

UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA



UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA

Dipartimento di Biologia, Ecologia e Scienze della terra

Dottorato di Ricerca in Scienze e Ingegneria dell'Ambiente, delle Costruzioni e dell'Energia

CICLO

XXIX

Due pesi e due misure: differenze di genere nella Malattia di Alzheimer

Settore Scientifico Disciplinare BIO-18

Coordinatore: Ch.mo Prof. Pietro Pantano

Firma Pietro Pantano

Tutor: Ch.mo Prof. Giuseppe Passarino

Firma Giuseppe Passarino

Co-Tutor: Ch.ma Prof.ssa Amalia C. Bruni

Firma Amalia C. Bruni

Dottoranda: Dott.ssa Patrizia Notaro

Firma Patrizia Notaro

Dedicato a chi ha reso possibile questo studio, per puro caso solo donne.

A Nicoletta e Natalia, per la testa e il cuore che mi hanno dedicato.

Ad Amalia, perché racconterei di donne come lei a mia figlia, a mia madre, alle mie amiche e a chiunque abbia bisogno di ascoltare la storia di chi ce l'ha fatta, perché ci ha messo il cuore.

E infine a me, che nel caso non ho mai creduto.

La differenza tra uomo e donna è epigenetica, ambientale.
Il capitale cerebrale è lo stesso: in un caso è stato storicamente
represso, nell'altro incoraggiato.

Rita Levi Montalcini

Sommario

Abstract	1
1. Background.....	4
1.1 Introduzione.....	4
1.2 La medicina di genere.....	7
1.2.1 Il termine <i>Genere</i>	7
1.3 <i>La donna nell'immaginario comune</i>	9
1.4 <i>La nascita della medicina di genere</i>	11
2. Demenze	14
2.1 Malattia di Alzheimer.....	15
3. Studio sulle differenze di genere nella Malattia di Alzheimer	18
3.1 Obiettivo.....	18
3.2 Materiali e Metodi	18
3.3 Risultati	21
3.4 Discussione	40
Conclusioni.....	52
Bibliografia.....	53
Sitografia	62
Acknowledgment	

Abstract

Starting from the particular female exposure to Alzheimer's disease (AD), the aim of the study was to investigate gender differences in the onset and evolution. 1925 medical records of AD patients, diagnosed with NINCDS-ADRDA criteria, were digitalized in order to extrapolate data. The mean age of the sample was 71 years, 57 years for early onset patients and 75 years for late onset, with duration of the disease around 9 years. Data taken into account and differentiated for gender were: prevalence and onset of the disease; time elapsed between the onset and the first visit, the duration of follow-up and the duration of disease; the educational level, cardiovascular and metabolic risk factors. MMSE score was considered at T0 (first visit), T1 (2yrs>T0) and T2 (4yrs>T0). A checklist of symptoms and signs, extrapolated from the cognitive-behavioral anamnesis, was then analyzed. It was furthermore calculated the genotype frequency and the allele frequency on a sample of 912 patients. IBM SPSS 20 statistics software was used (significance was given by $p < 0.05$).

Results highlighted that women were more represented in the cohort (67.1%) and in the early onset group (81.6%, $p=0.008$). There was no gender differences in the time elapsed from symptoms onset to the first visit (4 years), in the follow-up period (4 years) and in the duration of disease (9 years). Women were more cognitively impaired at T0 with 15.9 ± 5.9 MMSE score vs 17 ± 6.5 male score, while men seemed to decline faster at T2, -3.85 ± 4.66 vs -2.93 ± 4.39 . Women had a lower level of education 5.6 years

vs 6.51 years of men ($p=0.000$) and presented a higher comorbidity: dysthyroidism ($p=0.000$), cholesterol ($p=0.000$) hypertension ($p=0.000$) and a higher incidence of depression ($p=0.000$) while men were more statistically represented for irritability ($p=0.000$). Signs extrapolated from the cognitive-behavioral anamnesis have revealed a higher percentage of man for language impairment ($p=0.000$), behavioral symptoms ($p=0.009$), apraxia ($p=0.005$), spatial disorientation ($p=0.006$) and calculus impairment ($p=0.035$). APOE results were not representative in terms of gender differences but confirmed a possible impact of the allele $\epsilon 4$ on cognitive decline.

Results have outlined a female patient highly represented in the sample, less educated, with a worse cognitive impairment and more exposed to comorbidity. Men seemed to impair faster in the first 2 years from onset, presenting a more aggressive picture. Furthermore, the diagnosis of the disease for the entire cohort delays of 3 years compared to the international and national mean of time elapsed from onset to first visit, which is about only 1 year.

The particular exposure of women to dementia and the different evolutionary impact of neurodegenerative diseases, from a gender point of view, still require ample studies and in-depth observations. In particular, the identification of specific gender aspects may be a valuable aid for a more timely identification of diseases and their better management.

1. Background

1.1 Introduzione

Fare ricerca sull'uomo coinvolge una serie di dinamiche complesse da valutare, perché complessa è la sua natura e i fenomeni che ne costituiscono la trama. L'essere umano rimane una macchina per lo più sconosciuta e la scienza muove i suoi passi verso una comprensione maggiore dei piccoli fenomeni naturali che possano svelarne nuovi meccanismi. Nel ciclo di vita di un uomo è possibile leggere la sua storia, la sua provenienza, i mutamenti subiti nel corso degli anni e gli sforzi per adattarsi a un mondo in costante cambiamento. Per studiare l'essere umano bisogna studiare la sua storia e le mutazioni che ha subito.

La continua evoluzione del genere umano è caratterizzata da periodi di forti e radicali cambiamenti dell'assetto societario che coinvolgono inevitabilmente la qualità della sua vita. Oggi, la ricerca, a qualsiasi livello sa di osservare al vetrino un tipo di umanità capace di vivere più a lungo dei propri predecessori ma probabilmente non in grado di assicurarsi delle condizioni ambientali che rendano gli anni guadagnati migliori e caratterizzati da una buona qualità di vita. Uno dei cambiamenti più esplicativi ed esemplari si registra nel XX secolo, quando in Occidente l'aspettativa di vita subisce un notevole aumento, raddoppiando rispetto al secolo scorso. Nel 1900, l'aspettativa di vita era in media di 42 anni, adesso la media è di 80 anni. Questo tipo di aumento subisce un processo oscillatorio, vale a dire non è fluido nella sua crescita. Infatti, bisogna tenere

in considerazione i fenomeni storici che hanno contribuito a ridisegnare i contorni sociali ed economici, cambiando profondamente i tassi di natalità e mortalità. Tra gli eventi che più hanno sconvolto l'ordine sociale dell'occidente del XX secolo, si annoverano la prima e la seconda guerra mondiale, con i rispettivi periodi di dopoguerra, e i piccoli eventi collaterali come la guerra civile spagnola (Mackenbach 2013). I cambiamenti che si registrano nella società odierna sono il diretto prodotto di questi macro e micro eventi, come il numero in aumento delle persone anziane.

Questo fenomeno rappresenta una grande sfida per la ricerca scientifica, soprattutto per quanto riguarda le patologie correlate all'invecchiamento. La senilità coinvolge una serie di processi molecolari e genetici che colpiscono sia la parte strutturale sia funzionale del cervello. L'orizzonte della ricerca è vasto e, oltre a considerare una nuova società in continuo mutamento, bisogna considerare i singoli elementi che la compongono. Infatti, dai dati a disposizione in letteratura, è noto che il fenomeno è particolarmente rosa, ovvero interessa maggiormente le donne che certamente sono più longeve. Gli ultracentenari, ovvero persone che hanno vissuto ≥ 110 anni, (circa ~560 nel mondo) sono donne nel 90%. Il fenomeno è ancora più particolare se si pensa che le probabilità che l'essere umano ha di vivere ≥ 110 anni sono di 1 su 3 milioni (Austad 2006).

Eppure, solo da qualche decennio, si parla di una medicina focalizzata non solo sulla patologia ma anche sul genere colpito. Il differente impatto che le patologie correlate all'età hanno sull'uomo e sulla donna infatti, apre la strada ad una nuova medicina di frontiera capace di avvicinare la lente

d'ingrandimento su due sessi che si ammalano, progrediscono e necessitano cure diverse: la medicina di genere.

1.2 La medicina di genere

*“I desire to learn more about the roots
of gender identity and behavior,
and especially to investigate the gender aspects
of that old and intriguing problem
of the interrelationships between biological
and psychological causes”*

R. Stoller

1.2.1 Il termine Genere

Il termine *genere* entrò a far parte dell'eloquio comune intorno agli anni '60, quando la parola *Sesso* risultò insufficiente a valicare la differenza canonica tra uomini e donne e a delineare le differenze culturali, sociali e psicologiche. Il termine *genere* fa la sua prima apparizione negli Stati Uniti, grazie a due medici R. Stoller e J. Money chiamati a definire il genere nei casi di pazienti ermafroditi. I due clinici definivano il genere, quindi l'identità psicosessuale, in base alle aspettative dei genitori, coerentemente con i ruoli sociali che i pazienti si trovavano a svolgere e guardando in modo pionieristico all'idea di genere come distaccata dal sesso biologicamente inteso. La linea di demarcazione tra sesso e genere, tuttavia, appare complessa e non di facile delineazione se si considerano le innumerevoli variabili che compongono un individuo in quanto tale e un

individuo in quanto facente parte di una collettività, di un contesto storico e culturale. Nel 1955, Money coniò il concetto di *identità di genere* per descrivere casi clinici di pazienti ermafroditi che esprimevano la loro identità maschile o femminile a prescindere dall'idea prettamente fisica di apparato di riproduzione. Qualche anno più tardi, Stoller, nel suo libro *Sex and Gender* (1968), descrisse con *identità di genere*, l'urgenza di ampliare l'idea di sessualità. Oltre ad una descrizione biologica, fisiologia e anatomica, il termine "sesso" non considerava, infatti, la vastità di aree quali il comportamento, le emozioni, i pensieri e le fantasie legate ai due generi. Stoller difese arduamente la sua idea, per la semplice convinzione che termini quali "sesso maschile" o "sesso femminile" tanto dicevano sull'anatomia di un individuo ma poco avevano a che fare con i concetti di femminilità e mascolinità, che in un singolo individuo formano trame e intrecci non facilmente delineabili. Lo stesso Freud teorizzò che la sessualità non è solo una mera eredità biologica o un fattore biochimico, ma il risultato di esperienze vissute fin dall'infanzia e uniche in ogni individuo.

A questo quadro complesso, negli ultimi decenni, si aggiunge l'urgenza di associare un altro tassello all'idea di genere in campo medico e il differente ruolo del genere donna e uomo in merito alla salute. Ammesse tutte le differenze a livello biologico e a livello sociale e culturale, bisogna attuare una profonda manovra di virata e puntare verso una medicina capace di valutare le patologie, la loro insorgenza, la loro progressione e la conseguente cura alla luce di due generi distinti: l'uomo e la donna.

1.3 La donna nell'immaginario comune

La donna, per sua essenza e genetica, è da sempre indissolubilmente legata al concetto di terra, di vita, di sentimento. Già nelle primissime forme di civiltà umana, alla donna spettavano i compiti legati alla cura della dimora, della terra e della prole, mentre all'uomo, per conformità fisica, il privilegiato ruolo della caccia e del sostentamento della comunità. La storia dell'umanità ha plasmato una figura femminile spesso relegata a mansioni di subordinazione, con l'esclusione dai livelli più alti della comunità che comprendevano la sfera politica e religiosa. La sua figura ha comunque lasciato il segno nei compiti che prevedevano la cura, la guarigione, l'accoglienza e certamente la vita. Storicamente l'uomo ha sempre espresso la propria forza attraverso la logica fisica e la razionalità del corpo, mentre la donna combatte passivamente con l'idea di un corpo e di un'anatomia governata dall'emotività e dalla fragilità dai sentimenti. La storia della salute delle donne e dell'attenzione che la medicina ha dedicato, presenta pagine buie che iniziano nell'alba dei tempi e che, seppur teoricamente superate e rivalutate, lasciano una ferita profonda, un archetipo che difficilmente riesce ad essere sradicato. La storia della donna e del suo legame con la riproduzione e le presunte turbe psichiche risale a tempi antichi. Già nel primo papiro medico, il Papiro di Kahun, del 1900 a.C., si descrivono sintomi simil-isterici prettamente legati alla donna. Il periodo greco non rese giustizia anzi, dipinse la donna attraverso le parole dei filosofi Aristotele e Ippocrate, come un essere letteralmente governato dalla sua natura riproduttiva, dominata dal caos, fuori da ogni forma logica.

Secondo le teorie del tempo, la disarmonia era creata dal fatto che il corpo della donna non avesse confini ben delineati. Tra le presunte malattie che hanno caratterizzato l'universo femminile, scrivendone anche la storia, bisogna annoverare l'isteria, dal greco υστερα- hustéra=utero. I sintomi isterici erano legati all'idea che il corpo femminile fosse squilibrato. Il termine scelto per denominare la sindrome si fa carico del fardello che la società aveva indissolubilmente legato alla donna e che, di lì in avanti, avrebbe creato stereotipie ed etichette ancora oggi di difficile estirpazione. La visione di un essere femminile instabile rimaneva intrinsecamente legata all'idea di un organo che aveva vita propria, che imbrigliava il senno e avvelenava il corpo e che, solo attraverso il matrimonio e la gravidanza, poteva essere espugnato. Un sottile filo conduttore legava l'idea di fragilità e inadeguatezza sociale della donna che, sola e senza un'appropriata vita coniugale, rischiava di essere preda di psicosi e malattie. Bisogna attendere il XIX secolo affinché qualcosa inizi a mutare a cambiare, spostandosi tra i reparti dell'ospedale Salpêtrière, a Parigi, e frugando tra gli appunti di Charcot, una versione più attenta e lucida dell'isteria, forse lasciava presagire che qualcosa iniziava a cambiare e progredire. Charcot, infatti, staccò la patologia dall'universo femminile descrivendo anche casi di uomini che ne erano affetti e riportando la causa non all'utero bensì ai traumi non rimossi subiti nella sfera affettiva, teoria in seguito allargata e ricollocata nella dimensione della sfera della sessualità infantile e del subconscio per opera di Sigmund Freud. Oggi non si parla più d'isteria, il termine è stato eliminato dalla lista dei disturbi mentali nel 1987

dall'American Psychiatric Association. Il solco profondo che ha lasciato si riflette nelle visioni stereotipate della donna e soprattutto nella donna che si ammala, influenzando probabilmente anche il modo che la donna ha di percepire la propria e l'altrui malattia.

1.4 La nascita della medicina di genere

La medicina di genere è un nuovo, forse ancora poco esplorato, studio di come la malattia abbia un differente impatto sull'uomo e sulla donna per quanto riguarda la diagnosi, l'evoluzione, la prevenzione, l'approccio terapeutico e le conseguenze socio-psicologiche. Le ultime tre decadi di ricerca hanno prodotto risultati e studi focalizzati principalmente su un solo sesso (Baggio et al. 2013). L'attenzione verso questa nuova finestra si sposta quando, negli anni 90, la cardiologa americana Bernardine Patricia Healy delineò la cosiddetta Sindrome di Yentl (Healy 1991). L'ispirazione arriva da un romanzo del premio Nobel per la letteratura Isaac B. Singer e dalla storia di Yentl, una donna ebrea appassionata di testi sacri, studi che erano riservati solo agli uomini. La protagonista, per accedere allo studio dei testi, non potendo valicare i limiti culturali che delimitavano la donna a specifiche sfere della vita quotidiana come la casa, la famiglia e la lettura dei romanzi, si traveste da uomo. Yentl intraprende una fantastica avventura piena di stereotipi e limiti culturali, ispirando la cardiologa che prese in prestito la sua storia per descrivere la situazione della donna nelle cure mediche. La sindrome di Yentl fu usata per descrivere la condizione delle

donne nell'istituto di cardiologia che la stessa Healy dirigeva. La disparità era palese per quanto riguardava le ospedalizzazioni, le diagnosi e le cure. Nell'articolo inoltre, si rilevava la mancanza di sperimentazioni cliniche dedicate a nuovi farmaci e nuove cure ad hoc per le donne. L'articolo mosse un polverone e fortunatamente le coscienze. Dal quel momento l'attenzione cambiò e iniziò a muovere i primi passi verso la concezione di una medicina di genere che non fosse solo una medicina per le donne, bensì una medicina di più ampio respiro che valutasse l'essere umano nella sua totalità e che considerasse la donna al di là della sola idea di concepimento.

Con maschile e femminile si evidenziano norme di comportamento che non sempre tengono in considerazione alcuni status sociali come la scolarizzazione, gli abusi e la povertà. Un grande interrogativo riguarda la possibilità di saper scindere gli effetti di genere da quelli legati prettamente al sesso. Ad esempio, il cancro ai polmoni ha un'incidenza maggiore negli uomini rispetto alle donne (Henley et al. 2014), in questo caso però i fattori in gioco non sono legati alla differenza di sesso, bensì si ricollegano a dinamiche di genere e al crescente ruolo della donna nella società e al suo libero accesso al fumo di tabacco quasi 20 anni più tardi rispetto agli uomini. Questo, paradossalmente, comporterà nei prossimi anni un aumento drammatico della mortalità per tumore ai polmoni delle donne rispetto agli uomini (Curie 2013). Negli Stati Uniti, le ragazze che hanno subito un abuso sessuale hanno una tendenza maggiore a diventare obese rispetto ai loro coetanei (Fuller-Thomson et al. 2013). Questi esempi chiariscono il limite che le sole differenze legate al sesso pongono, senza considerare

l'essere umano come un insieme di variabili che un'etichetta solamente non è in grado di definire.

2. Demenze

Nel 1980, la demenza fu descritta come “L’epidemia silenziosa” (Larson 2013) proprio per la sua lenta e subdola progressione dalla difficile diagnosi. Nel 2013, il DSM-5 (Manuale Statistico e Diagnostico per i Disturbi Mentali) delinea la demenza come il principale disordine neuro-cognitivo caratterizzato dal progressivo danneggiamento della memoria e di altre facoltà cognitive quali: la facoltà di esprimersi coerentemente, la comprensione del linguaggio scritto e parlato, l’identificazione di oggetti, il pensiero astratto e le abilità motorie. Tra le forme più comuni di demenza si annoverano la Malattia di Alzheimer (MA), la demenza vascolare (DV), la demenza frontotemporale (FTD) e la demenza con i corpi di Lewy. Alcune forme di demenza sono reversibili, rientrano in quest’ultima casistica casi che possono derivare da depressione (Kennedy 2015), abuso di sostanze alcoliche (Ridley et al. 2012), carenze di specifiche vitamine (Lachner et al. 2012), disfunzioni tiroidee (Feldman et al. 2013) etc. Il numero attuale delle persone che soffrono di demenza è all’incirca 35,6 milioni, numero destinato a crescere a 75,6 milioni nel 2030 e a triplicare nel 2050 salendo a 135,5 milioni di persone colpite (ADI 2015). La distribuzione mondiale delle forme di demenza non è omogenea ma segue la struttura socio-economica e culturale delle popolazioni. Ad esempio, l’impatto della MA sembra essere maggiore nei paesi sviluppati rispetto ai paesi in via di sviluppo, questi numeri troverebbero risposta nel diverso impatto di fattori di rischio quali l’ipertensione, l’obesità, il fumo, il diabete e le aspettative di vita. (Rizzi et al. 2014).

2.1 Malattia di Alzheimer

La Malattia di Alzheimer è la più comune forma di demenza, studiata per la prima volta più di 100 anni fa. Data la complessità della sua eziologia, questa malattia neurodegenerativa rimane un campo non del tutto esplorato. Gli ultimi 30 anni di ricerca sono stati i più importanti e produttivi per i progressi ottenuti nell'identificazione dei geni causativi che, in quanto mutati, innescano il processo di malattia. Le acquisizioni ottenute sulle rare forma genetiche sono state determinanti per la comprensione di quanto avviene nel paziente sporadico. Nel paziente che soffre di MA si registrano fenomeni come l'alterazione dei neurotrasmettitori e della trasduzione dei segnali. Il processo degenerativo si manifesta come un'interruzione della connettività strutturale e funzionale della rete cerebrale (Wang 2015; Vallet et al. 2013) con la caratteristica deposizione di placche amiloidi, la degenerazione neurofibrillare e infine l'atrofia (Grothe et al. 2014; Duara et al. 2013). Il progressivo avanzamento tecnologico in ambito medico ha permesso di arrivare un passo più in profondità e dimostrare la stretta relazione tra la perdita di memoria e l'atrofia della materia grigia (Parra et al. 2015; Irlandese et al. 2014; Jacobs et al. 2013) in regioni specifiche deputate al controllo della memoria, come l'ippocampo. Di fatti, i primi sintomi caratterizzanti la MA si riconoscono generalmente proprio per un ridotto accesso alle informazioni immagazzinate nella memoria a breve termine. Il danno cognitivo coinvolge, con l'avanzamento della malattia, la corretta esecuzione delle attività quotidiane colpendo le abilità di problem-solving, di pianificazione, le capacità di orientarsi nel tempo e nello spazio,

la comprensione delle immagini, le capacità di formulare coerentemente un discorso o anche solo di esprimere concetti semplici e di scrivere. Ne consegue che la malattia si sviluppa partendo generalmente da una forma lieve di danno cognitivo per arrivare progressivamente a danni gravi che limitano il paziente nelle attività strumentali e quotidiane o addirittura ne escludono ogni forma d'interazione e comunicazione, con cambi radicali anche nella personalità. Durante le fasi finali della malattia risulta quasi impossibile muoversi e riconoscere i familiari, soccombendo a condizioni di danni al sistema respiratorio, ad esempio la polmonite, che spesso rappresenta una causa di morte per i pazienti (Manabe et al. 2015). La complessità che caratterizza il MA è dovuta anche all'incertezza della diagnosi che, fino alla morte del paziente, rimane una diagnosi di probabilità (Beach et al. 2012).

I fattori di rischio per la MA vanno ricercati in un ampio orizzonte di elementi che giocano ruoli chiave. Una percentuale stimata attorno all'1 %, riguarda casi rari di mutazioni genetiche, che coinvolgono il gene precursore per la proteina amiloide (APP) e i geni codificanti per la Presenilina 1 (PSEN1) e Presenilina 2 (PSEN2).

Tra i fattori di rischio più comuni invece, si annovera l'età, nonostante i casi di esordio precoce della Malattia di Alzheimer siano in crescita (Lambert et al. 2014). Altro fattore è l'Apolipoproteina E (APOE), una proteina coinvolta nel processo di trasporto del colesterolo nel flusso sanguigno, che si lega alla proteina amiloide. L'APOE è codificata da tre alleli ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$). La presenza dell' $\epsilon 4$ aumenterebbe la probabilità di esordio della

malattia di tre volte. Secondo alcune ricerche, tra il 40-65% delle persone affette da MA è presente il gene APOE- ϵ 4 (Farrer et al. 1997; Saunders et al. 1993). Altri fattori di rischio sono i traumi cranici (Orlovska 2014), le malattie cardiovascolari (de Bruijn 2014), il Mild Cognitive Impairment (Baumgart 2015) e i fattori sociali e culturali che sembrano influire sulla riserva cognitiva (Xu 2015).

3. Studio sulle differenze di genere nella Malattia di Alzheimer

3.1 Obiettivo

L'obiettivo della ricerca è stato quello di studiare le differenze di genere nella malattia di Alzheimer, osservandole lungo un arco di tempo dall'esordio, valutando caratteristiche cliniche quali- quantitative come l'esordio, la progressione, il quadro fenotipico, la durata e i fattori di rischio cerebrovascolari associati.

3.2 Materiali e Metodi

Materiali

Il dataset comprende 1925 cartelle di pazienti (1292 donne e 633 uomini) affetti da MA e afferiti al Centro Regionale di Neurogenetica (ASP CZ) dal 1996. La diagnosi è stata effettuata secondo i criteri di NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 1984) e i criteri del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup (McKhann et al. 2011). L'età media del campione è di 71.5 ± 8.9 anni, per i pazienti con esordio precoce la media è di 57.7 ± 4.9 anni, mentre per i pazienti con esordio tardivo la media è di 75 ± 5.7 anni. La durata di malattia si aggira attorno ai 9 anni. La provenienza della maggior parte dei pazienti è il sud dell'Italia.

Metodi

Sono stati presi in considerazione i dati sulla prevalenza, la familiarità (almeno un parente di primo grado affetto) e l'esordio della patologia, differenziati per genere. In seguito, è stato calcolato il tempo intercorso tra l'esordio della malattia e la prima visita, la durata del follow-up e infine la durata della malattia, dall'esordio al decesso. È stata analizzata la scolarità (bassa <5 anni, alta >5 anni) continua e per livelli, sul campione totale e per genere.

Successivamente, si è proceduto analizzando le differenze di genere identificate in rapporto ai fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione, le cardiopatie, l'ipercolesterolemia, il diabete e il distiroidismo (nel campione totale e per genere). I fattori di rischio sono stati considerati positivi considerando l'anamnesi dei pazienti.

I test utilizzati nell'analisi sono stati il MMSE per la valutazione dello stato cognitivo (Folstein 2001); ADL (Katz et al. 1963) e IADL (Lawton & Brody 1970) CIRS (Miller et al. 1992) e l'Hachinski (Hachinski 1975). Sono stati considerati 3 specifici intervalli di tempo: il T0 ovvero la data della prima visita, il T1 due anni dopo la prima visita e il T2 due anni dopo la seconda visita. L'arco di tempo totale considerato è stato quindi di 4 anni.

È stato poi creata una check-list di sintomi e segni rilevati con l'anamnesi cognitivo-comportamentale, suddivisa in cluster: **Orientamento Temporale; Orientamento Spaziale; Disturbi del linguaggio** (disfasia, afasia sensoriale, stereotipie vocali, riduzione iniziativa verbale, assenza di linguaggio, afasie semantiche, parafasie fonologiche, palilalia, disartria,

ecolalia, afasia nominum e insalata di parole); **Disturbi di memoria** (mascheramento e disturbi di memoria); **Agnosie** (agnosia, segno dello specchio, prosopagnosia e disturbo riconoscimento dei colori); **Aprassie** (aprassia costruttiva, ideomotoria, dell'abbigliamento, ideativa); **Planning** (difficoltà di programmazione, di attenzione e di astrazione); **Grafia e calcolo** (agrafia, disgrafia, calcolo e lettura); **Disturbi del comportamento** (irritabilità, perseverazione, incuria igiene personale, impulsività, disinibizione, isolamento sociale, perdita di consapevolezza sociale, impersistenza, rigidità mentale inflessibile, apatia, aggressività, iperattività, alterazioni condotta sessuale e bulimia); **Disturbi della sfera affettiva** (ipocondria, anaffettività, ansia, chiusura relazionale, depressione del tono dell'umore); **Psicosi** (allucinazioni, delirio, idee ossessive, wandering e agitazioni), **Disturbi del Sonno e Disturbi Sfinterici**. I macro insiemi sono stati considerati quando uno dei segni appariva nell'anamnesi.

Un ulteriore fattore di rischio preso in considerazione è la presenza dell'APOE-ε4. È stata calcolata la frequenza genotipica e la frequenza allelica su un campione di 912 pazienti (296 uomini e 616 donne). I dati ottenuti sono stati confrontati in seguito con i punteggi del MMSE, per valutare un'eventuale correlazione tra ε4 e l'alterazione del test.

Per le analisi statistiche sono stati utilizzati il test t-Student per confrontare i valori medi delle risposte ai test e il chi quadro per valutare le differenze dei fattori di rischio e dei segni clinici fra uomini e donne. La significatività statistica era data da una $p < 0.05$. Tutte le analisi sono state effettuate con il software statistico SPSS 20.

3.3 Risultati

Descrizione campione

Sul campione esaminato, la numerosità è un primo chiaro spaccato della coorte, il 67.1 % è donna (figura 1).

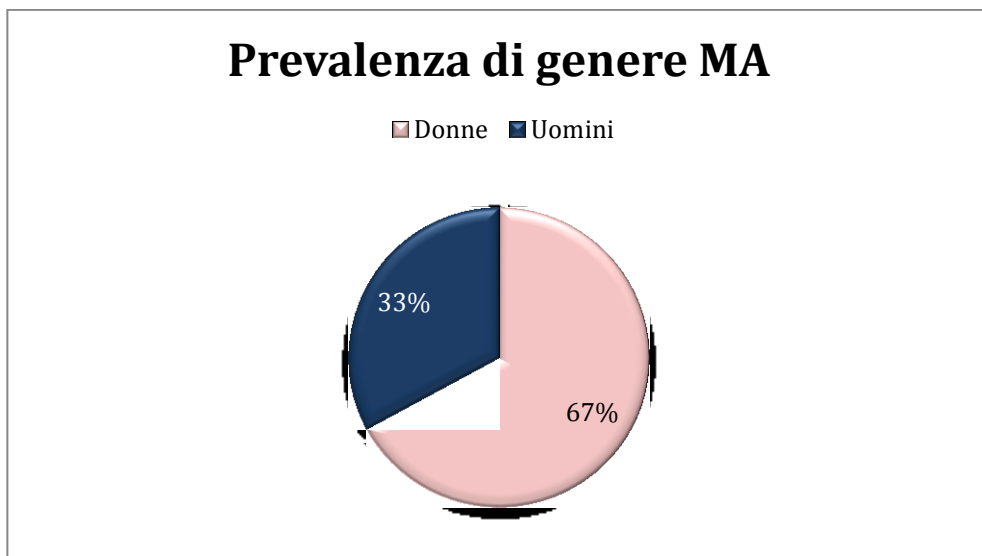


Figura 1. Prevalenza di genere nel campione.

Familiarità

Senza differenziare per genere e con l'obiettivo di delineare il quadro del campione preso ad esame, si è proseguito in seguito analizzando la numerosità dei pazienti sporadici e familiari.

La discrepanza tra i due gruppi non ha dato numeri sostanzialmente significativi (figura 2).

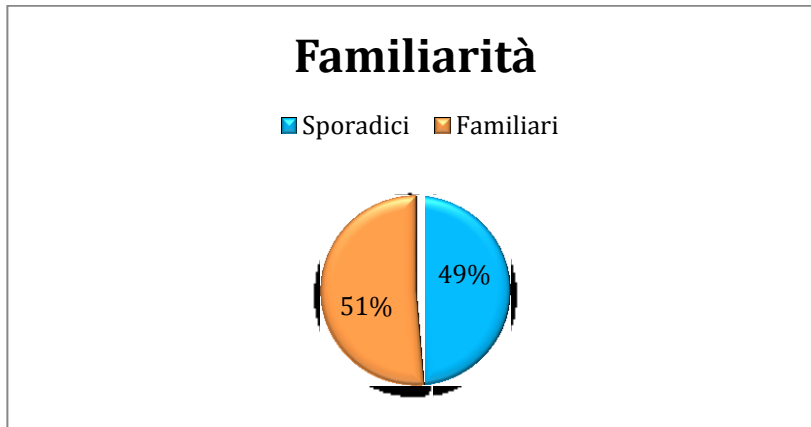


Figura 2. Distribuzione della familiarità nel campione.

Attuando la stessa analisi, con un'ulteriore divisione del campione per genere, non sono stati ottenuti risultati rilevanti per genere (figura 3).

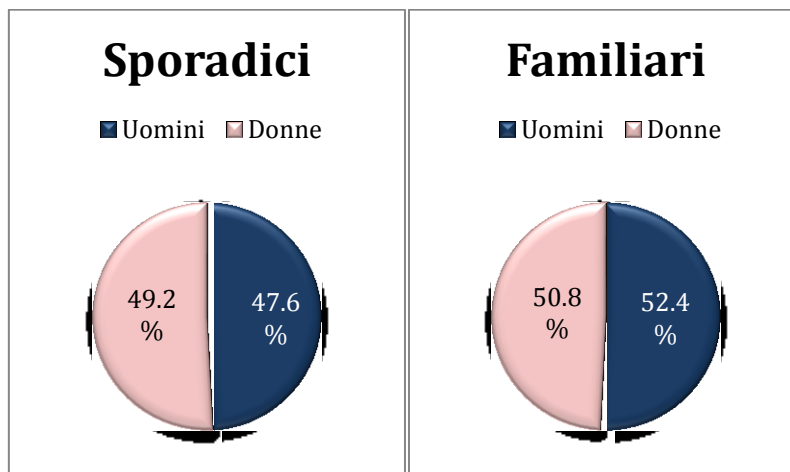


Figura 3. Distribuzione di genere tra casi sporadici e familiari.

Esordio della malattia

Il campione è stato diviso in esordio precoce ed esordio tardivo, considerando come età di cut-off tra i due gruppi i 65 anni. L' 80% circa del campione ha presentato un esordio tardivo della Malattia di Alzheimer. (figura 4).

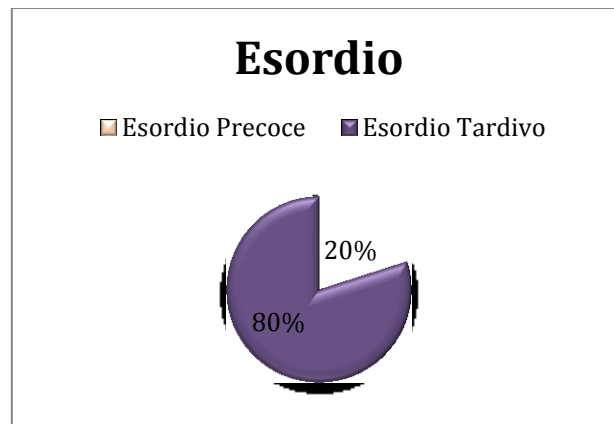


Figura 4. Distribuzione dell'esordio nel campione.

Analizzando per genere, si nota come le donne siano maggiormente rappresentate nel gruppo con esordio tardivo rispetto agli uomini che invece sono più numerosi nel gruppo con esordio precoce in maniera statisticamente significativa (figura 5).

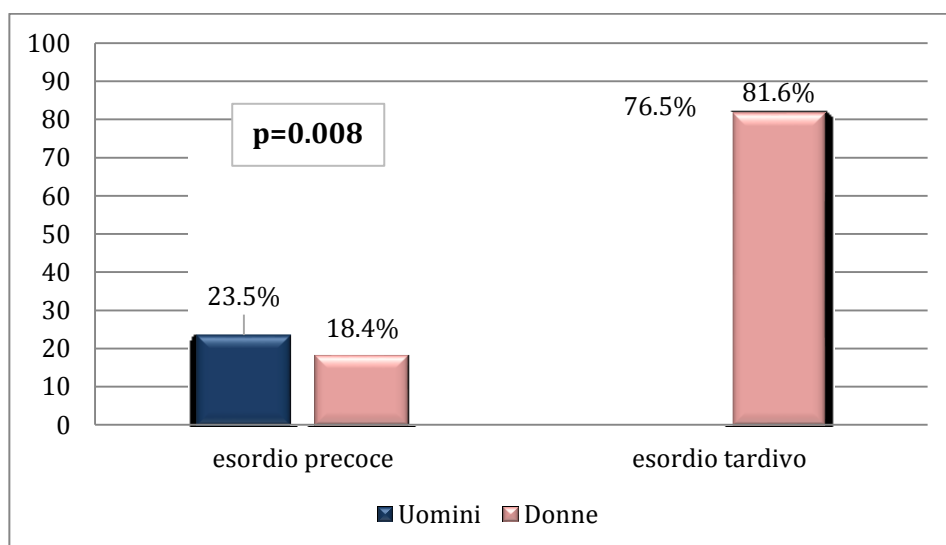


Figura 5. Prevalenza di genere tra forme di MA ad esordio precoce e MA ad esordio tardivo.

Nel gruppo dei pazienti con esordio tardivo la media di età è di circa 75 ± 5.7 (senza alcuna differenza di genere, maschi 75 ± 5.7 e donne 75 ± 5.6). Nel gruppo dei pazienti ad esordio precoce, l'età media è 57 ± 4.9 anni; gli uomini hanno in media 58 ± 4.8 anni e le donne 57 ± 4.9 anni. Pur esistendo una lieve differenza questa non è statisticamente significativa.

Da esordio a prima visita, follow-up e durata di malattia

I pazienti sono stati seguiti lungo l'arco temporale della patologia e sono state quindi studiate le differenze tra: a) il tempo intercorso tra l'esordio della malattia (rilevato con l'anamnesi) e la prima visita al centro; b) la durata del follow-up; c) la durata di malattia (calcolando la data di decesso).

Il tempo che intercorre in media tra l'esordio della malattia e la data in cui i pazienti (633 uomini e 1292 donne) effettuano la loro prima visita non è diverso tra i generi ed è mediamente 4 anni (uomini 3.7 ± 3.3 anni, donne 3.7 ± 3.1 anni) (figura 6).

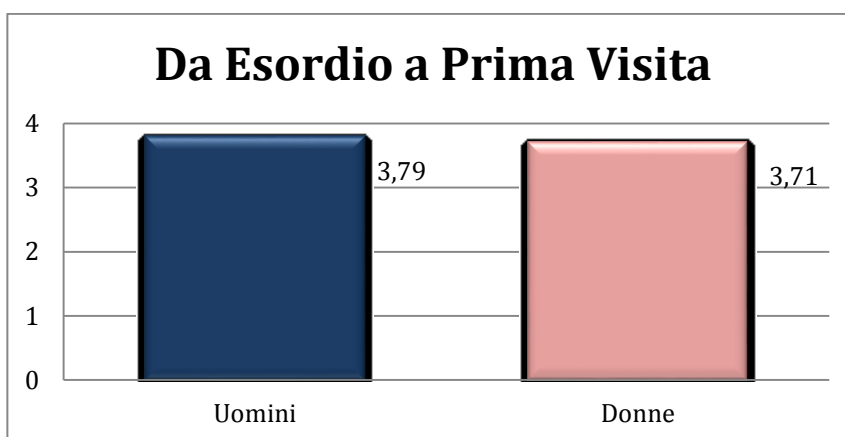


Figura 6. Tempo trascorso fra esordio e prima visita differenziato per genere.

Il follow-up medio calcolato su un campione più ristretto rispetto al totale (431 uomini e 944 donne) non evidenzia differenze rilevanti, entrambi i gruppi vengono seguito per lo stesso tempo il follow-up medio si aggira attorno ai 4 anni (uomini 3.3 ± 2.7 anni, donne 3.5 ± 2.9 anni) (figura 7).

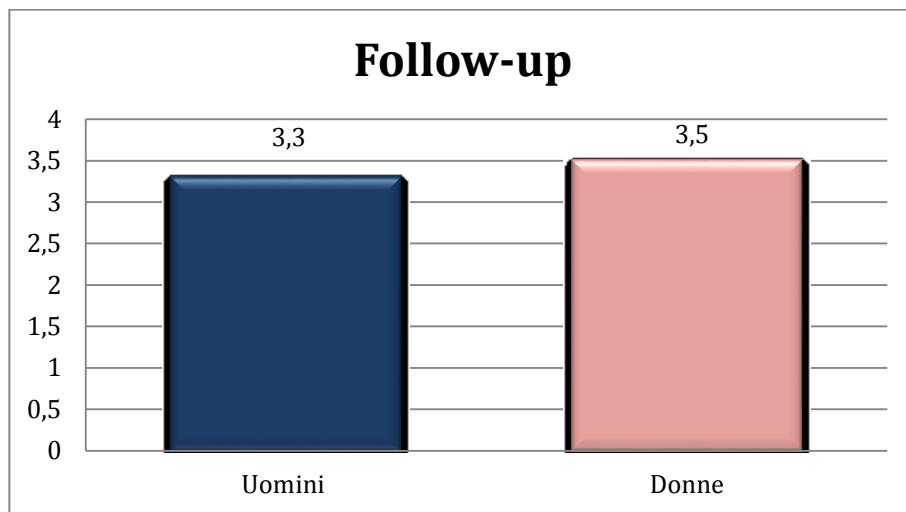


Figura 7. Durata media di follow-up calcolata per genere.

Il calcolo della durata di malattia è stato sviluppato su una quota parte del campione totale corrispondente a circa 400 soggetti (137 uomini e 179 donne) di cui si conosceva la data di decesso.

Nonostante il numero sia esiguo rispetto al campione totale, il dato ha evidenziato che la durata di malattia dei soggetti presi ad esame si aggira tra gli 8 e 9 anni senza differenze tra gli uomini (8.1 ± 5) e le donne (9 ± 5.2) (figura 8).

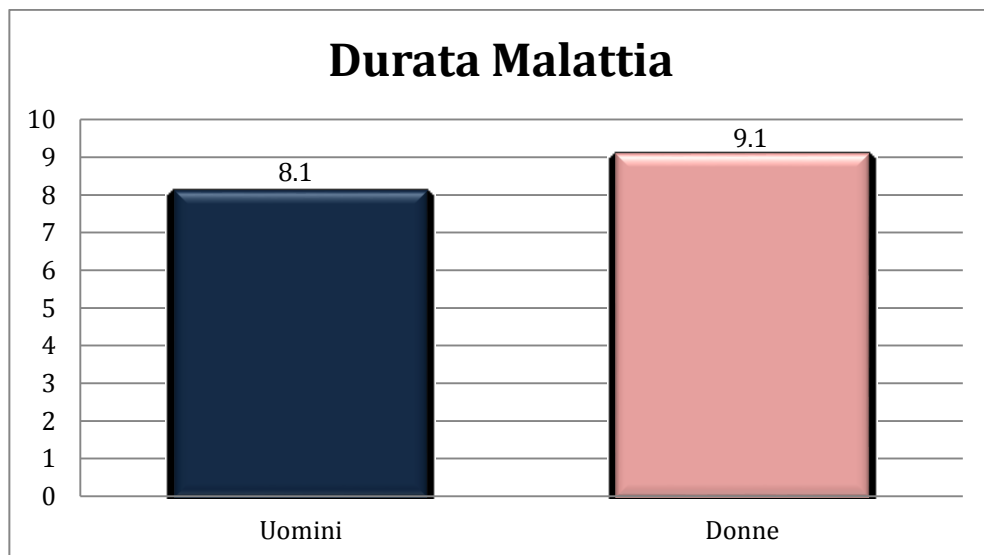


Figura 8. Durata di malattia su circa 400 soggetti di cui si conosceva la data di decesso.

Scolarità

L'uomo è più scolarizzato rispetto alla donna (6.5±4.5 anni e 5.06±4.1 anni rispettivamente) (figura 9).

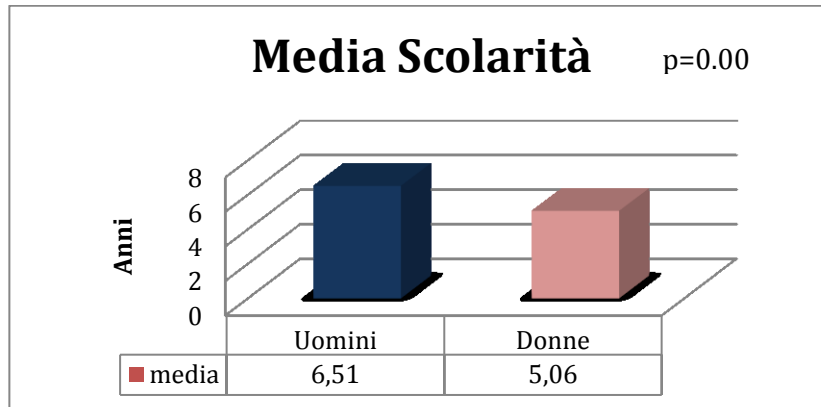


Figura 9. Media degli anni di scolarità totale nel campione, suddiviso per genere.

Analizzando il tipo di scolarità suddiviso per genere, le donne risultano per lo più analfabete o con la licenza elementare, gli uomini invece hanno conseguito anche la licenza media e oltre. La figura 10 descrive la distribuzione.

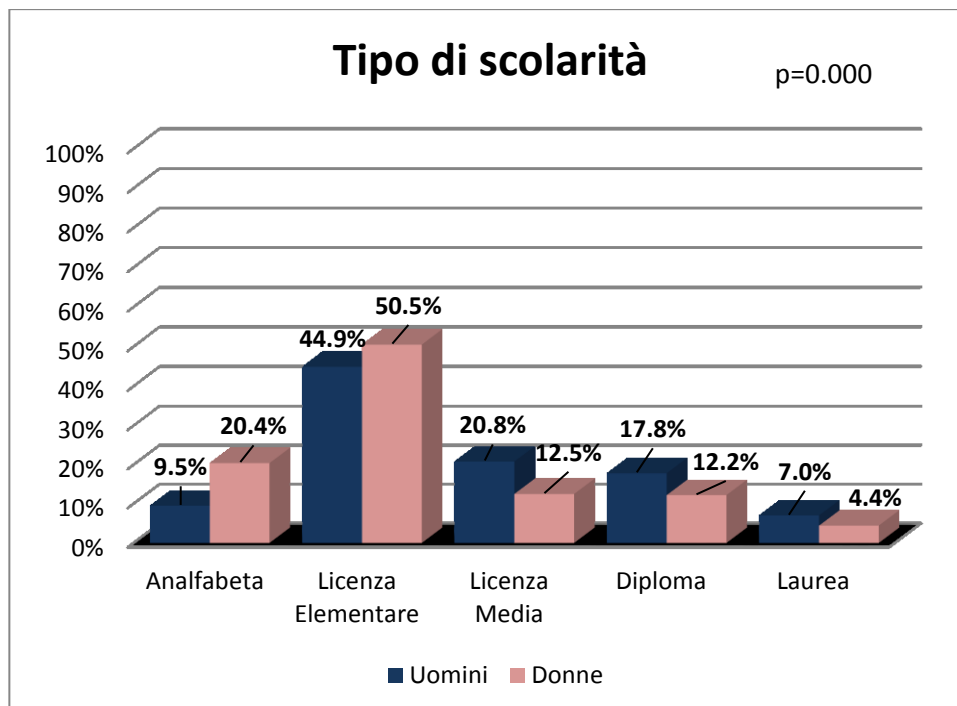


Figura 10. Il grafico rappresenta gli anni di scolarità suddivisi per livelli e per genere.

La figura 11 evidenzia come la bassa scolarità sia preponderante nelle forme ad esordio tardivo mentre i soggetti più scolarizzati tendano a sviluppare la malattia precocemente.

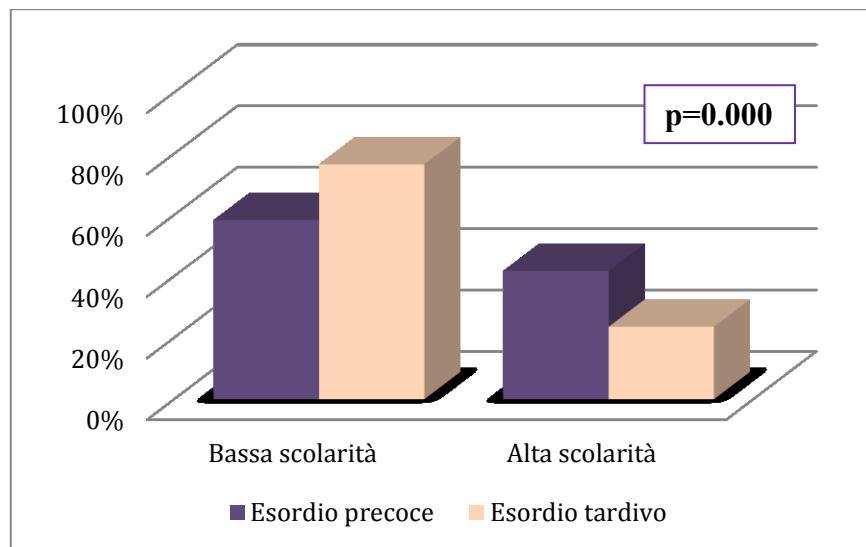


Figura 11. Campione suddiviso per esordio e tipo di scolarità.

Fattori di rischio

L'analisi dei fattori di rischio ha messo in luce particolari rilevanti per l'intero campione. Per gli uomini, il fattore di rischio maggiormente rappresentato è l'abuso di alcol mentre le donne presentano, in maniera statisticamente significativa, una associazione con la maggior quota di fattori di rischio (figura 12).

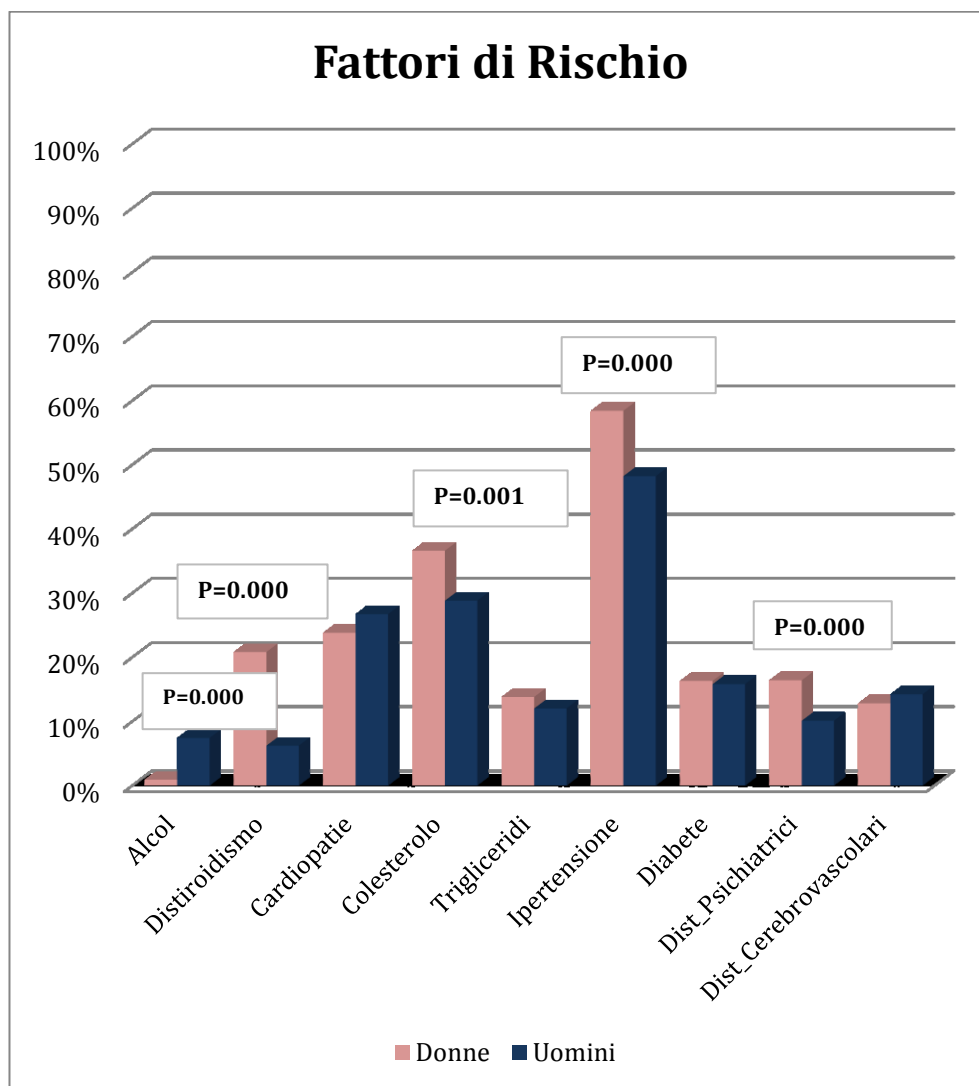


Figura 12. Distribuzione dei fattori di rischio divisi per genere.

Declino Cognitivo

L'analisi della compromissione cognitiva è stata analizzata in base al punteggio ottenuto al MMSE secondo tre tempi T0, T1 e T2.

- Al T0, ovvero alla prima visita, le donne registrano un punteggio inferiore rispetto agli uomini (rispettivamente 15.9 ± 5.9 vs 17 ± 6.5 ; **$p=0.001$**).
- Al T1 gli uomini hanno un punteggio di 13.2 con una perdita di -3.85 ± 4.66 punti, mentre le donne hanno un punteggio di 13.1 e perdono -2.93 ± 4.39 punti (**$p=0.008$**).
- A 4 anni dalla prima visita (T2), il punteggio scende a 11.23 con -5.83 ± 6.1 punti per gli uomini e a 10.8 con -5.19 ± 5.94 punti per le donne (no significatività).

Le differenze di genere altamente significative si registrano al T0, dove le donne risultano più compromesse, e al T1 con una maggiore perdita di punteggio per gli uomini.

In figura 13, un grafico riepilogativo sintetizza il declino a T0, T1 e T2 per gli uomini e per le donne.

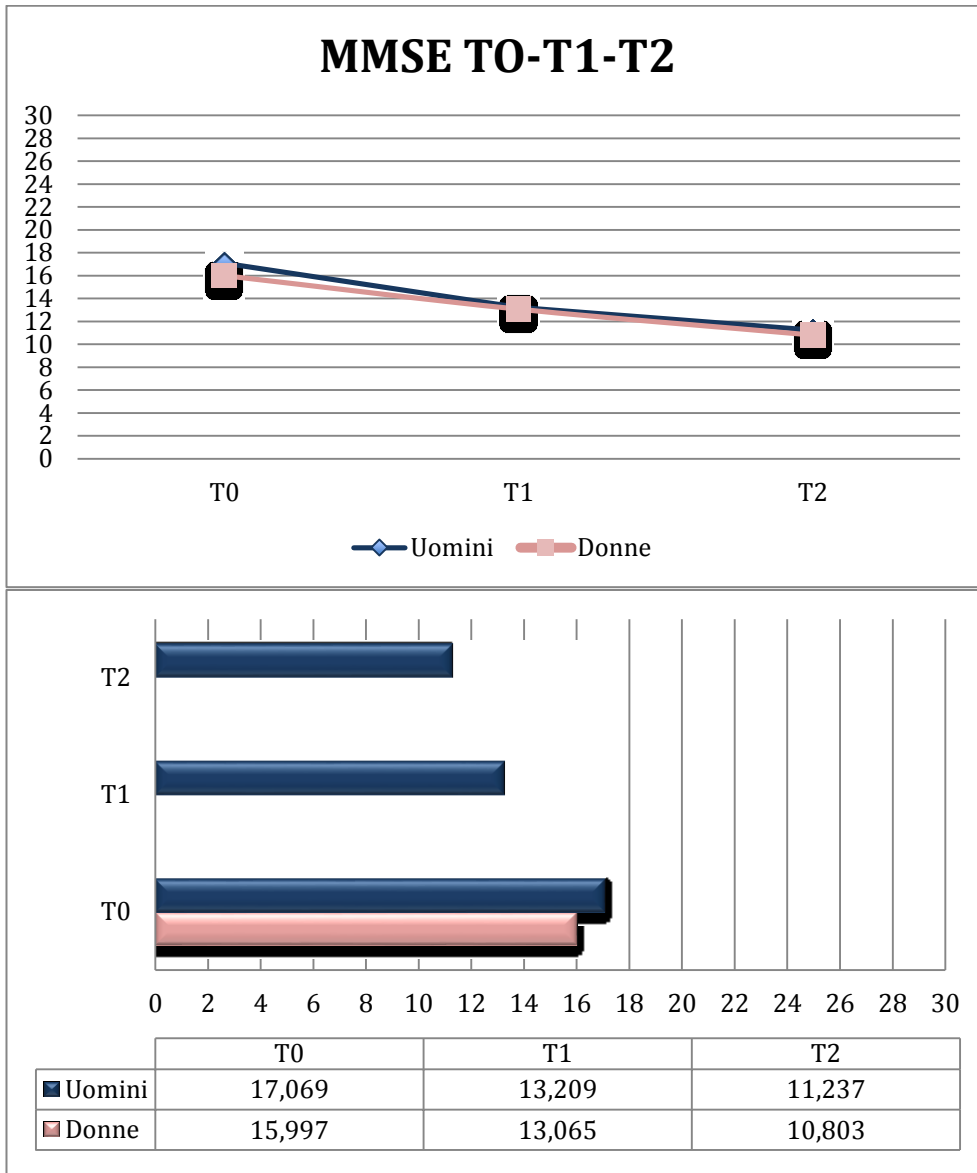


Figura 13. Punteggi MMSE a T0, T1 e T2 differenziati per genere.

Sintomi e segni

Considerando in un primo momento solo i macro cluster dei segni estrapolati dall'anamnesi cognitivo-comportamentale, emerge che le donne soffrono maggiormente di disturbi legati alla sfera affettiva (31.90%, $p=0.000$), mentre gli uomini registrano una prevalenza significativa in molti altri segni:

Nello specifico:

- Presentano una maggiore compromissione del linguaggio, (46.6%, $p=0.000$);
- Soffrono in maggior misura di disturbi del comportamento (62.6%, $p=0.012$);
- Sono particolarmente aprassici (37.5%, $p=0.035$);
- Hanno un orientamento spaziale più danneggiato (62.70%, $p=0.006$);
- Presentano più disturbi di grafia e di calcolo (18.20%, $p=0.009$);

Il grafico 14 riassume il quadro delle percentuali dei cluster differenziati per genere.

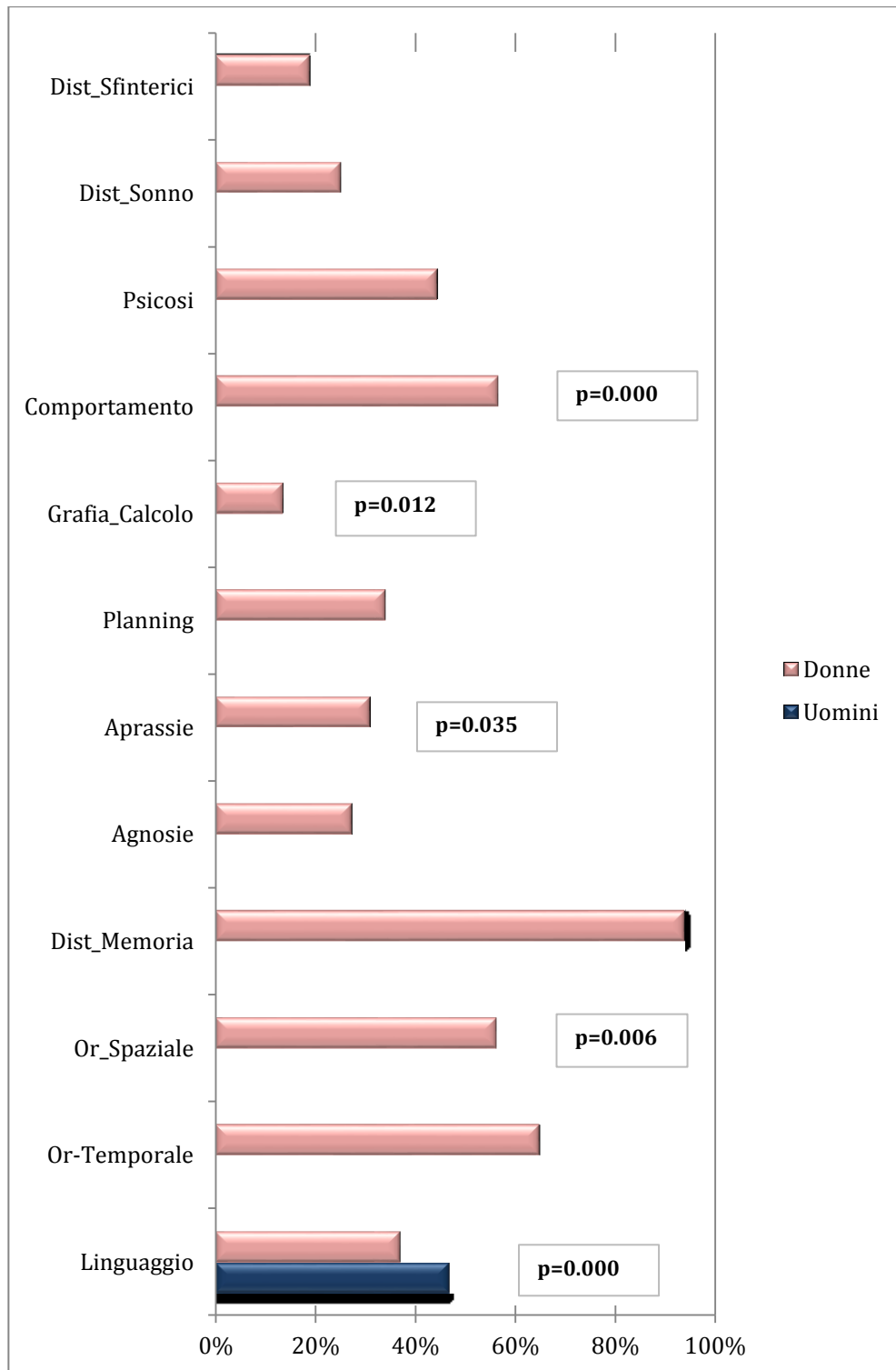


Figura 14. Prevalenza di segni e sintomi nel campione differenziati pe genere ed evidenziati per significatività.

Un passo successivo è stato quello di considerare solo i cluster che hanno riportato una significatività, analizzando nello specifico il segno, o i segni, che a quel cluster appartenevano e che erano presenti.

Nel cluster disturbi di linguaggio, gli uomini registrano una prevalenza di genere per l'afasia sensoriale, le parafasie semantiche e l'afasia nominum (figura 15).

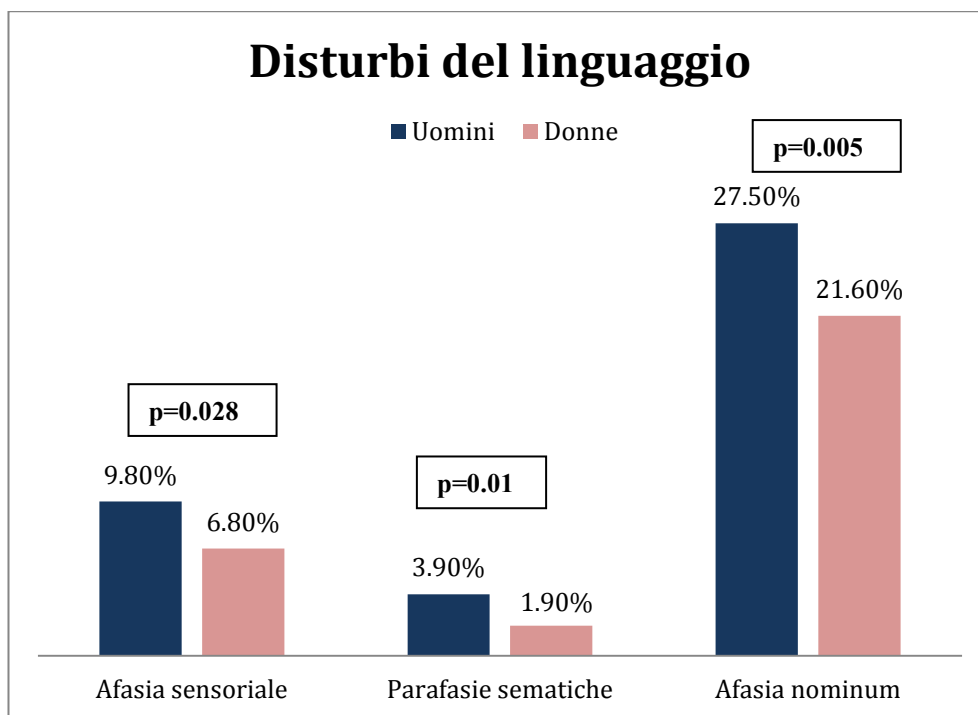


Figura 15. Disturbi del linguaggio che colpiscono maggiormente gli uomini del campione.

La stessa prevalenza di genere si registra nei disturbi del comportamento, nello specifico: bulimia, disinibizione, rigidità mentale, alterazione della condotta sessuale, aggressività, irritabilità e agitazione, mentre le donne hanno una maggiore predisposizione alla depressione (figura 16).

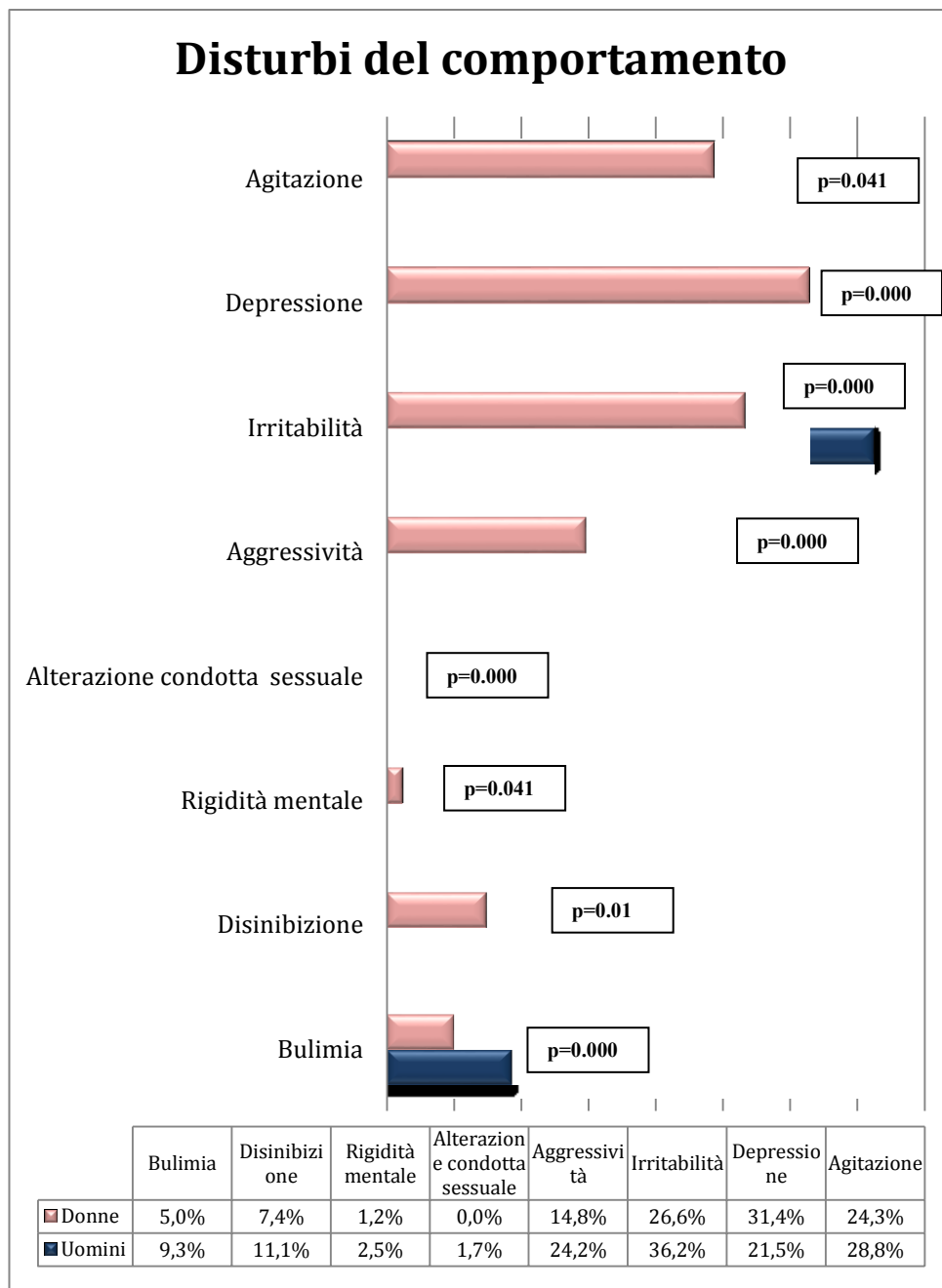


Figura 16. Segni che colpiscono gli uomini nel cluster dei disturbi del comportamento.

Il tipo di aprassia più significativa per gli uomini risulta essere l'aprassia dell'abbigliamento (figura 17).

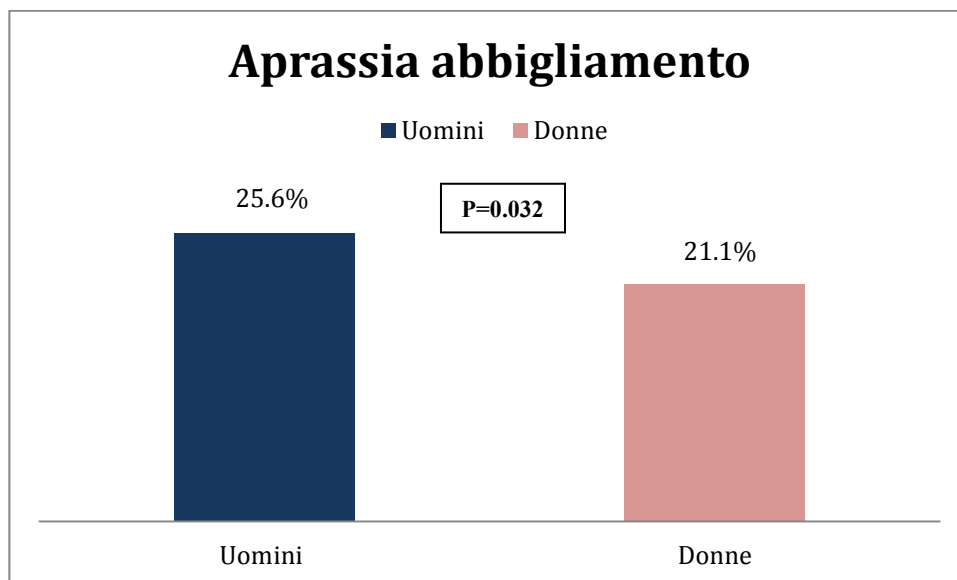


Figura 17. Aprassia dell'abbigliamento differenziata per genere e con significatività.

Gli uomini sono inoltre più compromessi per quanto riguarda l'orientamento temporale e le abilità di calcolo (figura 18-19).

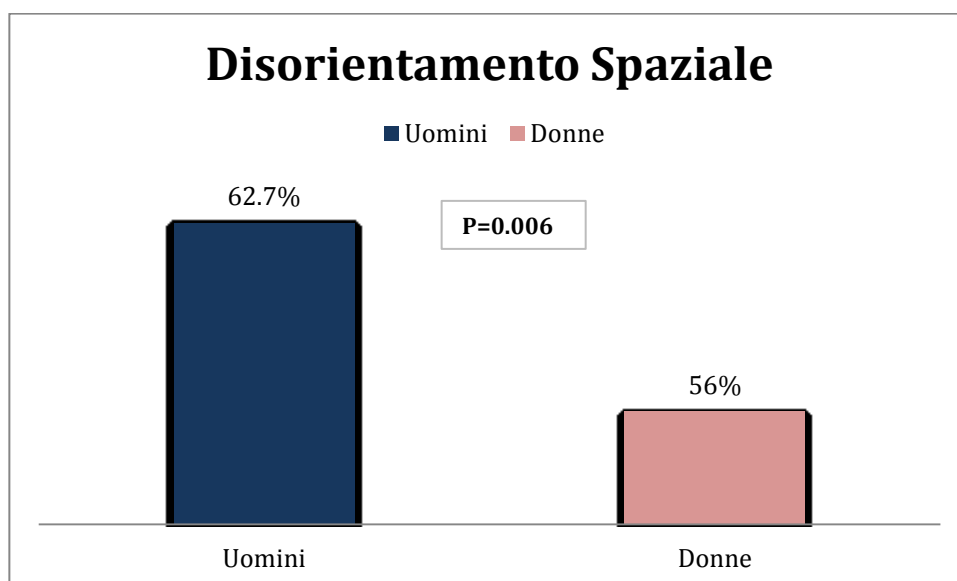


Figura 18 Compromissione dell'orientamento temporale differenziato per genere.

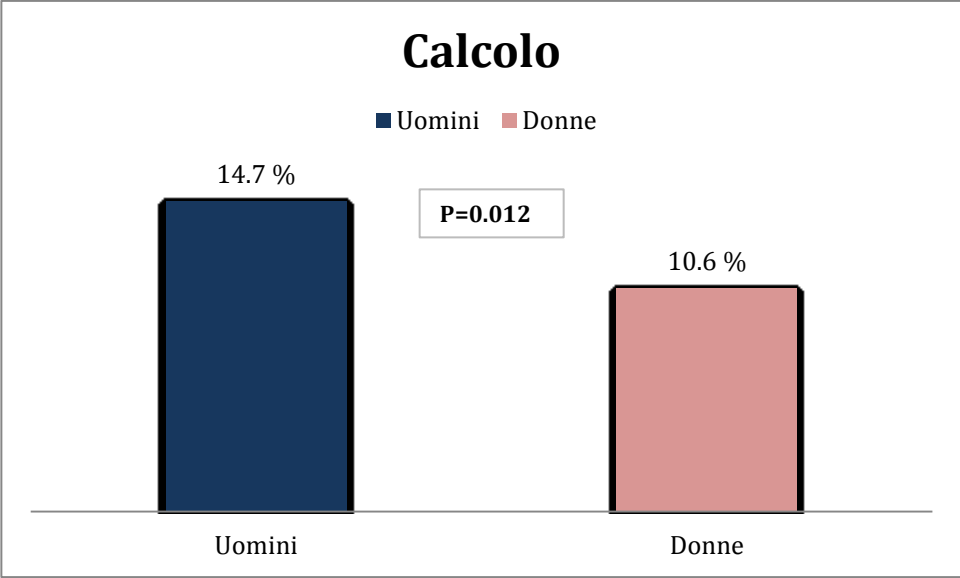


Figura 19. Compromissione dell'abilità di calcolo differenziata per genere.

ApoE

I risultati ottenuti dall'analisi dell'APOE sulla frequenza genotipica e sulla frequenza allelica non hanno evidenziato differenze di genere (tabella 1).

Genotipi APOE	Uomini		Donne	
	Osservato	Atteso	Osservato	Atteso
2/2	1	0.7	1	1.3
2/3	11	18.2	40	32.8
2/4	8	5.3	7	9.7
3/3	189	180.3	317	325.7
3/4	100	104.4	193	188.6
4/4	16	16.0	29	29.0
Totale	325	325.0	587	587.0

Allele	Frequenza (%±E.S.)	Frequenza (%±E.S.)
2	21 (3.2±0.7)	49 (4.2±0.6)
3	489 (75.2±1.7)	867 (73.9±1.3)
4	140 (21.6±1.6)	258 (21.9±1.2)
Totale	650	1174

Tabella 1. APOE: frequenze genotipiche e alleliche in uomini e donne

ε4 e MMSE

La correlazione dei risultati dell'APOE con il MMSE ha confermato il ruolo dell'ε4 nella progressione della malattia, senza registrare sostanziali differenze legate al genere. Sia per gli uomini che per le donne l' ε4 ha un impatto sul punteggio ottenuto (tabella 2).

Uomini	APOE_4	N	Media	D. std.
MMSE_T0	ε4-	182	17.7	6.7
	ε4+	120	16	6.6
Donne	APOE_4	N	Media	D. std.
MMSE_T1	ε4-	176	15.4	5.7
	ε4+	128	13.7	5.6

Tabella 2. Correlazione con la presenza di ε4 e punteggi del MMSE per gli uomini (a T0) e per le donne (a T1).

3.4 Discussione

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di analizzare le differenze di genere nei parametri quantitativi in un campione composto da 1925 pazienti (1292 donne e 633 uomini). Nonostante la letteratura di genere sulle demenze sia ancora visibilmente povera nell'identificazione dei tratti specifici di un uomo e una donna che si ammalano, il quadro che emerge da questa tesi evidenzia differenti caratterizzazioni. L'esposizione particolare della donna e il diverso impatto evolutivo della patologia, hanno delineato il progetto di ricerca, permettendo in seguito di rilevare varianti di genere che coinvolgono significativamente entrambi i generi.

Il panorama che si evince dai dati ISTAT del 2016 sugli indicatori demografici [1], racconta di una popolazione italiana formata in prevalenza da persone anziane. Da alcuni decenni a questa parte, i livelli di sopravvivenza continuano a subire un innalzamento, abbassando il tasso di mortalità tra le persone in età avanzata. Siamo destinati a vivere di più e questo pone l'accento sulla qualità della vita che si prospetta. Sempre secondo l'ISTAT, nel rapporto sul benessere del 2014 [2], in Italia un nuovo nato maschio può contare su 59.8 anni di vita godendo di buona salute, mentre una femmina su 57.3 anni. Considerando che l'età media per gli uomini è di 80 anni e per le donne di 85 anni, si fa presto a fare un calcolo medio degli anni passati affrontando una qualche patologia. A questi dati vanno aggiunti quelli differenziati per appartenenza geografica, il Mezzogiorno, ad esempio, registra un'aspettativa di vita più bassa rispetto al

Centro e al Nord d'Italia, e anche una qualità della salute più compromessa. Una popolazione più longeva è quindi più fragile e maggiormente esposta alle patologie così dette *age-related*, come le demenze.

Secondo i dati inerenti all'epidemiologia delle demenze riportati dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2014 [3], nei paesi industrializzati la prevalenza della demenza si aggira intorno all' 8% nelle persone oltre i 65 anni e aumenta fino al 20% per le persone ultraottantenni. Inoltre, altro dato fondamentale da considerare, il 54% di tutte le demenze è rappresentato proprio dalla Malattia di Alzheimer.

I risultati del nostro lavoro, evidenziano di fatto che l' 80% del campione ha avuto un esordio tardivo della malattia (nello specifico l'81.6% delle donne e il 76.5% degli uomini) e che le quote rosa sono all'incirca i 2/3 dei pazienti. Sebbene o nonostante le donne siano più longeve, hanno davanti più anni di malattia da sopportare, quasi un terzo di vita contro il quarto degli uomini. I dati ottenuti quindi, sono in linea con la letteratura che conferma un più alto rischio delle donne di sviluppare una forma di demenza in età specifiche (Alzheimer's Disease 2014; Mielke et al. 2014).

Il peso di una storia familiare di malattia o la predisposizione genetica, non hanno rilevato differenze tra uomo e donna ma solo tratti che caratterizzano la patologia. Le analisi sulla frequenza genotipica e sulla frequenza allelica confermano infatti una presenza indicativa dell'allele $\epsilon 4$ (38.2% negli uomini e 39% nelle donne). L'esposizione maggiore alla malattia a causa della presenza di quest'allele è copiosamente confermata in letteratura (Giri et al. 2016). La presenza di casi sporadici e familiari è perfettamente

bilanciata tra i due generi, la percentuale si aggira attorno al 50% per entrambi i gruppi.

Siamo una popolazione più vecchia dunque, in prevalenza femminile e più ammalata. Ma come e quando si esprime la Malattia di Alzheimer? Le donne e gli uomini vivono lo stesso tipo di patologia?

Per cercare una risposta a questi quesiti, ci siamo soffermati sui tempi della patologia, calcolandone la durata, il follow-up e il tempo intercorso tra esordio dei primi sintomi e prima visita.

L'analisi dei parametri della durata di malattia e del follow up, non ha evidenziato sostanziali differenze di genere, suggerendo che l'accesso alle cure sia rispettato per entrambi i generi, nonostante, come si legge nel Quaderno del Ministero della Salute (n° 26, anno 2016) [4], l'accesso alle cure richiede ancora piani di intervento disegnati ad hoc per un'organizzazione sanitaria capace di tenere in considerazione le specifiche caratteristiche dei due generi. Il tempo di follow-up è di 4 anni mentre la durata di malattia, è stimata tra gli 8 e i 9 anni. Il nostro centro è prettamente ambulatoriale quindi, in una fase avanzata di malattia, se il paziente è oramai allettato o non in grado di raggiungere il centro, non sono previste visite domiciliari. Per questo motivo, il tempo di follow-up non coincide con quello di durata di malattia.

Il periodo di convivenza con la malattia è stato calcolato considerando circa 400 soggetti (137 uomini e 179 donne) di cui si conosceva la data di decesso. Il recente report dell'AD International riporta una sopravvivenza che oscilla tra i 4 e gli 8 anni, anche se non mancano casi di pazienti che

convivono quasi 20 anni con questa patologia (Alzheimer's Disease 2016). Questi aspetti rientrano chiaramente nella caratteristica eterogeneità della Malattia di Alzheimer.

Tuttavia, sia per gli uomini che per le donne, l'elemento centrale che è emerso è il lungo arco di tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e una prima visita. Risulta infatti che trascorrono in media circa 4 anni prima che venga richiesto un consulto medico. Questi numeri sono di gran lunga superiori rispetto ai dati nazionali ed europei. Nel 2009 l'indagine denominata IMPACT (Important Perspectives on Alzheimer's Care and Treatment) e condotta in 5 paesi Europei: Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito, ha rilevato che in media il tempo intercorso tra il momento in cui i primi sintomi vengono notati e la diagnosi varia all'incirca dalle 36 alle 63 settimane (Jones et al. 2010). Le nostre diagnosi arrivano con un ritardo di quasi 3 anni rispetto al resto d'Italia e d'Europa.

Nell'analisi di questo risultato, il punto cruciale dal quale partire è la variante geografica e culturale che caratterizza il nostro campione. Appartenere ad una terra del sud dove l'essere malato rappresenta ancora uno stigma, significa fare i conti con una condizione culturale di paura ed emarginazione della malattia. Inoltre, al quadro sopra delineato, bisogna aggiungere la mancanza di un'adeguata informazione di base.

Ci siamo chiesti allora quanto incide la variante culturale e geografica sui due generi, quanto le storie racchiuse nelle nostre cartelle potessero parlare del paziente e rivelarci elementi fondamentali sulla malattia. Ci siamo

concentrati così sulla scolarizzazione, che ha rilevato importanti differenze di genere imputabili sia ai fattori culturali e sociali che al territorio.

Il 76.5% del gruppo con esordio tardivo è poco scolarizzato, mentre il gruppo ad esordio precoce ha in prevalenza un tasso di anni di scolarità più alto. La motivazione è da ricondurre al fatto che la maggior parte del campione con esordio tardivo è donna, quindi meno scolarizzata, mentre il gruppo ad esordio precoce è composto in prevalenza da uomini, che sono in media più scolarizzati. Le donne sono in prevalenza analfabete (20.4%) o con la licenza elementare (50.5%).

Bisogna ovviamente considerare che questi pazienti hanno iniziato i loro studi in un'epoca culturalmente differente da quella attuale, epoca in cui l'accesso nelle scuole era molto difficile e insolito, specie per le donne. Questi dati sulla correlazione tra il livello di scolarizzazione e la patologia, confermano la probabilità delle donne di essere più esposte a un rischio di demenza a causa del basso livello di scolarizzazione, dato già segnalato in letteratura (Rocca, 2014). Nel 2015 inoltre, uno studio epidemiologico sulla demenza in Europa e il suo impatto negli ultimi 20 anni, ha evidenziato come, una politica sociale mirata a potenziare e a favorire fattori come l'educazione, abbia favorito una diminuzione dell'incidenza della patologia (Wu 2016).

Ad oggi, le cure farmacologiche a disposizione per contrastare la Malattia di Alzheimer, non sono in grado di arrestare la patologia ma solo di contenerne la sintomatologia (Boccardi et al. 2017). E' dunque di primaria importanza agire sulle situazioni patologiche che possono favorirne l'insorgenza e

aggravarne il decorso. La grande correlazione tra demenza e fattori di rischio è oggi un fenomeno ben noto in letteratura. I fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio di demenza appartengono a diverse famiglie, conosciamo oggi i fattori cardio-cerebro-vascolari come ad esempio l'ipertensione, il diabete e l'obesità (Wiesmann et al. 2016; Ettcheto et al. 2015, Zhang et al. 2012), i fattori psicosociali quali la depressione (Byers et al. 2011) e i fattori sociali e culturali tra cui si annoverano le cattive abitudini alimentari, l'inattività fisica, il fumo e l'abuso di bevande alcoliche (Ridley et al. 2013; Di Marco et al. 2014). Uno studio condotto da Barnes & Yaffe (2011), ha analizzato sette potenziali fattori di rischio (diabete, ipertensione, obesità, fumo, depressione, inattività cognitiva e bassa scolarità) negli Stati Uniti e nel resto del mondo. I risultati dello studio rilevano un elemento importante: più della metà dei casi di Malattia di Alzheimer diagnosticati nel mondo, sono potenzialmente attribuibili a questi fattori di rischio. La loro diminuzione di circa il 10–25% potrebbe ridurre l'incidenza di milioni di casi nel mondo.

Nel rapporto del 2015 dell'Istat sui dati che si riferiscono alla sanità e alla salute [5], si legge che un tasso più alto di fattori di rischio, quali i problemi al sistema circolatorio, le psicosi e le malattie del sistema nervoso, è di gran lunga presente nelle donne. In quest'ultime, inoltre, è alta la percentuale di comorbidità, sempre secondo i dati sopra menzionati, tra le persone sopra i 65 anni in genere la comorbidità si attesta al 65.4% così distribuita: 57.3% tra gli uomini e 70.9% tra le donne.

I nostri dati hanno rilevato, in accordo con quanto detto, che le donne presentano una maggiore quota di fattori di rischio spesso in comorbidità. Sono più colpite da malattie vascolari e metaboliche come l'ipertensione (58.4%), l'ipercolesterolemia (36.6%) e il distiroidismo (20.8%) e inoltre sono più esposte alla depressione (31.4%).

Ai pazienti appartenenti al nostro studio la terapia per i fattori di rischio è assegnata senza differenze, a parità di trattamento quindi, i dati sono conformi alla letteratura e rivelano una maggiore prevalenza nelle donne di ipertensione e ipercolesterolemia (Wenger et al., 2016; Gouni-Berthold et al., 2015; Dufouil et al., 2014; Abramson et al., 2014) e distiroidismo (Boucai et al., 2011).

L'abuso di alcol è un fenomeno presente solo tra i pazienti uomini (7.4%) del campione e totalmente assente tra le donne.

Un altro tassello aggiunto al quadro è quello concernente il progredire della patologia in termini di declino di tutte le facoltà della cognizione. Abbiamo considerato, in un arco temporale di 4 anni, il declino cognitivo attraverso il punteggio del MMSE. Questo intervallo è stato suddiviso in tre punti precisi, il T0 (prima visita), il T1 (due anni dopo la prima visita), il T2 (quattro anni dopo la prima visita). Prendere in considerazione questi intervalli di tempo ha permesso di definire le differenze che contraddistinguono i due generi nella velocità e nel grado di deterioramento. La malattia si esprime in modo differente per i due generi, è emerso, infatti, che la donna arriva generalmente più compromessa alla prima visita, nonostante la durata di malattia sia la stessa dei pazienti maschi (15.9 ± 5.9

vs 17_±6.5). La compromissione registrata è di grado moderato-grave con circa 1 punto in meno rispetto agli uomini. In letteratura i dati presenti in merito sono pochi ma, quelli esistenti, confermano un declino più veloce delle donne nelle prime fasi della malattia (Li et al. 2014). Nell'evoluzione della patologia e precisamente a T1 (a due anni dalla prima visita), gli uomini registrano un declino cognitivo maggiore, con la perdita di circa 1 punto in più rispetto alle donne. Dopo i primi quattro anni, il declino si uniforma e non si registrano differenze di genere. Sebbene quest'andamento sia conforme agli studi presenti in letteratura (Lanting et al. 2009; Proust-Lima et al. 2008; Barnes et al. 2003), i dati si prestano a molteplici interpretazioni che permettono di ipotizzare nuovi scenari caratterizzanti l'esordio. I dati sono stati inoltre analizzati alla presenza dell' ε4, e hanno rilevato una probabile correlazione tra l'allele e una maggiore progressione della malattia con una perdita di circa 2 punti tra i gruppi ε4+ ed ε4-, senza differenze di genere. Il fenomeno è noto in letteratura (Liu et al. 2013; Martins et al. 2005).

I segnali di una patologia in atto arrivano ad essere considerati più tardi per una donna, e quindi la datazione dell'esordio è ambigua. Bisogna considerare le dinamiche sociali e culturali della donna che si ammala e la percezione della patologia, sia da parte della paziente stessa che da parte di chi le sta attorno. La donna è forse capace di mascherare meglio il progredire di una patologia come l'Alzheimer, perché per sua indole, svolge le mansioni quotidiane in modo spontaneo, un meccanismo quasi automatizzato, radicato in lei da sempre, che le permette forse di camuffare i

primi segni di un declino in atto. Rifare il letto, sistemare la tavola, cucinare e prendersi cura dei familiari, sono mansioni quasi ataviche che si esprimono già durante l'infanzia e si perfezionano durante l'arco di una vita, perché insiti nella sua stessa natura.

I segni, in una donna, sono visibili solo quando il declino è in una fase più avanzata e i rituali che prima venivano portati a termine senza nessun intoppo, subiscono notevoli cambiamenti. Per l'uomo, la progressione della malattia ha una storia differente. La maggiore esposizione alla vita sociale e alle mansioni pratiche rendono visibili i segni della patologia già in una fase iniziale. L'errore nel pagare una bolletta o nel pagare qualcosa che si era già pagato, ha un impatto diverso, attira l'attenzione e comunica molto di più rispetto ad una pentola lasciata bruciare sul fuoco.

È plausibile l'idea che, a differenza dei piccoli e sfumati sintomi iniziali che possono avvenire durante le normali mansioni di gestione della casa, deputate generalmente alle donne, siano più marcate le compromissioni di un'attività strumentale, deputata invece all'uomo, come quella dell'amministrazione economica della vita familiare. Inoltre, la compromissione dell'abilità di calcolo, è uno tra i primi segni a comparire e quindi a richiamare l'attenzione e ad agevolare una diagnosi tempestiva. I nostri dati suggeriscono una maggiore compromissione nell'uomo proprio in quest'abilità ($p=0.012$). La donna, che generalmente ha un livello di scolarizzazione bassissima, non legge e non fa i calcoli, è meno esposta quindi e forse meno osservata.

Un altro dato concernente l'errata datazione dell'esordio, potrebbe essere contenuto nelle informazioni ricavate dall'anamnesi cognitivo-comportamentale. Risulta infatti che quasi il 50% degli uomini è colpito dal deterioramento del linguaggio, in particolare l'afasia nominum (27.5%). Le donne, mantengono invece una buona fluenza, solo il 37% di loro soffre di disturbi del linguaggio. I dati sono conformi a quelli presenti in letteratura (Sundermann 2016) e inoltre confermano un'altra ipotesi secondo la quale i pazienti molto scolarizzati, spesso presentano un deficit linguistico peggiore (Laws 2010).

Il particolare fenomeno del deterioramento linguistico, concorre a completare il quadro di genere sulla data dell'esordio. Per le donne, quest'abilità comunicativa preservata potrebbe rappresentare una sorta di riserva cognitiva, che diventa però uno svantaggio, considerato il conseguente ritardo nella diagnosi (Sundermann et al. 2017).

Per quanto riguarda alcuni sintomi neuropsichiatrici legati alla sfera del comportamento, sono state rilevate diverse differenze legate al genere. Gli uomini sono significativamente rappresentati per i disturbi del comportamento quali la disinibizione ($p=0.01$), l'aggressività ($p=0.000$), l'alterazione della condotta sessuale ($p=0.000$), la bulimia ($p=0.000$) la rigidità mentale ($p=0.041$) e l'irritabilità ($p=0.000$) in accordo con i dati in letteratura (Brodaty et al. 2015; Ott et al. 1996). In aggiunta registrano anche una maggiore presenza di aprassia dell'abbigliamento (25.6%), disorientamento temporale (62.7%) ed agitazione (28.8%).

Le donne sono più protette da molti disturbi del comportamento ma spiccano per l'alta predisposizione alla depressione (31.4%), fenomeno noto in letteratura (Rosenberg et al. 2013; Tsuno et al. 2009). Anche l'alta incidenza di depressione del tono dell'umore potrebbe concorrere a ritardare la datazione dell'esordio. La depressione è un sintomo meno rumoroso e più subdolo rispetto a molti disturbi comportamentali che colpiscono maggiormente gli uomini e che certamente sono più facilmente rilevabili, come ad esempio l'irritabilità, l'aggressività e la disinibizione.

Le differenze che abbiamo rilevato trovano riscontro nei recenti studi sulla connettomica. Con *Connettoma* si intende l'insieme di elementi neurologici (es. neuroni, regioni cerebrali) e le loro interconnessioni (sinapsi, connessioni funzionali etc.) (Sporns et al. 2005). Gli studi riportano una differenza strutturale del cervello che dipende proprio dal sesso. Gli uomini hanno generalmente dimensioni superiori dell'encefalo e della corteccia frontale mediale, dell'amigdala e dell'ippocampo e una maggiore percentuale di materia bianca, mentre le donne hanno una percentuale maggiore di materia grigia e volumi più grandi della corteccia paralimbica (Goldstein et al. 2001). Le donne presentano un'attività inter-emisferica più sviluppata degli uomini, che tendono invece ad una maggiore connessione intra-emisferica. Queste differenze strutturali hanno degli effetti sulle diverse attività della connettività cerebrale. Ad esempio, le abilità visuo-spaziali sono maggiormente sviluppate negli uomini, le abilità legate alla memoria e alle attività cognitive risultano invece più forti nelle donne. Gli

uomini hanno inoltre una maggiore tendenza all'aggressione fisica (Ingalhalikar et al. 2013).

Abbiamo analizzato una sola patologia, la Malattia di Alzheimer, che ha assunto durante lo studio espressioni e caratteristiche differenti per i due generi. La donna è più esposta alla malattia, con una condizione più marcata di comorbidità di fattori di rischio, meno scolarizzata e probabilmente il suo esordio sopraggiunge in modo silenzioso.

L'uomo è più scolarizzato ma questo non lo protegge da un rapido declino cognitivo nei primi anni di malattia e registra una forte compresenza di segni legati a disturbi comportamentali e cognitivi.

Oltre alle differenze prettamente legate al genere, abbiamo scorto fondamentali variabili che influenzano l'essere paziente di un determinato territorio. La terra in cui ci si ammala è determinante per molte dinamiche che concorrono a modificare gli aspetti di una patologia. Così, compilare una cartella clinica, determinare una diagnosi, ascoltare le storie dei pazienti, significa tenere in considerazione fattori che vanno scorti oltre i segni e i sintomi. Tante sono dunque le variabili emerse durante lo studio che contribuiscono a caratterizzare una differente evoluzione e a tracciare due generi che si ammalano, quasi, della stessa patologia.

Conclusioni

I continui cambiamenti della società aprono la strada a nuovi panorami di ricerca che implicano studi sempre più attenti alla singolarità di ogni individuo, che non è solo la sua patologia, ma la somma di variabili storiche, sociali e personali. Attualmente, si studiano i potenziali fattori di rischio e le differenze di genere che potrebbero giocare un ruolo chiave nel differente impatto che le demenze hanno sugli uomini e sulle donne. Queste discrepanze sottolineano l'importanza di altri fattori sociali, culturali e storici e i limiti che diversi criteri diagnostici e metodologici possono creare.

La medicina di genere è chiamata non solo a considerare le evidenti differenze che si muovono dietro ad una patologia, come un basso livello d'istruzione, la differenza morfologica del cervello, la differenza genetica ed ormonale, ma anche ad andare oltre e rispondere alle molte domande in attesa di risposta. L'urgenza è quella di tutelare la qualità della vita dei pazienti che subiscono una demenza soffermandosi sul quesito, un uomo e una donna vivono la stessa forma di demenza?

Un futuro prossimo ha bisogno di una medicina più consapevole che accolga la diversità come chiave di lettura per una comprensione tout-court del genere umano e delle patologie più comuni del nostro secolo.

Bibliografia

Abramson, B. L., & Melvin, R. G. (2014). Cardiovascular risk in women: focus on hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(5), 553-559.

Alzheimer's Association. (2012). 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 8(2), 131-168.

Alzheimer's Association. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 10(2), e47-e92.

Alzheimer's Disease International. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia*. London: ADI. October 2015, from [http:// https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015](http://https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015)

Alzheimer's Association. (2016). Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12(4).

Apostolova, L. G., Di, L. J., Duffy, E. L., Brook, J., Elashoff, D., Tseng, C. H., ... & Cummings, J. L. (2014). Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 37(5-6), 315-326.

Austad, S. N. (2006). Why women live longer than men: sex differences in longevity. *Gender medicine*, 3(2), 79-92.

Baggio, G., Corsini, A., Floreani, A., Giannini, S., & Zagonel, V. (2013). Gender medicine: a task for the third millennium. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 51(4), 713-727.

Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.

Barnes, L. L., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2003). Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 60(11), 1777-1781.

Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718-726.

Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of neuropathology & experimental neurology*, 71(4), 266-273.

Boccardi V, Baroni M, Smirne N, Clodomiro A, Ercolani S, Longo A, Ruggiero C, Bruni AC, Mecocci P.(2017). Short-Term Response is not Predictive of Long-Term Response to Acetylcholinesterase Inhibitors in Old Age Subjects with Alzheimer's Disease: A "Real World" Study. *J Alzheimers Dis*, 56(1):239-248

Bott, N. T., Radke, A., Stephens, M. L., & Kramer, J. H. (2014). Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management.

Bretsky PM, Buckwalter JG, Seeman TE, et al. Evidence for an interaction between apolipoprotein E genotype, gender, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13(4):216–221.

Brody, H., Connors, M. H., Xu, J., Woodward, M., Ames, D., & Prime Study Group. (2015). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(5), 380-387.

Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323-331.

Chow, T. W., Miller, B. L., Hayashi, V. N., & Geschwind, D. H. (1999). Inheritance of frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 56(7), 817-822.

Currie, D. (2013). Online-only: Women smokers now at almost as much risk of dying as men, study finds. *The Nation's Health*, 43(2), E6-E6.

de Bruijn, R. F., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC medicine*, 12(1), 130.

Dekhtyar, S., Wang, H. X., Scott, K., Goodman, A., Koupil, I., & Herlitz, A. (2015). A life-course study of cognitive reserve in dementia—from childhood to old age. *The American journal of geriatric psychiatry*, 23(9), 885-896.

Dickerson, B. C. (Ed.). (2016). *Hodges' Frontotemporal Dementia*. Cambridge University Press.

Di Marco, L. Y., Marzo, A., Munoz-Ruiz, M., Ikram, M. A., Kivipelto, M., Ruefenacht, D., ... & Frangi, A. F. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 119-135.

Duara, R., Loewenstein, D. A., Shen, Q., Barker, W., Potter, E., Varon, D., ... & Buckley, C. (2013). Amyloid positron emission tomography with 18 F-flutemetamol and structural magnetic resonance imaging in the

classification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9(3), 295-301.

Duthie, A., Chew, D., & Soiza, R. L. (2011). Non-psychiatric comorbidity associated with Alzheimer's disease. *Qjm*, hcr118.

Englund, B., Brun, A., Gustafson, L., Passant, U., Mann, D., Neary, D., & Snowden, J. S. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(4), 416-8.

Ettcheto, M., Petrov, D., Pedrós, I., de Lemos, L., Pallàs, M., Alegret, M., ... & Camins, A. (2015). Hypercholesterolemia and neurodegeneration. Comparison of hippocampal phenotypes in LDLr knockout and APPswe/PS1dE9 mice. *Experimental gerontology*, 65, 69-78.

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., ... & Van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama*, 278(16), 1349-1356.

Feldman, A. Z., Shrestha, R. T., & Hennessey, J. V. (2013). Neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 42(3), 453-476.

Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., & Winblad, B. (1997). Very Old Women at Highest Risk of Dementia and Alzheimer's Disease Incidence Data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*, 48(1), 132-138.

Folstein M.F. (2001), *Mini-mental state examination: user's guide*. Psychological Assessment Resources, Inc, Odessa.

Fuller-Thomson, E., Sinclair, D. A., & Brennenstuhl, S. (2013). Carrying the pain of abuse: gender-specific findings on the relationship between childhood physical abuse and obesity in adulthood. *Obesity facts*, 6(4), 325-336.

Giedd, J. N., Raznahan, A., Mills, K. L., & Lenroot, R. K. (2012). Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biology of Sex Differences*, 3(1), 1.

Giri, M., Zhang, M., & Lü, Y. (2016). Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clinical interventions in aging*, 11, 665.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., ... & Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism

of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex*, 11(6), 490-497.

Gouni-Berthold, I., & K Berthold, H. (2015). Treatment of cardiovascular risk factors in women. *Current medicinal chemistry*, 22(31), 3580-3596.

Gracia-García, P., De-La-Cámara, C., Santabárbara, J., Lopez-Anton, R., Quintanilla, M. A., Ventura, T., ... & Lobo, A. (2015). Depression and incident alzheimer disease: the impact of disease severity. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 119-129.

Grube, M., Bruffaerts, R., Schaevebeke, J., Neyens, V., De Weer, A. S., Seghers, A., ... & Vandenberghe, R. (2016). Core auditory processing deficits in primary progressive aphasia. *Brain*, aww067.

Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of neurology*, 32(9), 632-637.

Healy, B. (1991). The yentl syndrome. *New England Journal of Medicine*, 325(4), 274-276.

Henley, S. J., Richards, T. B., Underwood, J. M., Ehemann, C. R., Plescia, M., & McAfee, T. A. (2014). Lung cancer incidence trends among men and women--United States, 2005-2009. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(1), 1-5.

Hsieh, T. C., Lin, W. Y., Ding, H. J., Sun, S. S., Wu, Y. C., Yen, K. Y., & Kao, C. H. (2012). Sex- and Age- Related Differences in Brain FDG Metabolism of Healthy Adults: An SPM Analysis. *Journal of Neuroimaging*, 22(1), 21-27.

Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., ... & Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823-828.

Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., ... & Chow, T. W. (2005). Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of Neurology*, 62(6), 925-930.

Jones, R. W., Mackell, J., Berthet, K., & Knox, S. (2010). Assessing attitudes and behaviours surrounding Alzheimer's disease in Europe: key findings of the Important Perspectives on Alzheimer's Care and Treatment (IMPACT) survey. *The journal of nutrition, health & aging*, 14(7), 525-530.

Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*, *185*(12), 914-919.

Kennedy, J. (2015). Depressive pseudodementia—how ‘pseudo’ is it really?. *Old Age Psychiatrist*, *30*.

Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, *128*(9), 1996-2005.

Kitamura, T., Kitamura, M., Hino, S., Tanaka, N., & Kurata, K. (2012). Gender differences in clinical manifestations and outcomes among hospitalized patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of clinical psychiatry*, *73*(12), 1548-1554.

Lachner, C., Steinle, N. I., & Regenold, W. T. (2012). The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *24*(1), 5-15.

Lambert, M. A., Bickel, H., Prince, M., Fratiglioni, L., Von Strauss, E., Frydecka, D., ... & Reynish, E. L. (2014). Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *European journal of neurology*, *21*(4), 563-569.

Lanting, S., Haugrud, N., & Crossley, M. (2009). The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(02), 196-204.

Larson, E. B., Yaffe, K., & Langa, K. M. (2013). New insights into the dementia epidemic. *New England Journal of Medicine*, *369*(24), 2275-2277.

Lawton, M. P., & Brody, e. M. (1970). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research*, *19*(3), 278.

Laws KR, Duncan A, Gale TM. “Normal” semantic–phonemic uency discrepancy in Alzheimer’s disease? A meta-analytic study. *Cortex*. 2010; *46*:595–601.

Li, R., & Singh, M. (2014). Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, *35*(3), 385-403.

Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, *9*(2), 106-118.

Luders, E., Gaser, C., Narr, K. L., & Toga, A. W. (2009). Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions

between men and women. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14265-14270.

Lo, R. Y., & Jagust, W. J. (2013). Effect of Cognitive Reserve Markers on Alzheimer Pathological Progression. *Alzheimer disease and associated disorders*, 27(4).

Mackenbach, J. P., & Looman, C. W. (2013). Life expectancy and national income in Europe, 1900-2008: an update of Preston's analysis. *International journal of epidemiology*, 42(4), 1100-1110.????

Manabe, T., Mizukami, K., Akatsu, H., Teramoto, S., Yamaoka, K., Nakamura, S., ... & Hizawa, N. (2015). Influence of pneumonia complications on the prognosis of patients with autopsy-confirmed Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and vascular dementia. *Psychogeriatrics*.

Marlatt, M. W., Bauer, J., Aronica, E., van Haastert, E. S., Hoozemans, J. J., Joels, M., & Lucassen, P. J. (2014). Proliferation in the Alzheimer hippocampus is due to microglia, not astroglia, and occurs at sites of amyloid deposition. *Neural plasticity*, 2014.

Martins, C. A. R., Oulhaj, A., De Jager, C. A., & Williams, J. H. (2005). APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease A nonlinear model. *Neurology*, 65(12), 1888-1893.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7, 263-269.

Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*, 6, 37-48.

Miller, M. D., Paradis, C. F., Houck, P. R., Mazumdar, S., Stack, J. A., Rifai, A. H., ... & Reynolds, C. F. (1992). Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*, 41(3), 237-248.

Money, J., & Ehrhardt, A. A. (1982). *Man & woman, boy & girl: the differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity*. Hopkins University Press.

Murray, E. K., Hien, A., de Vries, G. J., & Forger, N. G. (2009). Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. *Endocrinology*, *150*(9), 4241-4247.

Orlovska, S., Pedersen, M. S., Benros, M. E., Mortensen, P. B., Agerbo, E., & Nordentoft, M. (2014). Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *American journal of psychiatry*, *171*(4), 463-469.

Ott, B. R., Tate, C. A., Gordon, N. M., & Heindel, W. C. (1996). Gender differences in the behavioral manifestations of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *44*(5), 583-587.

Panegyres, P. K., & Chen, H. Y. (2013). Differences between early and late onset Alzheimer's. *Am J Neurodegener Dis*, *2*(4), 300-306.

Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, Li Y, Kurz A. Gender differences in brain reserve: an (18)F-FDG PET study in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2007;254(10):1395–1400

Pick A. Uber die Beziehungen der senilen Hirantropie zur aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift*. 1892;17:165–167

Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., ... & Steffens, D. C. (2007). Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, *29*(1-2), 125-132.

Pressman, P. S., & Miller, B. L. (2014). Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biological psychiatry*, *75*(7), 574-581.

Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J. F. (2008). Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychology and aging*, *23*(3), 608.

Rascovsky, K. (2015). Behavioral variant frontotemporal. *Hodges' Frontotemporal Dementia*, *44*.

Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., & Hodges, J. R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, *58*(11), 1615-1621.

Ridley, N. J., Draper, B., & Withall, A. (2013). Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimer's research & therapy*, 5(1), 1.

Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed research international*, 2014.

Rocca, W. A., Cha, R. H., Waring, S. C., & Kokmen, E. (1998). Incidence of Dementia and Alzheimer's Disease A Reanalysis of Data from Rochester, Minnesota, 1975–1984. *American Journal of Epidemiology*, 148(1), 51-62.

Rocca, W. A., Mielke, M. M., Vemuri, P., & Miller, V. M. (2014). Sex and gender differences in the causes of dementia: A narrative review. *Maturitas*, 79(2), 196-201.

Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009; 73(18):1451–1456.

Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685-695.

Russ, T. C., Stamatakis, E., Hamer, M., Starr, J. M., Kivimäki, M., & Batty, G. D. (2013). Socioeconomic status as a risk factor for dementia death: individual participant meta-analysis of 86 508 men and women from the UK. *The British Journal of Psychiatry*, 203(1), 10-17.

Sanchez-Mut, J. V., Heyn, H., Vidal, E., Moran, S., Sayols, S., Delgado-Morales, R., ... & De Lagran, M. M. (2016). Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns. *Translational psychiatry*, 6(1), e718.

Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. S., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., ... & Hulette, C. (1993). Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(8), 1467-1467.

Schapira, A. H., Olanow, C. W., Greenamyre, J. T., & Bezdard, E. (2014). Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *The Lancet*, 384(9942), 545-555.

Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 1(4), e42.

Stoller, R. J. (1968). *Sex and Gender*, vol. 1. *New York: Science House, 1976.*

Sundermann, E. E., Maki, P. M., Rubin, L. H., Lipton, R. B., Landau, S., Biegon, A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Female advantage in verbal memory Evidence of sex-specific cognitive reserve. *Neurology*, 87(18), 1916-1924.

Sundermann, E. E., Biegon, A., Rubin, L. H., Lipton, R. B., Landau, S., & Maki, P. M. (2017). Does the Female Advantage in Verbal Memory Contribute to Underestimating Alzheimer's Disease Pathology in Women versus Men?. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-11.

Tan, R. H., Wong, S., Kril, J. J., Piguet, O., Hornberger, M., Hodges, J. R., & Halliday, G. M. (2014). Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain*, awu118.

Tsuno, N., & Homma, A. (2009). What is the association between depression and Alzheimer's disease?. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(11), 1667-1676.

Zhang, N., Du, H. J., Wang, J. H., & Cheng, Y. (2012). A pilot study on the relationship between thyroid status and neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease. *Chinese medical journal*, 125(18), 3211-3216.

Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ... & Yu, J. T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 190, 264-271.

Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Kantarci, K., ... & Senjem, M. L. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*, awu393.

Wenger, N. K., Ferdinand, K. C., Merz, C. N. B., Walsh, M. N., Gulati, M., & Pepine, C. J. (2016). Women, Hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *The American Journal of Medicine*, 129(10), 1030-1036.

Wiesmann, M., Roelofs, M., van der Lugt, R., Heerschap, A., Kiliaan, A. J., & Claassen, J. A. (2016). Angiotensin II, hypertension, and angiotensin II receptor antagonism: Roles in the behavioural and brain pathology of a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 0271678X16667364.

Wu, Y. T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology*, 15(1), 116-124.

Xu, W., Yu, J. T., Tan, M. S., & Tan, L. (2015). Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 51(1), 187-208.

Yang, X. et al. (2006) Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Research* 16 (8): 995-1004
Murray, E. K. et al. (2009) Epigenetic Control of Sexual Differentiation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Endocrinology* 150 (9): 4241-4247

Yoshitake, T., Kiyohara, Y., Kato, I., Ohmura, T., Iwamoto, H., Nakayama, K., ... & Sueishi, K. (1995). Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population The Hisayama Study. *Neurology*, 45(6), 1161-1168.

Sitografia

[1] http://www.istat.it/it/files/2016/02/Indicatori-demografici_2015.pdf

[2] http://www.istat.it/it/files/2014/06/Rapporto_Bes_2014.pdf

[3] <http://www.iss.it/binary/publ/cont/onlinefebbr.2014.pdf>

[4] <http://www.quadernidellasalute.it/quaderni-flipbook/26-aprile-2016/index.php>

[5] <http://www.istat.it/it/files/2015/12/C04.pdf>

Acknowledgment

Dedico l'ultima pagina ad un ringraziamento che mi sta particolarmente a cuore e lo metto alla fine perché spero rimanga nella mente di chi legge così come è rimasto nella mia. Questo studio è stato condotto grazie ai dati e alle persone che appartengono al CRN-Centro Regionale di Neurogenetica di Lamezia Terme, capitanato dalla Dott.ssa Amalia Bruni. La sinergia e l'energia che caratterizzano il centro sono state per me fonte di ispirazione. Qui ho imparato che fare ricerca implica la capacità di leggere una storia che si racconta negli occhi dei pazienti, delle famiglie, di chi fa la diagnosi, di chi ricorda tutto e di chi ha dimenticato. E l'ho imparato osservando questo gruppo, una macchina che si muove incessantemente, capace di riorganizzarsi anche quando qualcosa è in avaria. Tutto ciò non è scontato perché, sarà anche retorica, al sud c'è sempre qualcosa in avaria. Grazie a tutto il centro, onorata di averne fatto parte.