolineare che, con la loro attenuazione o eliminazione, il potenziale di prevenzione risulterebbe elevato: ciò si tradurrebbe in un ritardo dell'insorgenza della malattia e una notevole riduzione della sua durata (Livingston et al., 2024).

2.1 Fattori di rischio modificabili

Secondo il report pubblicato nella rivista *The Lancet* nel 2024, i fattori di rischio modificabili sono 14 e per ciascuno di essi è stato stimato il PAF⁵ corrispondente (tabella 2.1): i risultati mostrano che il 45.3% dei casi di demenza può essere prevenuto modificando tutti i fattori di rischio in questione (Livingston et al., 2024). Inoltre, essi vengono suddivisi in tre categorie: “*Early life*”, “*Midlife*” e “*Later life*” (Livingston et al., 2024). Questa distinzione rispecchia il “*life-course model*”, secondo cui si possono individuare fattori di rischio in tutte le fasi della vita (Livingston et al., 2024).

	Fattore di Rischio	PAF
Early Life	Ridotta istruzione	5%
	Perdita dell'udito	7%
Midlife	Colesterolo LDL alto	7%
	Depressione	3%
	Trauma cranico	3%
	Sedentarietà	2%
	Diabete	2%
	Fumo	2%
	Ipertensione	2%
	Obesità	1%
	Abuso di alcol	1%
	Isolamento sociale	5%
Later Life	Inquinamento dell'aria	3%
	Perdita della vista	2%

Tabella 2.1: fattori di rischio modificabili e PAF associati riportati da Livingston e colleghi (2024).

⁵ Population Attributable Fraction, misura epidemiologica che stima la frazione di tutti i casi che non si sarebbero verificati se non ci fosse stata esposizione ai fattori di rischio (Mansournia & Altman, 2018).

2.1.1 *Early Life*

Fino ai 18 anni, il rischio principale è un ridotto livello di istruzione, il quale compromette un solido sviluppo della riserva cognitiva (definita nel Paragrafo 2.2) (Livingston et al., 2020). La stimolazione cognitiva risulta molto efficace nella prima infanzia, quando la neuroplasticità è elevata, e le capacità cognitive aumentano con l'istruzione (Kremen et al., 2019). Inoltre, gli effetti benefici di quest'ultima seguono un andamento dose-dipendente: per ogni anno supplementare di istruzione, il rischio si riduce del 7% per le demenze in generale e dell'8% per l'AD (Maccora, Peters, & Anstey, 2020). Al contrario, nei soggetti con un'istruzione inferiore, il rischio aumenta del 45% per qualsiasi demenza e dell'85% per l'AD (Maccora et al., 2020). In aggiunta, emerge come le persone con maggiore abilità cognitiva tendono a ricercare attività cognitivamente più stimolanti (Kremen et al., 2019) e ciò si esplica anche nelle scelte di vita, come intraprendere un corso di studi superiore o costruire una carriera lavorativa intellettualmente stimolante (Livingston et al., 2020). Un'intensa attività cognitiva nell'età adulta, inoltre, può compensare in parte la mancanza di istruzione da giovani, a dimostrazione del fatto che la presenza di un fattore di rischio non determini necessariamente l'insorgenza del disturbo, bensì è la combinazione di molteplici fattori che può costituire un rischio (Livingston et al., 2024).

2.1.2 *Midlife*

Passando alla seconda fascia di età, compresa tra i 18 e i 65 anni, sono stati individuati 10 fattori di rischio modificabili (Livingston et al., 2024). I più impattanti sono la perdita dell'udito e livelli elevati di colesterolo LDL, entrambi con PAF pari al 7% (Livingston et al., 2024). Per quanto concerne l'udito, ogni peggioramento di 10 dB è associato a un incremento del rischio di demenza, che varia tra il 4 e il 24%, e a una maggiore atrofia del lobo temporale in età avanzata, con il coinvolgimento di ippocampo e corteccia entorinale (Armstrong et al., 2019; Livingston et al., 2024). Si ipotizza che i meccanismi alla base di questo fenomeno siano multifattoriali: da un lato fattori psicologici, come depressione e isolamento sociale; dall'altro fattori cognitivi, come la riduzione della riserva cognitiva per via dell'ipostimolazione e un maggior impiego di risorse cognitive durante l'ascolto (Livingston et al., 2024). L'utilizzo di apparecchi acustici riduce il rischio e può essere uno strumento utile di prevenzione (Livingston et al., 2024). Anche

il colesterolo LDL contribuisce al rischio, in quanto associato a un maggior rischio di ictus, deposito di beta-amiloide e formazione di grovigli tau (Iwagami et al., 2021; Wee et al., 2022). Al contrario, il colesterolo HDL esercita effetti protettivi, favorendo la rimozione del colesterolo in eccesso e mostrando una correlazione inversa con l'accumulo di beta-amiloide (Pedrini, Chatterjee, Hone & Martins, 2020). È, tuttavia, importante sottolineare che tali associazioni non seguono un andamento lineare con l'età: data la riduzione prodromica dei livelli di lipidi negli anni precedenti all'esordio della malattia, il rischio è legato principalmente a valori elevati di colesterolo LDL in età adulta, piuttosto che in età avanzata (Wee et al., 2022). Come trattamento farmacologico si possono somministrare le statine, sebbene i risultati in letteratura siano poco chiari, probabilmente perché il beneficio potrebbe dipendere dall'età di avvio del trattamento (Livingston et al., 2024). Un ulteriore fattore di rischio modificabile è l'ipertensione persistente: valori elevati in età adulta sono associati a un aumento del rischio di declino cognitivo, in particolare se questi si protraggono fino a età avanzata (McGrath et al., 2017). Anche in questo caso l'andamento della relazione tra regolazione pressoria e salute cerebrale non è lineare: un forte calo della pressione durante la metà e la tarda età nei soggetti non ipertesi incrementa la probabilità di demenza (McGrath et al., 2017). Inoltre, anche un'alta variabilità sistolica negli anni è associata ad un maggior rischio (Mahinrad, Bennett, Sorond & Gorelick, 2023). In ambito di prevenzione, si consiglia di mantenere una pressione sistolica pari o inferiore ai 130 mmHg a partire dai 40 anni (Livingston et al., 2024). Le linee guida, oltre a prevedere un trattamento attraverso la somministrazione di farmaci antipertensivi, suggeriscono di adottare uno stile di vita sano, come mantenere una dieta e un peso sani e praticare attività fisica, a dimostrazione del fatto che anche la componente comportamentale ha un ruolo chiave in questo contesto (WHO, 2019). Tra i fattori di rischio comportamentali ci sono l'inattività fisica, il fumo e l'abuso di alcol, i quali influenzano fortemente la salute cardiovascolare (Livingston et al., 2024). La sedentarietà sta diventando un problema sempre più diffuso: circa il 31% della popolazione non soddisfa i criteri minimi di attività fisica (Cunningham, O'Sullivan, Caserotti & Tully, 2020). Nonostante ciò, la letteratura conferma gli effetti protettivi del movimento costante (Livingston et al., 2024). Il rischio risulta ulteriormente ridotto nel passaggio da una condizione di estrema sedentarietà all'adozione anche di livelli modesti di attività fisica (Livingston et al., 2024). In generale, con una frequenza significativa di movimento, il rischio si riduce del 14-21%, in particolare se l'allenamento è intenso la

percentuale è pari al 28%, mentre se si tratta di esercizi di moderata intensità la riduzione è del 24% (Cunningham et al., 2020). I meccanismi attraverso cui l'attività fisica riduce il rischio di demenza sono molteplici: essa migliora la neurogenesi e la plasticità sinaptica, contribuendo alla produzione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), oltre a migliorare la connettività sinaptica (Nuzum et al., 2020). Inoltre, può essere un buon predittore di cambiamenti a lungo termine nella struttura cerebrale, come i volumi cerebrali, e di conseguenza il rischio di demenza (Nuzum et al., 2020). Infine, il movimento previene malattie cardiovascolari, come diabete, ipertensione, iperlipidemia e obesità, tutti fattori di rischio della demenza (Nuzum et al., 2020). In linea con queste informazioni, l'OMS ha pubblicato delle linee guida che prevedono come attività minima per gli adulti almeno 150 minuti di esercizi aerobici di media intensità durante la settimana, oppure almeno 75 minuti se l'intensità è alta, o una combinazione equivalente di entrambe (WHO, 2010). Ciascuna sessione di attività fisica dovrebbe durare almeno 10 minuti (WHO, 2010). In aggiunta, è importante allenare i muscoli principali per almeno 2 volte alla settimana (WHO, 2010). Queste raccomandazioni sono rivolte agli adulti (dai 18 anni in poi), compresi gli over-65, per i quali vi sono delle accortezze in più: non solo è importante lavorare sulla mobilità e sull'equilibrio per limitare le cadute, ma bisogna adeguare l'attività alle abilità e condizioni del singolo (WHO, 2010). Come già anticipato, la sedentarietà è associata a obesità e diabete, che a loro volta si trovano nella lista di fattori di rischio modificabili proposta da Livingston e colleghi. L'obesità risulta dannosa se rilevata almeno 20 anni prima rispetto alla diagnosi di demenza, mentre se viene rilevata in età avanzata il rischio diminuisce (Kivimaki et al., 2018). Il motivo è da attribuire al fenomeno di causalità inversa, per cui spesso negli anni subito precedenti allo sviluppo di demenza si registra un calo ponderale involontario (Kivimaki et al., 2018). Oltre a essere connessa a numerose problematiche cardiovascolari, l'obesità comporta un forte stigma che può determinare un aumento dei livelli di cortisolo e di infiammazione, contribuendo ulteriormente al declino cognitivo. Nonostante ciò, una perdita di peso intenzionale, anche se modesta, può migliorare le prestazioni cognitive (Veronese et al., 2017), offrendo benefici soprattutto a chi intraprende attivamente un cambiamento di peso, cambiando dieta alimentare o incrementando l'attività fisica (Livingston et al., 2024). In particolare, adottare una dieta ricca di antiossidanti e povera di zuccheri raffinati e grassi saturi (come quella mediterranea) favorisce la perdita di peso e una riduzione dell'infiammazione (Selman, Burns, Reddy, Culberson & Reddy, 2022).

Inoltre, perdere peso può aiutare a controllare il diabete di tipo 2 che, se protratto nel tempo e poco controllato, compromette la salute cerebrale (Livingston et al., 2024). Questo perché è connesso a danni vascolari più frequenti, alterazioni del metabolismo cerebrale conseguenti all'insulino-resistenza e neuroinfiammazione (Livingston et al., 2024). A livello terapeutico, la letteratura evidenzia risultati eterogenei e talora contrastanti riguardo all'impatto dei farmaci antidiabetici sul rischio di demenza, con possibili differenze tra le diverse classi farmacologiche (Livingston et al., 2024). Riprendendo i fattori comportamentali, il fumo incrementa il rischio di demenza, soprattutto negli individui che hanno iniziato in giovane età (Hwang et al., 2023). Tuttavia, tale incremento non sussiste negli ex fumatori: cessare il fumo diminuisce fortemente il rischio, in particolare nei soggetti che smettono prima dei 65 (Jeong et al., 2023). Questa pratica potrebbe essere disincentivata attraverso interventi di sanità pubblica, quali la tassazione sui prodotti del tabacco, il divieto di fumare in pubblico e servizi di supporto alla cessazione del fumo (Livingston et al., 2024). Per quanto riguarda l'alcol, alcuni studi osservazionali hanno riscontrato che il rischio segue un andamento "a J", ovvero il rischio è massimo in chi abusa di alcol in maniera pesante, ma allo stesso tempo chi non beve mostra un rischio maggiore rispetto a chi beve moderatamente (Livingston et al., 2024). Ciò si può spiegare come effetto del bias del sopravvissuto: molti soggetti classificati come non bevitori, in realtà, erano ex consumatori che bevevano pesantemente (Livingston et al., 2024). Per aiutare a ridurre il consumo di alcol, oltre a investire sulla psicoeducazione, si può fornire assistenza con interventi psicosociali e trattamenti farmacologici, sia durante il consumo, sia in fase di astinenza (WHO, 2019). Un ulteriore ambito in cui si inseriscono i fattori di rischio è quello psicologico: un umore depresso in età adulta è associato al declino cognitivo, e la relazione tra depressione e demenza è bidirezionale: la depressione può essere sia sintomo che causa del deterioramento cognitivo (Livingston et al., 2024). Si ipotizza che questa associazione sia dovuta a una maggiore produzione di cortisolo durante le fasi depressive, che comporta atrofia a livello ippocampale e infiammazione, oltre ad aspetti comportamentali come minore cura di sé e riduzione del contatto sociale (Livingston et al., 2024; Ouanes & Popp, 2019). La depressione può essere trattata combinando farmaci e psicoterapia (Livingston et al., 2024). Infine, l'ultimo fattore incluso nel gruppo "*Midlife*" è il trauma cranico, che nei paesi a basso o medio reddito è dovuto principalmente a incidenti stradali, mentre in quelli ad alto reddito è più frequentemente associato a cadute o episodi di violenza, spesso

associati al consumo di alcol (Maas et al., 2022). Inoltre, il rischio di commozione cerebrale è più alto negli sport da contatto, come rugby e football americano (Maas et al., 2022). Le lesioni assonali conseguenti il trauma cranico spiegano l'associazione con la demenza, provocando la produzione di tau iperfosforilata, placche amiloidee, l'attivazione delle microglie e atrofia corticale (Livingston et al., 2024). Tutto questo comporta un esordio della demenza anticipato di 2-3 anni rispetto alla norma (Schaffert et al., 2018). Dal punto di vista di salute pubblica, è utile investire sulla prevenzione delle cadute negli anziani, implementare meccanismi di sicurezza stradale e ridurre gli infortuni alla testa durante l'attività sportiva integrando dispositivi di protezione per la testa (Livingston et al., 2024; Maas et al., 2022).

2.1.3 Later Life

Per quanto riguarda l'età avanzata, ovvero dai 65 anni in poi, i fattori di rischio individuati sono tre: la perdita della vista, l'isolamento sociale e l'inquinamento dell'aria (Livingston et al., 2024). La perdita della vista è associata a un maggior rischio di demenza nei casi di cataratta e retinopatia diabetica, mentre tale relazione non emerge con il glaucoma o la degenerazione maculare legata all'età (Kuzma et al., 2021). Le possibili spiegazioni di questo legame sono tre: la presenza di malattie sottostanti comuni (come il diabete), la perdita stessa della vista o i processi neuropatologici condivisi tra retina e cervello (Livingston et al., 2024). Inoltre, il rischio aumenta in relazione alla severità del deficit visivo (Paik et al., 2020), mentre il trattamento mostra un'efficacia elevata per il 90% delle persone (Livingston et al., 2024). Per quanto riguarda l'isolamento sociale, è importante distinguerlo dalla solitudine: il primo fa riferimento a una scarsità di contatto sociale, definita con criteri oggettivi come vivere da soli, vedere i propri affetti meno di una volta al mese e non partecipare settimanalmente ad attività di gruppo; il secondo termine, invece, riguarda la percezione soggettiva che il proprio contatto sociale sia inadeguato (Shen et al., 2022). Sebbene siano due concetti distinti, entrambi sono connessi a un incremento del rischio, mentre il contatto sociale mostra effetti protettivi, rinforzando la riserva cognitiva, promuovendo comportamenti sani e riducendo stress e infiammazione (Sommerlad et al., 2023). Nonostante ciò, i dati in letteratura sull'efficacia di interventi mirati sono discordanti (Livingston et al., 2024). Infine, l'ultimo fattore

considerato è l'inquinamento atmosferico, in particolare l'esposizione a PM_{2.5}⁶ (Livingston et al., 2020). In questa prospettiva, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che la media annuale di PM_{2.5} non superi i 5 µg/m³ (WHO, 2021).

2.2 Fattori protettivi

Alla luce di quanto esposto, la presenza di fattori di rischio non implica necessariamente lo sviluppo di demenza (Livingston et al., 2024). È importante considerare anche la presenza di fattori protettivi, antitetici rispetto ai fattori di rischio ma al contempo a loro strettamente connessi. Essi rappresentano un'importante risorsa per la prevenzione e per questo motivo è necessario investire a livello di sanità pubblica per garantire alla popolazione la possibilità di avvalersene. In letteratura, tra i principali fattori protettivi si individuano significativi livelli di istruzione, una maggiore complessità occupazionale, il coinvolgimento in attività ludiche e cognitivamente stimolanti e il mantenimento di contatto sociale (Kremen et al., 2019; Livingston et al., 2020). Essi vengono utilizzati come indici per stimare la riserva cognitiva di un individuo, la quale comprende tutti i fattori che garantiscono un certo grado di adattabilità alla neuropatologia e che spiegano il divario tra quadro clinico e danno neurologico (Carapelle, Mundi, Cassano & Avolio, 2020; Kremen et al., 2019; Livingston et al., 2020). Infatti, a parità di danno neuronale, due soggetti possono mostrare gravità di sintomi differenti, in virtù delle loro riserve cognitive (Carapelle et al., 2020). Si tratta, perciò, di resistere al danno provocato dalla neuropatologia (Livingston et al., 2024). Bisogna, inoltre, distinguere la riserva cognitiva dalla riserva cerebrale. Quest'ultima si riferisce a caratteristiche strutturali del cervello che costituiscono una soglia oltre la quale il danno non è più tollerato e iniziano a mostrarsi i sintomi (Carapelle et al., 2020). In generale, appare alta nei cervelli di dimensioni considerevoli, dove il numero di neuroni e sinapsi è maggiore (Stern, 2012). Al contrario, il termine "riserva cognitiva" fa riferimento a processi attivi che il cervello attua per contrastare la patologia come, ad esempio, l'utilizzo di processi cognitivi e l'instaurazione di reti neuronali funzionali (Carapelle et al., 2020). In questo caso, non si utilizza una misura quantitativa per stabilire la soglia, bensì si ragiona in termini qualitativi, ovvero le modalità in cui viene affrontato il danno (Carapelle et al., 2020). Inoltre, si può distinguere due forme di riserva cognitiva: la riserva neurale e la

⁶ Particolato fine con diametro minore o uguale a 2.5 µm (Livingston et al., 2024).

compensazione neurale (Stern, 2012). La riserva neurale riguarda l'efficienza dei network neurali pre-esistenti, la quale può differire tra gli individui, mentre la compensazione neurale riguarda la capacità di impiegare reti neurali alternative in risposta a un danno (Stern, 2012).

2.3 Prevenzione

L'aspetto centrale del “*life-course approach*” proposto in *The Lancet* (2024) risiede nel fatto che non è mai troppo presto né troppo tardi per fare prevenzione, in quanto i fattori di rischio si accumulano lungo tutto il corso della vita e interagiscono tra loro. La presenza di un fattore di rischio, infatti, non costituisce una condanna: è possibile ridurre il rischio anche in chi mostra una predisposizione genetica, come nel caso di portatori dell'allele ε4 del APOE (Livingston et al., 2024). In virtù della multifattorialità del disturbo, è auspicabile effettuare interventi di multidominio, basati su una visione olistica, sebbene non sia ancora chiara la durata degli effetti benefici (Livingston et al., 2024). In generale, la prevenzione si basa sulla riduzione del danno neuropatologico e sul mantenimento di una solida riserva cognitiva (Livingston et al., 2024). Inoltre, si può intervenire sia a livello individuale, apportando dei cambiamenti nello stile di vita, sia a livello di sanità pubblica (Livingston et al., 2024). Molti di questi fattori, come diabete di tipo 2, obesità, fumo e abuso di alcol, sono in parte dovuti alle condizioni di precarietà socioeconomica (Marteau, Rutter & Marmot, 2021). Per questo motivo, le istituzioni dovrebbero porre particolare attenzione alle fasce più vulnerabili ed effettuare interventi concreti, come applicare una maggiore tassazione su prodotti nocivi, offrire sussidi per permettere alle persone di sostenere una dieta sana o investire su una politica volta alla riduzione delle emissioni (Livingston et al., 2024). Anche a livello legislativo si possono imporre dei comportamenti sicuri, come l'obbligo di utilizzo del casco o proibire il fumo in luoghi pubblici (Livingston et al., 2024). Dunque, la prevenzione non è esclusivamente una responsabilità individuale, ma anche collettiva ed è importante riconoscere queste disuguaglianze sociali per ottenere un cambiamento (Livingston et al., 2020).

Capitolo 3: Il ruolo delle infezioni da Varicella-Zoster Virus

3.1 Varicella-Zoster Virus

Sebbene non sia inclusa tra i 14 fattori proposti da Livingston e colleghi, diversi studi sostengono che l'infezione da virus della Varicella-Zoster (VZV) costituisca un fattore di rischio modificabile per le demenze. (Blandi et al., 2025; Chang et al., 2026; Polisky et al., 2025). Il VZV è un virus neurotrofo appartenente alla sottofamiglia delle *Alphaherpesvirinae* (all'interno della famiglia degli *Herpesviridae* umani), insieme al virus Herpes Simplex (HSV) di tipo 1 e di tipo 2 (Chang et al., 2026). Tali virus sono in grado, dopo l'infezione primaria, di permanere in maniera latente nel sistema nervoso dell'ospite (Chang et al., 2026). In particolare, durante la fase acuta della varicella, il VZV migra dalle lesioni della pelle e delle mucose ai gangli sensoriali dorsali, dove entra in uno stato di latenza (McCrary, Severson & Tyring, 1999). Esso, infatti, causa due diverse sindromi: la varicella e l'Herpes Zoster (HZ, più comunemente chiamato “fuoco di sant'Antonio”) (McCrary et al., 1999). La varicella si manifesta alla prima esposizione ed è una malattia tipica dell'infanzia caratterizzata da eruzioni cutanee, febbre lieve e malessere (McCrary et al., 1999). L'Herpes Zoster, invece, è la conseguenza della riattivazione del virus latente, più frequente negli anziani e generalmente dovuta a immunodepressione (Chang et al., 2026; McCrary et al., 1999). Il sintomo principale è il dolore intenso nel dermatomero coinvolto, seguito nel 90% dei casi da un'eruzione cutanea (McCrary et al., 1999). Sebbene possa essere colpito qualsiasi dermatomero, quelli maggiormente coinvolti sono i dermatomeri facciali e quelli dal tratto medio-toracico al lombare superiore (McCrary et al., 1999).

3.2 Infezioni da Herpes Zoster come fattore di rischio modificabile

Secondo la cosiddetta “ipotesi infettiva”, il carico patogeno e l'interazione tra agenti infettivi e il sistema immunitario dell'individuo possono contribuire allo sviluppo di demenza (Chang et al., 2026). Data l'elevata prevalenza della famiglia degli *Herpesviridae* nella popolazione adulta, risulta di fondamentale interesse indagare il loro potenziale legame con le malattie neurodegenerative (Polisky et al., 2025). Infatti, l'identificazione di un nuovo fattore di rischio modificabile, come l'infezione virale,

aprirebbe nuove strade in ambito di prevenzione. L'impatto a livello di Sanità Pubblica sarebbe significativo, soprattutto in virtù della già presente disponibilità di vaccini contro l'HZ (Chang et al., 2026). In questa prospettiva sono stati effettuati degli studi su vasta scala: in Italia è stato condotto uno studio di coorte appaiato basato sui dati raccolti nei registri sanitari della Lombardia (Blandi et al., 2025). L'analisi ha coinvolto una coorte di 10 milioni di individui di età pari o superiore a 50 anni e residenti in tale regione nel periodo tra il 1° gennaio 2001 e il 31 dicembre 2023 (Blandi et al., 2025). I risultati dello studio evidenziano un aumento complessivo del rischio di demenza tra i soggetti ospedalizzati per HZ: nello specifico, il rischio è maggiore del 13% rispetto alla popolazione generale e dell'8% rispetto a soggetti ricoverati per cause diverse da HZ (Blandi et al., 2025). Dunque, la severità dell'infezione da HZ risulta essere un fattore chiave che determina il rischio di demenza, in particolare nei soggetti tra i 50 e i 65 anni (Blandi et al., 2025). Parallelamente, uno studio condotto da Polisky e colleghi (2025) negli Stati Uniti d'America sottolinea il ruolo cruciale della ricorrenza dell'infezione. Si tratta di uno studio longitudinale su larga scala in cui sono stati esaminati i dati delle cartelle cliniche di oltre 100 milioni di individui tra il 2007 e il 2023 (Polisky et al., 2025). I risultati indicano che, rispetto a chi ha avuto un episodio isolato di HZ, i soggetti con episodi multipli presentano un rischio di demenza aumentato del 7-9% in un arco di 3-9 anni dopo il secondo episodio (Polisky et al., 2025).

3.3 I meccanismi biologici

Sebbene non siano ancora chiari i meccanismi patofisiologici per cui l'infezione da HZ conduca all'insorgenza di demenza, sono state proposte molteplici ipotesi (Blandi et al., 2025). Il VZV potrebbe agire sia direttamente sia indirettamente (Polisky et al., 2025). Nel primo caso, il VZV potrebbe infettare gli astrociti, inducendo la produzione intracellulare di beta-amiloide e l'aggregazione di fibrille amiloidi nell'ambiente extracellulare (Bubak et al., 2020). Ciò innalza i livelli di neuroinfiammazione, che a loro volta favoriscono la formazione di grovigli neurofibrillari e placche di beta-amiloide (Eimer et al., 2018). Inoltre, una forma grave di HZ che coinvolge il Sistema Nervoso Centrale potrebbe portare a encefalopatia e, di conseguenza, a una forma di demenza (Almeida & Lautenshlager, 2005). Nel secondo caso, invece, il VZV costituisce l'innescò per la riattivazione dell'HSV-1 latente nell'organismo, il quale

provoca un accumulo di beta-amiloide e tau iperfosforilata, soprattutto negli individui portatori di APOE ε4 (Chang et al., 2026; Polisky et al., 2025). Infine, il VZV può causare vasculopatia ed eventi cerebrovascolari come ictus ischemici, emorragici, o aneurismi, con possibili conseguenze sul funzionamento cognitivo (Nagel & Bubak, 2018).

3.4 L'impatto dei farmaci antivirali

Alla luce di ciò, risulta fondamentale indagare il potenziale ruolo dei farmaci antierpetici nello sviluppo di demenza. In questa prospettiva, Chang e colleghi (2026) hanno condotto una metanalisi su 14 studi di coorte, coinvolgendo più di 10 milioni di anziani. Tra gli studi inclusi, i farmaci più comuni erano: aciclovir, famciclovir, ganciclovir e valaciclovir (Chang et al., 2026). Dai risultati emergono effetti significativi dei farmaci antierpetici nella riduzione del rischio di demenza in tutti i gruppi di confronto: i soggetti trattati (indipendentemente dalla presenza di un'infezione diagnosticata) presentano un rischio ridotto del 10% rispetto a quelli non trattati, con adjusted hazard ratio (aHR) pari a 0.90; l'effetto protettivo del trattamento risulta ancora più marcato tra i soggetti con diagnosi, dove il rischio nei trattati è inferiore del 23% rispetto ai non trattati (aHR = 0.77); infine, gli individui con diagnosi e sottoposti a trattamento presentano un rischio ridotto del 13% rispetto ai soggetti senza diagnosi e senza trattamento (aHR = 0.87) (Chang et al., 2026). Dunque, tali farmaci sembrano esercitare un notevole effetto protettivo nei confronti della demenza, in particolare nei pazienti con infezioni gravi da alpha-herpesvirus (Chang et al., 2026). La gravità dell'infezione sembra, infatti, moderare significativamente l'effetto del trattamento ($p < 0.0001$), spiegando l'89.01% dell'eterogeneità osservata tra i risultati dei vari studi inclusi (Chang et al., 2026). Questi risultati sono coerenti con studi *in vitro* che mostrano che gli agenti antierpetici inibiscono la crescita di HSV-1 e riducono l'accumulo di beta-amiloide e tau fosforilata (Wozniak, Frost, Preston & Itzhaki, 2011). Questo tipo di farmaci, infatti, è in grado di inibire la replicazione virale, attenuando così la cascata patogenica e riducendo il danno neurodegenerativo e il rischio di demenza (Kayed, 2021; Kim, Jeon, Lee & Lee, 2021). Nonostante generalmente i trattamenti antivirali vengono riservati per infezioni importanti, i dati suggeriscono che sia le infezioni recidive sia i casi di qualsiasi gravità possano beneficiare del trattamento in termini di esiti cognitivi a lungo termine (Chang et al., 2026). Inoltre, un intervento

terapeutico precoce potrebbe ridurre gli effetti cumulativi associati a molteplici riattivazioni virali nel corso della vita (De Chiara et al., 2019).

3.5 I vaccini

Nonostante l'efficacia dei farmaci antivirali nel controllo dell'infezione, le evidenze suggeriscono l'importanza di affiancare strategie preventive. In particolare, la vaccinazione contro il VZV potrebbe rappresentare uno strumento fondamentale per prevenire la riattivazione del virus e limitare gli effetti neurodegenerativi associati. Per quanto riguarda la varicella, in Italia il vaccino è stato reso obbligatorio per i minori di 16 anni a partire dal 2017 (D'Ancona, et al., 2018). Come accennato (Paragrafo 3.2), anche i vaccini contro l'HZ sono già disponibili: alcuni Paesi europei li raccomandano ai soggetti di età pari o superiore a 60-65 anni e ai soggetti ad alto rischio (Blandi et al., 2025). A questo proposito, Polisky e colleghi hanno analizzato gli effetti di due vaccini per l'HZ, ovvero il vaccino vivo attenuato (ZVL) e il vaccino ricombinante (RVZ), confrontandoli con quelli del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23), utilizzato come controllo in quanto somministrato a una popolazione simile ma al contempo non protegge da HZ. I risultati evidenziano una riduzione del rischio di demenza del 33% per ZVL e del 27% per almeno due dosi di RZV a 3 anni dall'esposizione rispetto a coloro a cui è stato somministrato PPSV23 (Polisky et al., 2025). Inoltre, le persone anziane e di sesso femminile, in quanto soggetti maggiormente a rischio, mostrano un effetto protettivo più marcato rispetto alla popolazione generale (Polisky et al., 2025). In particolare, donne tra gli 80 e gli 89 anni esposte a dosi multiple di RZV hanno un rischio ridotto del 39% dopo 3 anni e del 27% dopo 5 anni, mentre le percentuali della popolazione generale corrispondono rispettivamente a 27% e 17% (Polisky et al., 2025). Infine, a prova della relazione tra VZV e demenza, è stata osservata una correlazione (R di Pearson = 0,59) tra il calo dell'efficacia del vaccino ZVL nel prevenire l'infezione da HZ e la perdita dei benefici per la demenza (Polisky et al., 2025). Tuttavia, il rischio relativo (RR) associato a HZ rimane relativamente stabile dopo l'esposizione, mentre quello relativo alla demenza regredisce progressivamente verso il valore di 1 (Polisky et al., 2025). Tale differenza indica che il vaccino è in grado di prevenire la riattivazione del VZV, mentre, per quanto riguarda la demenza, si limita a posticiparla rallentando il processo di neurodegenerazione (Polisky et al., 2025).

3.6 Implicazioni a livello di Sanità Pubblica

L'efficacia protettiva riscontrata sia nei trattamenti antivirali che nella vaccinazione rafforza l'ipotesi di legame tra VZV e declino cognitivo. Alla luce di ciò, si può valutare l'integrazione della riattivazione del VZV tra i fattori di rischio modificabili per le demenze. Ciò potrebbe avere ampie implicazioni per la salute pubblica, la prevenzione e lo sviluppo futuro di terapie mirate alla demenza: la terapia antivirale potrebbe essere utilizzata non solo per il controllo di sintomi acuti, ma per ridurre il rischio di demenza per i soggetti con infezioni da alfa-herpesvirus ricorrenti o gravi (Chang et al., 2026; Polisky et al., 2025). Inoltre, estendere le raccomandazioni sulla vaccinazione a soggetti più giovani potrebbe essere un'ottima strategia preventiva (Blandi et al., 2025).

Conclusioni

Come evidenziato nel primo Capitolo, il tema delle demenze è complesso e rappresenta uno dei più grandi problemi di salute pubblica a livello mondiale. Secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, si prevede che i casi di demenza triplicheranno entro il 2050. L'Italia, nello specifico, si posiziona al primo posto in Europa per prevalenza di demenza, un dato che sottolinea l'urgenza di strategie preventive efficaci e tempestive. Risulta perciò fondamentale indagare i potenziali fattori di rischio modificabili per individuare un percorso di intervento e prevenzione efficiente. L'innovazione del "*Life-course approach*" è l'idea che sia possibile influenzare lo sviluppo della demenza intervenendo su tali fattori di rischio lungo tutto il corso della vita, anche in giovane età. Dunque, non è mai troppo presto né troppo tardi per ridurre il rischio di demenza: ad ogni fascia di età corrispondono dei fattori di rischio modificabili. Inoltre, il tema centrale della presente tesi è il ruolo del Varicella-Zoster Virus come potenziale quindicesimo fattore di rischio modificabile. Le evidenze emerse dagli studi più recenti indicano una correlazione significativa tra l'infezione da Herpes Zoster (sindrome causata dalla riattivazione del Varicella-Zoster Virus latente nell'organismo) e l'aumento del rischio di demenza. In particolare, la severità dell'infezione e la ricorrenza degli episodi infettivi emergono come variabili critiche che possono incrementare notevolmente il rischio. Attualmente, i meccanismi biologici che spiegherebbero questa correlazione non sono ancora ben chiari, sebbene vi siano delle ipotesi. Nonostante ciò, si è osservato un effetto significativo dei farmaci antivirali e dei vaccini contro l'Herpes Zoster sullo sviluppo di demenza, confermando l'esistenza di una relazione tra le due patologie. Per questo motivo risulta importante investire sulla ricerca e sulla prevenzione: l'integrazione del VZV tra i fattori di rischio modificabili offrirebbe nuove opportunità per la Sanità Pubblica.

Riferimenti Bibliografici

Adlard, P. A., Tran, B. A., Finkelstein, D. I., Desmond, P. M., Johnston, L. A., Bush, A. I., & Egan, G. F. (2014). A review of β -amyloid neuroimaging in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 327. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00327>

Almeida, O. P., & Lautenschlager, N. T. (2005). Dementia associated with infectious diseases. *International Psychogeriatrics*, 17, S65–S77.
<https://doi.org/10.1017/S104161020500195X>

New Alzheimer Europe report projects 64% increase in dementia across Europe by 2050. (2026). https://www.alzheimer-europe.org/news/new-alzheimer-europe-report-projects-64-increase-dementia-across-europe-2050?language_content_entity=en

American Psychiatric Association [APA]. (2014). DSM-V-TR. Milano: Raffaello Cortina Editore.

Armstrong, Nicole M., Yang An, Jimit Doshi, et al. «Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss». *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 145, fasc. 9 (2019): 794–802.
<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1610>

Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1) 15–21.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.002>

Blandi, L., Bertuccio, P., Signorelli, C., Brand, H., Clemens, T., Renzi, C., & Odone, A. (2025). Herpes zoster as risk factor for dementia: A matched cohort study over 20 years in a 10-million population in Italy. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 12(6), 100167. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100167>

Brookmeyer, R., & Abdalla, N. (2018). Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(8), 981–988. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.005>

Bubak, A. N., Como, C. N., Coughlan, C. M., Johnson, N. R., Hassell, J. E., Jr, Mescher, T., Niemeyer, C. S., Mahalingam, R., Cohrs, R. J., Boyd, T. D., Potter, H., Russ, H. A., & Nagel, M. A. (2020). Varicella-Zoster Virus Infection of Primary Human Spinal Astrocytes Produces Intracellular Amylin, Amyloid- β , and an Amyloidogenic Extracellular Environment. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(7), 1088–1097. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz560>

Carapelle, E., Mundi, C., Cassano, T., & Avolio, C. (2020). Interaction between Cognitive Reserve and Biomarkers in Alzheimer Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6279. <https://doi.org/10.3390/ijms21176279>

Cauwenberghe, C. V., Broeckhoven, C. V., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5), 421–430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>

Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. (2012). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>

Chang, S.-T., Wu, H.-Y., Chiu, Y.-L., & Chuang, Y.-F. (2026). Anti-herpetic treatment reduces dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 109(4), 1590–1602. <https://doi.org/10.1177/13872877251409323>

Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., & Schmechel, K. E. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180–184. <https://doi.org/10.1038/ng0694-180>

Cunningham, C., O' Sullivan, R., Caserotti, P., & Tully, M. A. (2020). Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(5), 816–827. <https://doi.org/10.1111/sms.13616>

D'Ancona, F., D'Amario, C., Maraglino, F., Rezza, G., Ricciardi, W., & Iannazzo, S. (2018). Introduction of new and reinforcement of existing compulsory vaccinations in Italy: First evaluation of the impact on vaccination coverage in 2017. *Eurosurveillance*, 23(22), 1800238. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1800238>

- De Chiara, G., Piacentini, R., Fabiani, M., Mastrodonato, A., Marcocci, M. E., Limongi, D., Napoletani, G., Proto, V., Coluccio, P., Celestino, I., Puma, D. D. L., Grassi, C., & Palamara, A. T. (2019). Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice. *PLOS Pathogens*, 15(3), e1007617. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007617>
- Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., & Taragano, F. E. (2013). Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1443–1455. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47133>
- Dong, S., Duan, Y., Hu, Y., & Zhao, Z. (2012). Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: A re-evaluation of amyloid cascade hypothesis. *Translational Neurodegeneration*, 1(1), 18. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-18>
- Eimer, W. A., Kumar, D. K. V., Shanmugam, N. K. N., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., György, B., Breakefield, X. O., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2018). Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*, 99(1), 56-63.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
- Fish, P. V., Steadman, D., Bayle, E. D., & Whiting, P. (2019). New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(2), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
- Fox, N. C., Belder, C., Ballard, C., Kales, H. C., Mummery, C., Caramelli, P., Ciccarelli, O., Frederiksen, K. S., Gomez-Isla, T., Ismail, Z., Paquet, C., Petersen, R. C., Perneczky, R., Robinson, L., Sayin, O., & Frisoni, G. B. (2025). Treatment for Alzheimer's disease. *The Lancet*, 406(10510), 1408–1423. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01329-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01329-7)
- Hwang, P. H., Ang, T. F. A., De Anda-Duran, I., Liu, X., Liu, Y., Gurnani, A., Mez, J., Auerbach, S., Joshi, P., Yuan, J., Devine, S., Au, R., & Liu, C. (2023). Examination of potentially modifiable dementia risk factors across the adult life course: The Framingham Heart Study. *Alzheimer's & Dementia*, 19(7), 2975–2983. <https://doi.org/10.1002/alz.12940>
- Istituto Superiore della Sanità [ISS]. (2013, Settembre 19). EpiCentro: Demenze. Tratto da <https://www.epicentro.iss.it/demenza/>

Iwagami, M., Qizilbash, N., Gregson, J., Douglas, I., Johnson, M., Pearce, N., Evans, S., & Pocock, S. (2021). Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1·8 million people over two decades: A retrospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity*, 2(8), e498–e506. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00150-1)

Jeong, S.-M., Park, J., Han, K., Yoo, J., Yoo, J. E., Lee, C. M., Jung, W., Lee, J., Kim, S., & Shin, D. W. (2023). Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. *JAMA Network Open*, 6(1), e2251506.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51506>

Karantzoulis, S., & Galvin, J. E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(11), 1579–1591.

<https://doi.org/10.1586/ern.11.155>

Kaye, J. A., Swihart, T., Howieson, D., Dame, A., Moore, M. M., Karnos, T., Camicioli, R., Ball, M., Oken, B., & Sexton, G. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, 48(5), 1297–1304. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1297>

Kayed, R. (2021). Infectious etiology and amyloidosis in Alzheimer's disease: The puzzle continues. *Journal of Biological Chemistry*, 297(2).

<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100936>

Kim, J., Jeon, J., Lee, H. S., & Lee, K.-Y. (2021). Association Between the Risk for Cardiovascular Events and Antiviral Treatment for Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), 758–764. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1384>

Kivimäki, M., Luukkonen, R., Batty, G. D., Ferrie, J. E., Pentti, J., Nyberg, S. T., Shipley, M. J., Alfredsson, L., Fransson, E. I., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Kuosma, E., Nordin, M., Suominen, S. B., Theorell, T., Vuoksimaa, E., Westerholm, P., Westerlund, H., ... Jokela, M. (2018). Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia*, 14(5), 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.016>

Knopman, D. S. (1998). The Initial Recognition and Diagnosis of Dementia. *The American Journal of Medicine*, 104(4), 2S-12S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00022-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00022-9)

Kremen, W. S., Beck, A., Elman, J. A., Gustavson, D. E., Reynolds, C. A., Tu, X. M., Sanderson-Cimino, M. E., Panizzon, M. S., Vuoksima, E., Toomey, R., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Fang, B., Dale, A. M., Lyons, M. J., & Franz, C. E. (2019). Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(6), 2021–2026. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811537116>

Kuźma, E., Littlejohns, T. J., Khawaja, A. P., Llewellyn, D. J., Ukoumunne, O. C., & Thiem, U. (2021). Visual Impairment, Eye Diseases, and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(3), 1073–1087. <https://doi.org/10.3233/JAD-210250>

Lee, S. J. van der, Wolters, F. J., Ikram, M. K., Hofman, A., Ikram, M. A., Amin, N., & Duijn, C. M. van. (2018). The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: A community-based cohort study. *The Lancet Neurology*, 17(5), 434–444. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30053-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30053-X)

Litke, R., Garcharna, L. C., Jiwani, S., & Neugroschl, J. (2021). Modifiable Risk Factors in Alzheimer Disease and Related Dementias: A Review. *Clinical therapeutics*, 43(6), 953–965. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.05.006>

Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

López, O., & DeKosky, S. (2008). Clinical symptoms in Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology* / edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn, 89, 207–216.

[https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01219-5](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01219-5)

Maas, A. I. R., Menon, D. K., Manley, G. T., Abrams, M., Åkerlund, C., Andelic, N., Aries, M., Bashford, T., Bell, M. J., Bodien, Y. G., Brett, B. L., Büki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Clark, D., Clasby, B., Cooper, D. J., Czeiter, E., Czosnyka, M., ...

InTBIR Participants and Investigators. (2022). Traumatic brain injury: Progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *The Lancet. Neurology*, 21(11), 1004–1060. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00309-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00309-X)

Maccora, J., Peters, R., & Anstey, K. J. (2020). What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM - Population Health*, 12, 100654. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2020.100654>

Mahinrad, S., Bennett, D. A., Sorond, F. A., & Gorelick, P. B. (2023). Blood pressure variability, dementia, and role of antihypertensive medications in older adults. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(7), 2966–2974. <https://doi.org/10.1002/alz.12935>

Mansournia, M. A., & Altman, D. G. (2018). Population attributable fraction. *BMJ*, 360, k757. <https://doi.org/10.1136/bmj.k757>

Marteau, T. M., Rutter, H., & Marmot, M. (2021). Changing behaviour: An essential component of tackling health inequalities. *BMJ*, 372, n332. <https://doi.org/10.1136/bmj.n332>

Mattsson, N., Cullen, N. C., Andreasson, U., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2019). Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 76(7), 791–799. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0765>

McCrary, M. L., Severson, J., & Tying, S. K. (1999). Varicella zoster virus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70398-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70398-1)

McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447–2454.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004741>

Mostafa, R. E., & Asaad, G. F. (2026). Bridging the gaps in alzheimer's disease: A comprehensive review of current and emerging therapies. *Inflammopharmacology*, 34(4), 2219–2241. <https://doi.org/10.1007/s10787-026-02151-3>

Nagel, M. A., & Bubak, A. N. (2018). Varicella Zoster Virus Vasculopathy. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(suppl_2), S107–S112. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy425>

Nuzum, H., Stickel, A., Corona, M., Zeller, M., Melrose, R. J., & Wilkins, S. S. (2020). Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia. *Behavioural Neurology*, 2020, 7807856. <https://doi.org/10.1155/2020/7807856>

Osservatorio demenze - ISS. (s.d.). Definizione di Demenza e Disturbo Neurocognitivo. Tratto da https://www.demenze.it/it-schede-34-demenza_definizione

Ouanes, S., & Popp, J. (2019). High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>

Paik, J.-S., Ha, M., Jung, Y. H., Kim, G.-H., Han, K.-D., Kim, H.-S., Lim, D. H., & Na, K.-S. (2020). Low vision and the risk of dementia: A nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*, 10(1), 9109. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66002-z>

Park & Farrell. (2016). The Aging Mind in Transition: Amyloid Deposition and Progression toward Alzheimer's Disease. In *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 87-103). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411469-2.00005-4>

Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., Malaplate, C., Yen, F. T., & Arab-Tehrany, E. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>

Pedrini, S., Chatterjee, P., Hone, E., & Martins, R. N. (2021). High-density lipoprotein-related cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 159(2), 343–377. <https://doi.org/10.1111/jnc.15170>

Polisky, V., Littmann, M., Triastcyn, A., Horn, M., Georgiou, A., Widenmaier, R., Anspach, B., Tahrat, H., Kumar, S., Buser-Doepner, C., Geldsetzer, P., Van Duijn, C. M., & Schwab, P. (2025). Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia. *Nature Medicine*, 31(12), 4172–4179. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03972-5>

Reitz, C., Rogaeva, E., & Beecham, G. W. (2020). Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease. *Neurology Genetics*, 6(5), e512. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000512>

Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Devous, M. D., Rieck, J. R., Hebrank, A. C., Diaz-Arrastia, R., Mathews, D., & Park, D. C. (2012). β -Amyloid burden in healthy aging. *Neurology*, 78(6), 387–395. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318245d295>

Rowley, P. A., Samsonov, A. A., Betthauser, T. J., Pirasteh, A., Johnson, S. C., & Eisenmenger, L. B. (2020). Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI, Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Imaging of the Brain*, 41(6), 572–583. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.011>

Schaffert, J., LoBue, C., White, C. L., Chiang, H.-S., Didehbani, N., Lacritz, L., Rossetti, H., Dieppa, M., Hart, J., & Cullum, C. M. (2018). Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 32(4), 410–416. <https://doi.org/10.1037/neu0000423>

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Ch  telat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Selman, A., Burns, S., Reddy, A. P., Culberson, J., & Reddy, P. H. (2022). The Role of Obesity and Diabetes in Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9267. <https://doi.org/10.3390/ijms23169267>

Shen, C., Sahakian, B. J., & Feng, J. (2022). Author Response: Associations of Social Isolation and Loneliness With Later Dementia. *Neurology*, 99(22), 1013–1013.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201562>

Sommerlad, A., Kivimäki, M., Larson, E. B., Röhr, S., Shirai, K., Singh-Manoux, A., & Livingston, G. (2023). Social participation and risk of developing dementia. *Nature Aging*, 3(5), 532–545. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00387-0>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

Guo, T., Noble, W., & Hanger, D. P. (2017). Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathologica*, 133(5), 665–704. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1707-9>

Veronese, N., Facchini, S., Stubbs, B., Luchini, C., Solmi, M., Manzato, E., Sergi, G., Maggi, S., Cosco, T., & Fontana, L. (2017). Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 87–94.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.017>

Wee, J., Sukudom, S., Bhat, S., Marklund, M., Peiris, N. J., Hoyos, C. M., Patel, S., Naismith, S. L., Dwivedi, G., & Misra, A. (2023). The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 15(1), e12395. <https://doi.org/10.1002/dad2.12395>

World Health Organization [WHO]. (2019, Gennaio 01). Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Tratto da <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>

World Health Organization. (2010, Gennaio 1). Global Recommendations on Physical Activity for Health. Tratto da World Health Organization: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>

World Health Organization. (2016). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10). Ginevra: WHO.

World Health Organization. (2021, Settembre 22). WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Tratto da <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>

World Health Organization. (2025, Ottobre 1). Ageing and health. Tratto da: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

Wozniak, M. A., Frost, A. L., Preston, C. M., & Itzhaki, R. F. (2011). Antivirals Reduce the Formation of Key Alzheimer's Disease Molecules in Cell Cultures Acutely Infected with Herpes Simplex Virus Type 1. *PLOS ONE*, 6(10), e25152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025152>

Zilli, B. B. C. de C., & Damasceno, B. P. (2007). Anosognosia in Alzheimer's disease: A neuropsychological approach. *Dementia & Neuropsychologia*, 1(1), 81–88. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642008DN10100013>

Zou, Z., Liu, C., Che, C., & Huang, H. (2014). Clinical genetics of Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2014, 291862. <https://doi.org/10.1155/2014/291862>