

una buona qualità di cura complessiva, sostenuta sia dal gradimento dei pazienti per aver praticato una terapia solo per via orale, sia per la minore necessità di un autocontrollo talvolta poco accettato, ed ancora per non aver lamentato alcun episodio di ipoglicemia. Ancora una considerazione di ordine economico, in quanto tanto la ridotta necessità di ricorrere all'autocontrollo glicemico domiciliare quanto l'assenza di episodi di ipoglicemia, risultano estremamente vantaggiosi sia per il contenimento dei costi diretti (devices, accessi all'emergenza, ricorso al 118, ecc) che per quelli indiretti (assenza dal lavoro dei pazienti ed eventualmente dei familiari)

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 – AMD. www.aemmedi.it/files/Linee-guida.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413. Apr 19 Epub 2012.
4. International Diabetes Federation 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>
5. Suzuki H., Sakamoto M, Hayashi T, Iuchi H, Ohashi K, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
6. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*; 301(1-2):65-77, 2000.
7. AMD-SID: documento di expert opinion - Ruolo degli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2. http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i_13_01_13.pdf
8. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A & QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;18(1):57-65, 2008.
9. Rossi MCE, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care*; 34:347-352, 2011.
10. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother*; 4(1):27-32, 2013.
11. Yonutas HM, Sullivan PG. Targeting PPAR isoforms following CNS Injury. *Curr Drug Targets*; 14(7):733-42, 2013.
12. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*; 13:1813-26, 2008.
13. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):329-41, 2013.
14. Kong X, Ma MZ, Qin L, Zhang Y, Li XY, Wang GD, Su Q, Zhang DY. Pioglitazone enhances the blood pressure-lowering effect of losartan via synergistic attenuation of angiotensin II-induced vasoconstriction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]
15. Wang H, Ye P, Li Y, Li ZB, Wang L. Effects of pioglitazone on TGFbeta1 expression in ischemia/reperfusion injury myocardium of rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 29(1):1-4, 2013.
16. Sands ML., Franklin GM., Sheyterly SM., Hamman RF. Incidence of Distal Symmetric (sensory)Neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*; 20:322-329, 1997.
17. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Pioglitazone attenuates tactile allodynia and thermal hyperalgesia in mice subjected to peripheral nerve injury. *J. Pharmacol Sci*; 108(3):341-7, 2008.
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther*; 14(4):373-8, 2012. Epub 2012 Jan 4.
19. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gallo M, Gentile G, Medea G (for the SIMG). Personalisation of Therapy in Type 2 Diabetes. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/.

Diabete e demenza: studio sull'apprendimento spaziale negli anziani con diabete mellito di tipo 2



M. Turco¹, S. Finetto¹, P. Gelisio², M. Folin¹

teo.turco@gmail.com

¹ Dipartimento di Biologia, Università di Padova, Italia, ² U.O. Semplice di Diabetologia, ASL 12 Veneziana-Ospedale dell'Angelo-Mestre, Italia

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2; Demenza di Alzheimer, Memoria visuo-spaziale, Marker cognitivo

Key words: Diabetes mellitus type 2, Alzheimer's disease, Visual-spatial memory, Cognitive marker

Riassunto

Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) è associato ad un più accelerato declino cognitivo negli anziani e ad una progressione più veloce da MCI a demenza. L'obiettivo dello studio è quello di individuare, tramite valutazione neuropsicologica, un marker

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

cognitivo potenzialmente predittivo per lo sviluppo di demenza. Sono stati esaminati 30 sogg. di controllo e 26 pazienti con DMT2 diagnosticato da almeno 5 anni (età $74,6 \pm 6,8$ con scolarità di $7,87$ anni $\pm 3,91$) esenti da patologie psichiatriche, visive e uditive. Non in cura con antidepressivi e ansiolitici. Ad ogni soggetto è stato somministrato il Mini Mental State Examination (MMSE) e una batteria neuropsicologica (12 test suddivisi in 5 domini cognitivi) per valutare il normale funzionamento cognitivo, in tale batteria sono stati inseriti anche il Test di Apprendimento Spaziale (TAS) elaborato dal nostro gruppo di ricerca e la scala SF-36 per valutare la qualità di vita. L'applicazione del test U di Mann-Whitney ha evidenziato un funzionamento cognitivo generale simile tra i due gruppi (MMSE >26); rispetto ai soggetti normali i pazienti con DMT2 presentavano prestazioni peggiori dei soggetti di controllo solo nella variabile del ricordo differito del Test di Apprendimento Spaziale ($Z=-2,12$; $p<0,01$) e del ricordo differito delle parole di Rey ($Z=-2,19$; $p<0,01$). Gli anziani diabetici mostrano difficoltà nell'immagazzinamento a lungo termine delle informazioni, con prestazioni specificatamente deficitarie nell'elaborazione spaziale. Tale difficoltà sembra essere una sorta di "marker cognitivo" potenzialmente predittivo dello sviluppo di una successiva compromissione dementigena. La memoria spaziale è infatti il primo tipo di memoria ad essere inficiato nei soggetti con MCI e anche nella demenza di tipo Alzheimer.

Summary

The Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2) in the elderly is associated with a stronger advancing cognitive decline and with a faster progression from MCI to dementia. The aim of the study is to identify the cognitive predictors for the development of dementia by a neuropsychological assessment. We examined 30 controls and 26 patients (age: 74.6 ± 6.8 ; years of education: 3.91 ± 7.87) with DMT2 diagnosed 5 years before, without psychiatric disorders, and visual and auditory diseases. Individuals were not treated with antidepressants and anxiolytics. To each subject the Mini Mental State Examination (MMSE) and a neuropsychological battery (12 tests divided into 5 cognitive domains) were administered to assess the normal cognitive functioning. In addition, we also administered the Spatial Learning Test (TAS), developed by our research group, and the SF-36 to assess the quality of life. The results showed that: i) patients with DMT2 and controls were not different in general cognitive functioning; ii) patients with DMT2 performed worse than controls only in the delayed recall task of the TAS ($Z = -2.12$, $p < 0.01$) and of Rey Verbal Learning Test ($Z = -2.19$, $p < 0.01$). The elderly diabetics exhibited difficulty in long-term storage of visual-spatial informations. This difficulty could be considered as a cognitive predictor for the development of dementia. In fact, the spatial memory is the first component of the memory skills to be invalidated in subjects with MCI and with Alzheimer's Disease.

Introduzione

La prevalenza globale del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è in continuo aumento e si stima che nel 2030 si conteranno circa 366 milioni di malati (erano 171 milioni nel 2000). Si ritiene, inoltre, che la prevalenza

delle demenze nel 2040 aumenterà fino a raggiungere gli 84 milioni di pazienti, rispetto ai 24 milioni del 2001. Questi dati farebbero propendere per l'ipotesi di una relazione tra le due patologie⁽¹⁾. Negli ultimi decenni diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di un aumentato rischio di demenza tra i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Inoltre, il declino cognitivo è accelerato nei diabetici, rispetto ai non diabetici, con un maggior rischio per le donne che praticano la terapia insulinica⁽²⁾.

Altri studi hanno dimostrato esserci un contributo da parte dell'insulinoresistenza alla patogenesi della demenza di Alzheimer (AD), tanto da far ritenere che l'AD sia una malattia neuroendocrina. Sono state anche evidenziate nei soggetti diabetici un'associazione positiva tra DMT2 e Mild Cognitive Impairment (MCI) ed una più accelerata progressione da MCI a demenza.

Al DMT2 sarebbe associata una maggiore atrofia cortico-sottocorticale oltre ad una maggiore quantità di lesioni della sostanza bianca e infarti cerebrali. Le lesioni a livello cerebrale sono presenti anche nell'ippocampo e nell'amigdala, aree interessate nell'AD⁽²⁰⁾.

A queste anomalie cerebrali si associano prestazioni peggiori dei diabetici, rispetto ai non diabetici, in test che valutano l'attenzione, le funzioni esecutive, la velocità di elaborazione e la memoria⁽⁴⁾.

Nella pratica clinica, la possibilità di individuare nei diabetici eventuali segni predittivi di un possibile decadimento cognitivo futuro consentirebbe un precoce intervento di prevenzione dei danni cerebrali già nelle prime fasi della malattia.

L'obiettivo di questo studio è quello di indagare la possibilità di riconoscere precoci e peculiari segni di vulnerabilità cognitiva nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, tali da rappresentare un potenziale "marker cognitivo" per lo sviluppo di demenza.

Materiali e metodi

Soggetti

Per la presente ricerca sono stati presi in considerazione 2 gruppi composti da soggetti geneticamente non correlati, non affetti da disturbi cognitivi, disturbi depressivi o altri disturbi psichiatrici. I partecipanti allo studio sono stati sottoposti in precedenza ad esame clinico delle capacità visive ed uditive per escludere soggetti affetti da patologie che avrebbero potuto impedire l'esecuzione delle prove neuropsicologiche o inficiarne i risultati. Inoltre la presenza/assenza di diabete mellito è stata verificata in base ai criteri dell'American Diabetes Association (ADA).

Tutti i pazienti sono omogenei per età (≥ 65 anni) e livello di istruzione, caratteristiche ritenute importanti ai fini dello studio perché correlate alle norme di valutazione dei test.

I 2 gruppi considerati sono:

Gruppo di soggetti anziani di controllo.

30 soggetti (11 M e 19 F) di età cronologica compresa tra i 65 e i 93 anni (Media: 74,60; DS: ± 6,88), scolarità media di 7,87 anni (DS:± 3,91), punteggio medio al MMSE di 26,89 (DS: ± 1,74) e anamnesi negativa per il diabete di tipo 2, reclutati in centri ricreativi per anziani o direttamente sul territorio nelle province di Verona e Vicenza.

Gruppo di pazienti anziani affetti da diabete mellito di tipo 2.

26 soggetti (14 M e 12 F) di età cronologica compresa tra i 65 e gli 89 anni (Media: 75,77; DS: ± 7,55), scolarità media di 8,35 anni (DS: ± 4,40) e punteggio medio al MMSE di 26,73 (DS: ± 1,61) reclutati presso il poliambulatorio di Diabetologia dell’Ospedale dell’Angelo di Mestre.

Valutazione Neuropsicologica

Accertati i requisiti d’inclusione è stata somministrata una batteria di test così composta:

- **Valutazione generale delle funzioni cognitive.** Mini-Mental State Examination (MMSE)⁽⁶⁾, test di screening cognitivo, largamente utilizzato nella pratica clinica, costituito da 30 item che indagano diverse aree cognitive.
- **Quoziente Intellettivo.** Test di Intelligenza Breve. (T.I.B)⁽⁷⁾, Un test che consente di stimare con un buon grado di accuratezza il Quoziente Intellettivo (QI), nei soggetti normali e il QI pre-morboso nei pazienti con deterioramento cognitivo basandosi sulla correlazione tra intelligenza e abilità di lettura.
- **Memoria verbale.** Digit Span⁽⁸⁾, che misura lo span di memoria verbale; Fluenza Verbale Fonemica e Fluenza Verbale Semantica⁽⁹⁾, che permettono una rapida valutazione della capacità di evocazione di parole; Rey Auditory Verbal Learning^(10,11) test per la valutazione della memoria verbale a breve ed a lungo termine.
- **Memoria spaziale.** Test di memoria visuo-spaziale Block Tapping Test di Corsi⁽¹²⁾, un test di memoria a breve termine visuo-spaziale che permette di misurare lo span spaziale. Test di apprendimento spaziale (TAS) costruito ad hoc per questo studio e che si

ispira al mLLT (modified Location Learning Test) il quale è in grado di rilevare eventuali deficit di memoria spaziale in soggetti con DMT2⁽¹³⁾ (Figura 1).

Il test prevede la presentazione al soggetto di una griglia 5x5, sulla quale sono disegnati 10 oggetti di uso comune, per 30 secondi e con la consegna di osservare e memorizzare la corretta posizione degli oggetti per una successiva rievocazione. Dopo la presentazione, viene posta davanti al soggetto una griglia vuota delle stesse dimensioni di quella appena mostrata. Vengono dati uno alla volta ed in ordine casuale 10 cartoncini, su cui sono disegnati gli oggetti della griglia di apprendimento presentata precedentemente, chiedendo al soggetto di posizionarli correttamente. La prova viene ripetuta per 5 volte chiedendo ogni volta la rievocazione. Dopo la quinta prova si coinvolge il soggetto in compiti di altra natura per circa 15 minuti dopo i quali si chiede nuovamente la rievocazione degli oggetti, senza presentare previamente la griglia di apprendimento.

Vengono valutati il ricordo immediato (IMM.) e il ricordo differito (DIFF.).

- **Attenzione.** Trail Making Test (TMT)⁽⁸⁾ è un test costituito da 2 prove (A e B) che consente di misurare le abilità attentive generali e di switching.
- **Velocità di elaborazione.** Tempi di reazione semplici e di scelta⁽¹⁴⁾.
- **Funzioni frontali.** Frontal Assessment Battery (FAB)^(15,16).
- **Questionario Sf-36^(17,18).** questionario, costituito da 36 domande a scelta multipla, che consente di aver una misura valida e riproducibile dello stato di salute percepito soggettivamente.

Analisi statistica

L’analisi statistica dei dati è stata eseguita con il programma SPSS 13.00 versione Windows. Inizialmente sono state calcolate le medie e le deviazioni standard dei punteggi calcolati per le variabili di ciascun test dei due gruppi.

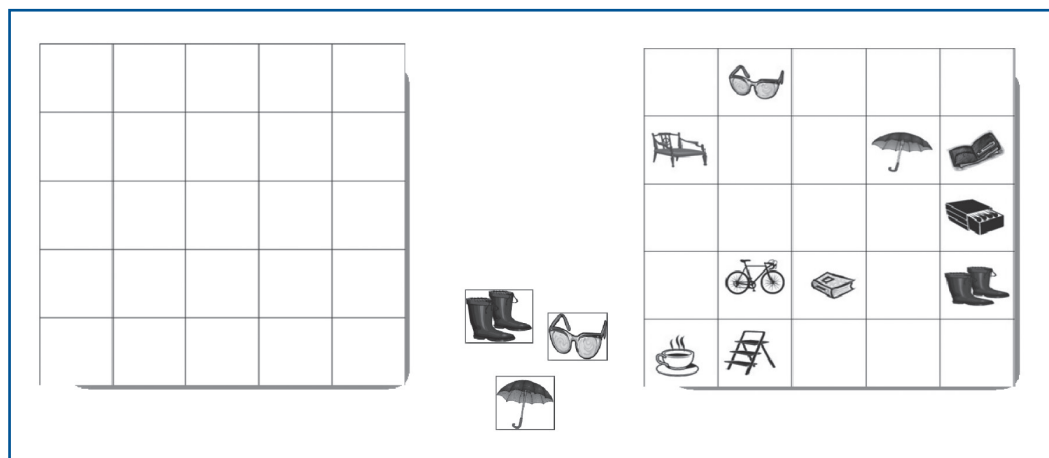


Figura 1. Materiale del Test di Apprendimento Spaziale (T.A.S.): a destra la matrice da apprendere e a sinistra la matrice vuota su cui il soggetto deve riposizionare i cartoncini con le immagini da rievocare.

Per il confronto tra gruppi si è applicato il test non parametrico U di Mann-Whitney per due campioni indipendenti che valuta se tra i due gruppi considerati sono presenti differenze statisticamente significative per quanto riguarda le variabili esaminate.

Risultati

Dal confronto tra le prestazioni del gruppo di soggetti non diabetici e del gruppo di pazienti con DMT2 è emerso sostanzialmente un quadro di omogeneità. Fanno eccezione alcune aree cognitive quali la memoria episodica verbale ed in particolare quella visuo-spaziale (Tabella 1).

I pazienti con DMT2 rispetto ai soggetti di controllo risultano essere statisticamente peggiori nel ricordo differito del Rey Auditory Verbal Learning Test ($Z = -2.19$

Tabella 1. Statistiche descrittive delle variabili ai test della Batteria Neuropsicologica, Valore di *p* al Test U di Mann-Whitney.

Valutazione Neuropsicologica	Soggetti di Controllo Media (\pm ds)	Pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 Media (\pm ds)	p-value
Quoziente Intellettivo (TIB)	100,9 (10,2)	101,1(11,0)	0,612
TIB Verbale	108,1 (5,2)	109,2 (5,5)	0,765
TIB di Prestazione	107,4 (9,6)	107,5 (10,4)	0,654
Digit Span	5,4 (0,8)	5,2 (1,0)	0,408
Fluenza Fonemica	9,2(3,1)	8,3 (3,1)	0,991
Fluenza Semantica	36,5 (7,5)	33,2 (9,6)	0,192
Rey Test (ricordo Immediato)	37,3 (7,3)	35,8 (9,3)	0,212
Rey Test (ricordo differito)	9,1 (2,5)	7,8 (2,6)	0,009**
Rey Test (Learning)	4,2(1,0)	3,8 (1,8)	0,983
Rey Test (Forgetting)	-0,9 (2,2)	- 1,9 (1,5)	0,053
Block Tapping di Corsi	4,9 (0,7)	4,6 (0,7)	0,812
T.A.S (ricordo immediato)	38,5 (7,3)	32,1 (12,2)	0,439
T.A.S. (ricordo differito)	8,9 (1,7)	7,5 (2,3)	0,002**
T.A.S (Learning)	3,6 (1,7)	2,653 (2,0)	0,498
T.A.S (Forgetting)	-0,3 (1,0)	-0,9 (1,6)	0,004**
Trail Making Test A	57,6 (35,0)	58,0 (52,9)	0,693
Trail Making Test B	172,0 (251,9)	174,8 (278,1)	0,604
Tempi di Reazione Semplici	487,7 (141,5)	506,8 (167,7)	0,378
Tempi di Reazione di Scelta	571,2 (138,5)	651,8 (404,0)	0,09
Frontal Assesment Battery	14,7 (1,9)	14,2 (2,8)	0,443

** Differenza altamente significativa ($p < 0,01$).

e $p < 0,01$), nel ricordo differito ($Z = -2.12$ e $p < 0,01$) e nell'indice forgetting ($Z = -2.14$ e $p < 0,01$) del Test di Apprendimento Spaziale (Figura 2).

Discussione

Il gruppo dei diabetici presenta una prestazione significativamente peggiore di quella dei controlli per quanto riguarda il ricordo differito nel Test di Appren-

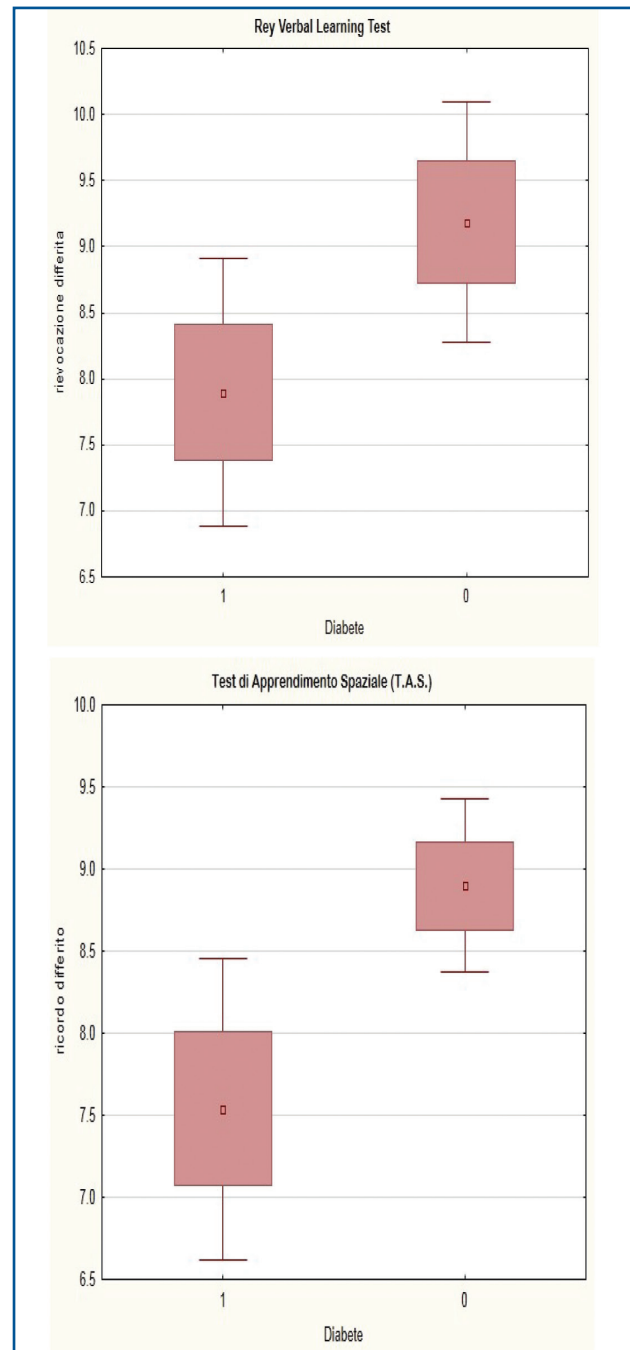


Figura 2. Box Plot delle prestazioni medie dei soggetti di controllo (0) e dei pazienti con DMT2 (1) al Rey Test e al T.A.S..

dimento Spaziale e nel Rey Auditory Verbal Learning Test, mostrando un deficit nel consolidamento della traccia mnemonica. Pertanto, pur in un quadro generale di funzionamento cognitivo nella norma, i pazienti diabetici hanno deficit specifici a livello di memoria verbale e visuo-spaziale episodica, area cognitiva che risulta essere compromessa anche in fase molto precoce nella demenza di Alzheimer⁽¹⁹⁾.

Come già ricordato in precedenza, nei pazienti diabetici possono essere presenti lesioni nell'ippocampo e nell'amigdala, aree interessate nella demenza di Alzheimer in fase molto precoce⁽²⁰⁾.

Lesioni a livello ippocampale, potrebbero essere in relazione con i deficit di tipo spaziale avendo l'ippocampo un ruolo fondamentale sia nella memoria di tipo spaziale, sia nel ricordo dei dettagli contestuali⁽²¹⁾. Tale struttura cerebrale, quindi, è implicata sia nel ricordo di specifiche configurazioni spaziali, sia nel ricordo di specifici episodi⁽²²⁾.

Nel paziente diabetico, danni al sistema della place cells potrebbero determinare difficoltà nella memorizzazione delle informazioni spaziali. Le place cells oltre a rispondere quando il soggetto si trova in una determinata posizione dello spazio, rispondono anche quando il soggetto presta attenzione ad una determinata porzione dello spazio, diversa da quella in cui si trova fisicamente⁽²³⁾.

Le difficoltà molto specifiche nell'elaborazione episodica verbale e spaziale emerse nei pazienti con DMT2 sembrano essere una sorta di "marker cognitivo" potenzialmente predittivo dello sviluppo di una successiva compromissione.

Una conferma in tal senso potrebbe venire da uno studio longitudinale su un campione più ampio di pazienti diabetici con funzionamento cognitivo generale nella norma. Monitorare l'eventuale insorgenza di un deficit cognitivo di tipo dementigeno in fase precoce della patologia diabetica, potrebbe essere utile al fine di intervenire con una prevenzione tempestiva dei danni cerebrali.

Il raggiungimento di tale obiettivo prevederebbe la somministrazione nella pratica clinica di un test di apprendimento verbale e spaziale insieme ad un test per la valutazione del funzionamento cognitivo generale.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Van den Berg E, Reijmer Y.D, De Bresser J, Kessels R.P.C, Kappelle L.J, Biessels G.J, (2009). A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53:58-65, 2010.
2. Di Bonito P, Di Fraia L, Forgione L, Di Gennaro L, Vitale A, Lapenta M, Cusati B, Iardinom R, Scala A. Diabete mellito e funzione cognitiva in soggetti anziani. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, 25: 53-57, 2005.
3. Orsitto G. Relazione tra alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza ai carboidrati e declino cognitivo. *Giornale di Gerontologia*, 59: 202-208, 2011.
4. Manschot S.M, Brands M.A, Van DerGrond J, Kessels P.C, Alegra A, Kappelle L.J, Biessels G.J. Brain Magnetic Resonance Imaging Correlates of Impaired Cognition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 55: 1106-1113, 2006.
5. Ruis C, Biessels G.J, Gorter K.J, van den Donk M, Kappelle L.J, Rutten G.E. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 32: 1261-1265, 2009.
6. Folstein M.F, Folstein S.E, McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198, 1975.
7. Sartori G, Colombo L, Vallar G, Rusconi M.L, Pinarelli A, (1997). T.I.B. test di intelligenza breve per la valutazione del quoziente intellettivo attuale e pre-morboso. Insetto dell'ordine Nazionale Degli Psicologi, gennaio 1997, 1997.
8. Mondini S, Mapelli D, Vestri A, Bisiacchi P.S, (2003). Protocollo ENB Esame Neuropsicologico Breve. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2013.
9. Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Vallar G, Cappa S.F. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e psichiatria*, 47: 477-506, 1986.
10. Rey A. L'examin Clinique en Psychologie. France Presses Universitaires de France, Paris. pp 222, 1964.
11. Carlesimo G.A, Caltagirone C, Gainotti G. & The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European-Neurology*, 36: 378-384, 1996.
12. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Science*, suppl. 8:47-50, 1987.
13. Roy P.C, Kessels, Gudrun M.S, Nys, Augustina M.A, Brands, Esther van den Berg, Martine J.E, Van Zandvoort (2006). The modified Location Learning Test: Norms for the assessment of spatial memory function in neuropsychological patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21: 841-846.
14. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, Rizzo C, Iemmo R.M, Caregari L, Gerunada G. et al. Study on the Sternberg paradigm in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy. *Metab. Brain. Dis.* 13:159-172, 1998.
15. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology Dec.* 12, 55:1621-1626, 2000.
16. Apollonio I, Leone M, Isello V, Piamarta F, Consoli T, Villa M.L, Forapani E, Russo A.C, Nichelli P. The Frontal Assessment Battery (FAB) Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26: 108:116, 2005.
17. Ware J.E, Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF36): conceptual framework and item selection. *Medical Care* 30:473-483, 1992.
18. Apolone G, e Mosconi P, Ware J.E. Questionario sullo stato di salute SF-36: manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati, Guerini e associati, Milano, 1997.
19. Masson, Milano. Neuropsicologia dell'invecchiamento Sgarbetta T.M. (a cura di) Elaborazione e memoria visuo-spaziale nell'invecchiamento normale e patologico, pp. 432
20. Den Heijer T, Prins N.D, Koudstaal P.J, Hofman A, Breteler M.M. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46:1604-1610, 2003.
21. Hartley T, Maguire E.A, Spiers H.J, & Burgess N. The well-worn route and the path less travelled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37:877-888, 2003.
22. Barry C, Ginzberg L.L, O'Keefe J, Burgess N. Grid cell firing patterns signal environmental novelty by expansion. *PNAS*, 109: 17687-17692, 2012.
23. Ekstrom A.D, Kahana M.J, Caplan J.B, Fields T.A, Isham E.A, Newman E.L, & Fried I. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425: 184-187, 2003.