



# **EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER IN ITALIA: IL PROGETTO I.PR.E.A.**

**Emanuele Scafato, Claudia Gandin,  
Paola Meli, Gino Farchi**

**Istituto Superiore di Sanità**

**Convegno Nazionale di Epidemiologia  
Congresso del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica  
Istituto Superiore di Sanità  
3-4 Ottobre 2002**



# **LE DEMENZE E LA MALATTIA DI ALZHEIMER**

## **Le dimensioni del problema**

- **Si stima che circa 18 milioni di persone nel mondo siano affette da demenza, di cui circa 1 milione in Italia.**
- **La malattia di Alzheimer rappresenta in Italia il 50-70% circa di tutte le demenze, mentre il 20-30% è rappresentato dalle demenze vascolari.**
- **Ogni anno, in Italia, i nuovi casi sono circa 150.000 (ILSA), numero destinato ad aumentare sulla base dell'andamento demografico e delle stime sull'invecchiamento della popolazione nazionale.**



# MALATTIA DI ALZHEIMER

- La MA, e le altre demenze, rappresentano una delle più importanti cause di disabilità negli anziani ed uno dei principali problemi sanitari e sociali correlati all'invecchiamento, sia per la qualità e quantità dell'assistenza richiesta dal malato che per il coinvolgimento di ordine medico, sociale ed economico.



# MINISTERO DELLA SALUTE

**Il bando di ricerca sulla malattia di Alzheimer  
(art.12 D.Lgs.502/92 e art.12 bis D.Lgs.229/99)**

**Il bando di ricerca si articola in 4 aree:**

- **1. Area epidemiologica;**
- **2. Area di biologia sperimentale;**
- **3. Area biomedica;**
- **4. Area di ricerca sanitaria.**



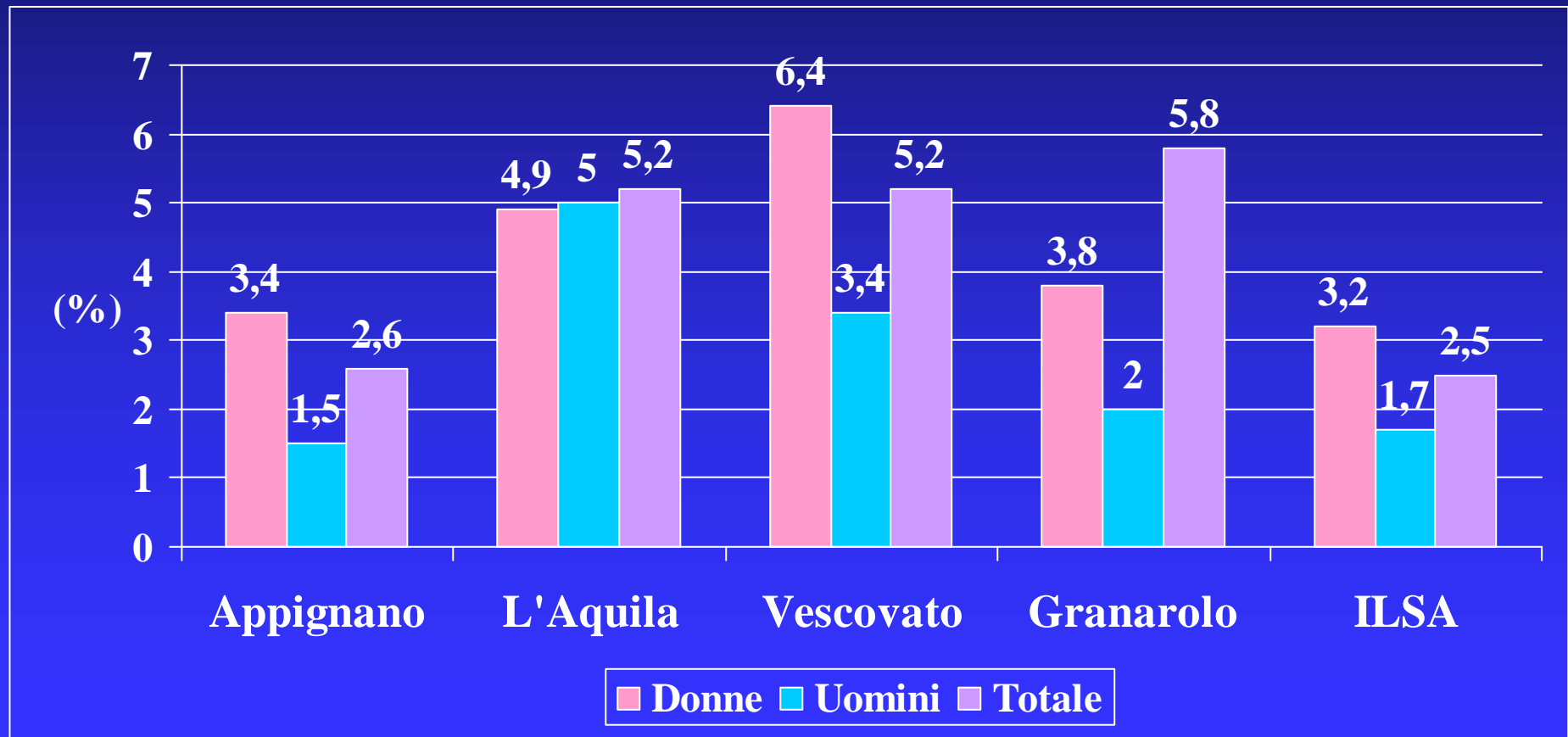
# **PRINCIPALI INFORMAZIONI EPIDEMIOLOGICHE SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER IN ITALIA**

**Le informazioni epidemiologiche disponibili in Italia sulla malattia di Alzheimer su campioni rappresentativi di popolazione anziana, provengono da 5 studi di prevalenza.**

- Rocca, Appignano (Macerata)**
- Prencipe, L'Aquila**
- Ferini-Strambi, Vescovato (Cremona)**
- De Ronchi, Granarolo (Ravenna)**
- I.L.S.A., multicentrica nazionale**

# MALATTIA DI ALZHEIMER IN ITALIA

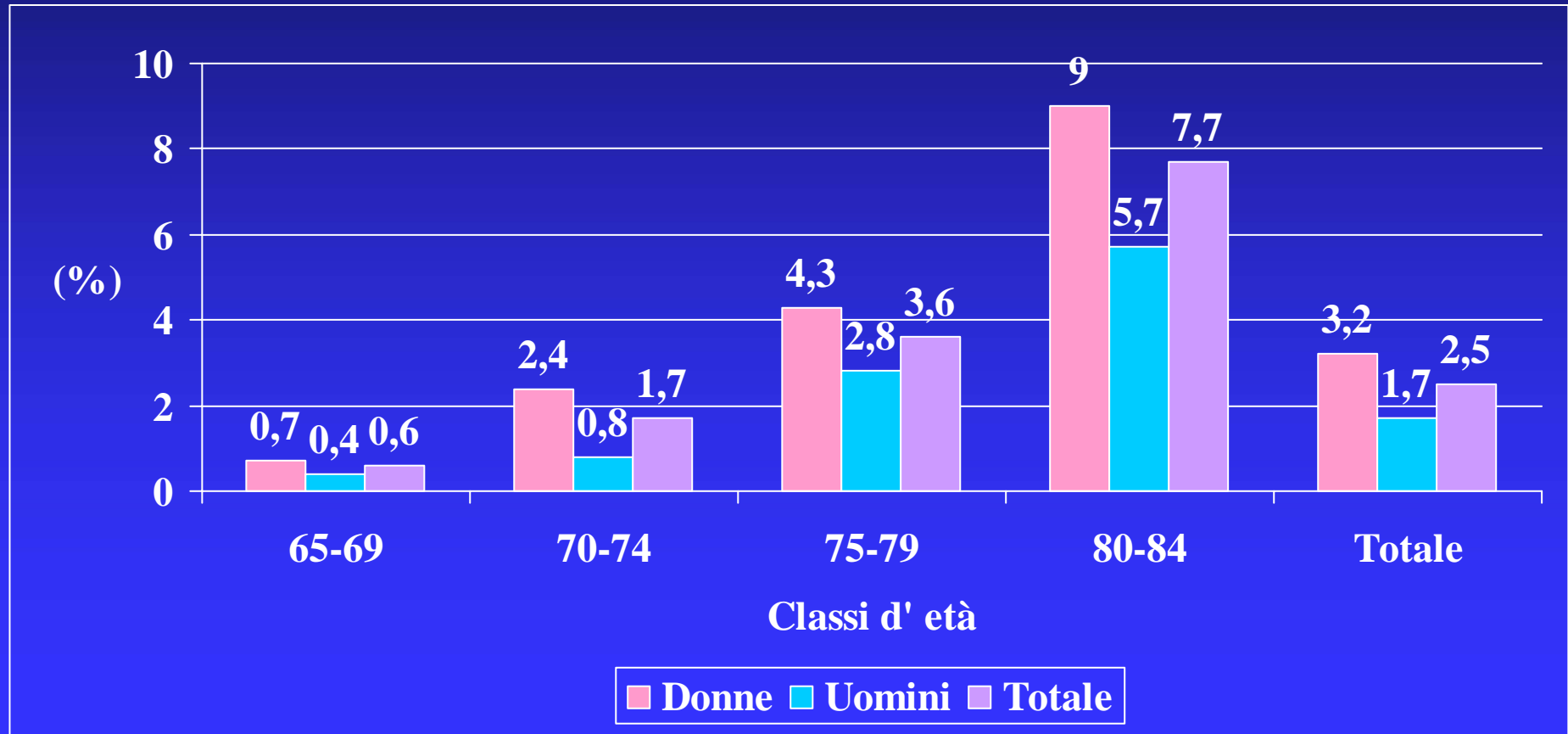
## STUDI DI PREVALENZA





# PREVALENZA (%) DI ALZHEIMER PER SESSO E CLASSE D'ETA'

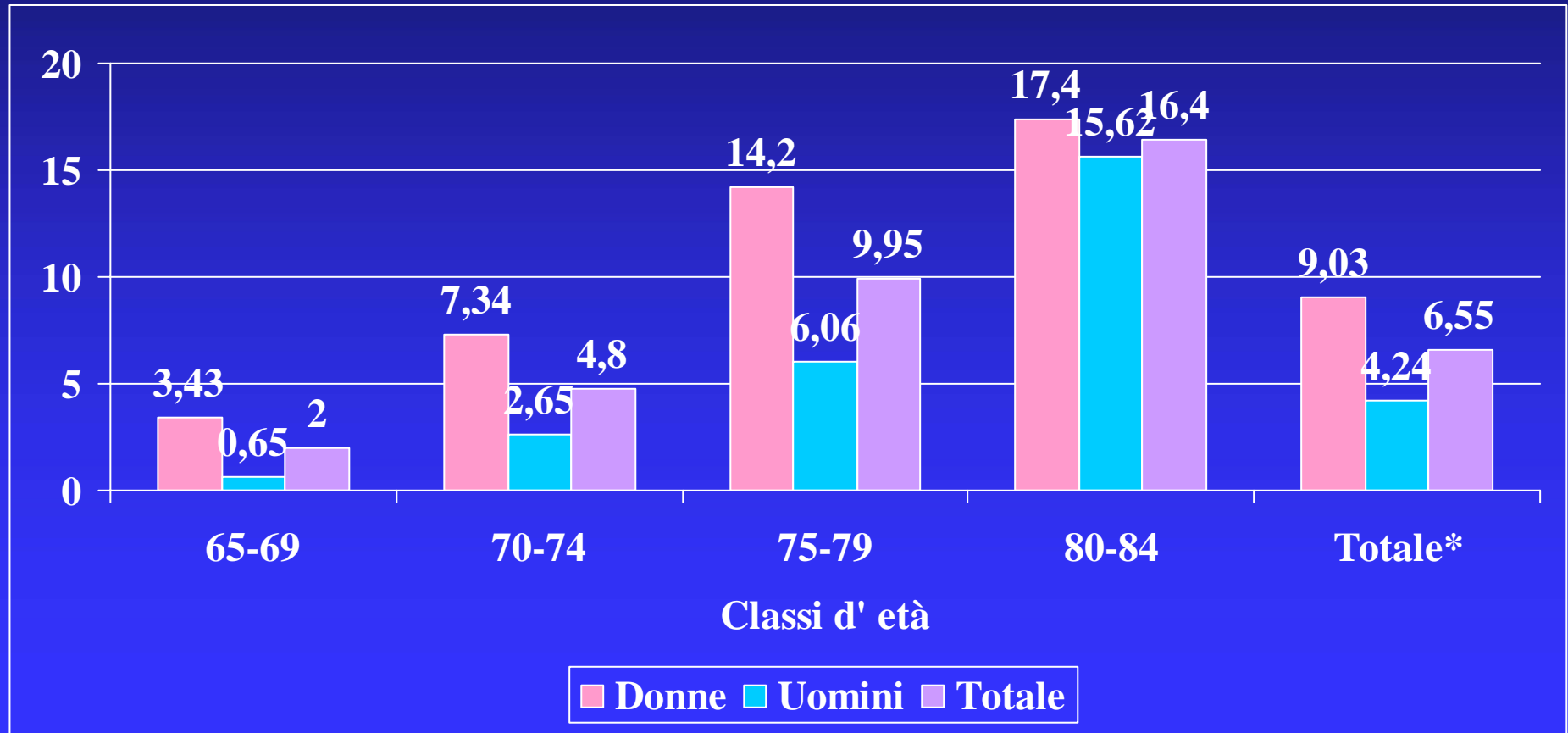
Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)



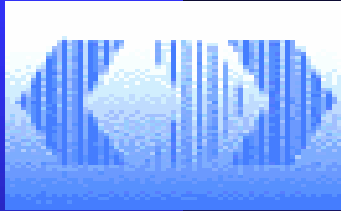


# INCIDENZA DI ALZHEIMER (casi X1000) PER SESSO E CLASSE D'ETA'

Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), JAGS 2002







# Italian PRoject on Epidemiology of Alzheimer disease (I.P.R.E.A.)

Disegno dello studio e metodologia

**E. Scafato, C. Gandin, P. Meli, G. Farchi**

*Istituto Superiore di Sanità*



# I.P.R.E.A.

## Obiettivi primari

- Valutare la prevalenza e l'incidenza delle demenze e della MA in fase preclinica e in fase conclamata in Italia;
- Studio dei fattori di rischio, della comorbidità e della storia naturale;
- Valutazione dei fattori influenti nella transizione dalla fase preclinica alla malattia conclamata;
- Valutazione della predittività dei markers biologici e dei test psicodiagnostici rispetto alla MA e alle modificazioni delle capacità cognitive connesse alla MA e alle demenze.



# DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER

**Sebbene nel corso degli ultimi 20 anni si è assistito ad importanti acquisizioni scientifiche, la diagnosi di malattia di Alzheimer pone ancora una serie di difficoltà tra le quali figurano la mancanza di elementi prognostici certi nella fase precoce, la variabilità nella presentazione clinica, la non rara presentazione atipica, la possibile associazione ad altre patologie di carattere internistico, neurologico, psicologico e sociale.**



# **DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER**

## **CRITERI CLINICI**

- **International classification of diseases, 10a edizione (ICD-10)**
- **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a edizione (DSM-IV)**
- **National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association workgroup (NINCDS-ADRDA)**



# DIAGNOSI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER IN FASE PRECLINICA

- Lo stato preclinico, di difficile individuazione da parte del personale sanitario, ma spesso percepito dai conviventi, insorge usualmente negli individui che hanno superato i 65 anni di età.
- Sono descritte in letteratura varie definizioni e classificazioni, alcune che fanno rientrare il deficit cognitivo lieve entro i limiti dell'invecchiamento normale, altre che legano il deficit cognitivo subclinico a stati patologici.



# **FASI PRECLINICHE DELLA DEMENZA**

## **DEFINIZIONI**

- 1. Benign senescent forgetfulness, Kral, 1962**
- 2. Age Associated Memory Impairment, AAMI, NIMH, 1986**
- 3. Age Related Cognitive Decline, ARCD, DSM-IV, 1994**
- 4. Aging Associated Cognitive Decline, AACD, IPA, 1994**
- 5. Mild Cognitive Disorders, MCD, ICD-10, 1993**
- 6. Cognitive Impairment, No Dementia, CIND, CSHA, 1995**
- 7. Mild cognitive impairment, MCI, Petersen, 1999**



# FASI PRECLINICHE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

## PREVALENZA

- La prevalenza nel mondo di questa condizione preclinica è estremamente variabile (dall'1 al 25%) in base ai diversi criteri utilizzati, le metodologiche di misura e la dimensione delle popolazioni studiate.
- In Italia, i tassi di prevalenza in soggetti anziani con deficit cognitivo in assenza di demenza sono del 10.7% (ILSA).



# **MALATTIA DI ALZHEIMER: PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO**

**Nonostante le recenti acquisizioni scientifiche e le numerose ipotesi proposte, l'eziologia della MA non è stata ancora definita con certezza.**

- **Età;**
- **Sesso femminile;**
- **Storia familiare di MA precoce;**
- **Basso livello di educazione;**
- **Trauma cranico;**
- **Sindrome di Down.**





# **ALTRI FATTORI DI RISCHIO O PROTETTIVI ASSOCIATI ALLA MA (CONTROVERSI O NON CONFERMATI)**

- **Razza (> negli Afro-Americani ed Ispanici rispetto ai Caucasici);**
- **Stato civile (< nei coniugati);**
- **Età della madre alla nascita (> nelle madri più anziane);**
- **Alcool (fattore di rischio?);**
- **Tabacco (fattore protettivo?);**
- **Dieta ricca di pesce ed antiossidanti quali vitamina C ed E (fattore protettivo?);**
- **Esercizio fisico (fattore protettivo?);**
- **Anestesi generali (fattore di rischio?);**



# **ALTRI FATTORI DI RISCHIO O PROTETTIVI ASSOCIATI ALLA MA (CONTROVERSI O NON CONFERMATI)**

- **Allattamento materno nell'infanzia (protettivo?);**
- **Esposizione all'alluminio, solventi industriali, radiazioni ionizzanti (fattori di rischio?);**
- **Trattamento cronico con FANS, antipsicotici (protettivo?);**
- **Terapia sostitutiva con estrogeni (protettivo?);**
- **Aumentati livelli plasmatici di omocisteina, ACE (angiotensin converting enzyme) e di testosterone (fattore protettivo?);**
- **Fattori genetici: apoE (protettivo?).**



# I.P.R.E.A. / Metodi

## Disegno dello studio e popolazione

### A. Disegno dello studio

Studio di coorte multicentrico nazionale di individui di entrambi i sessi, di età compresa tra 65 e 84 anni.

### B. Popolazione

Soggetti residenti in aree urbane e rurali, anche istituzionalizzati, estratti dalle liste anagrafiche di 11 unità operative partecipanti.



# I.P.R.E.A.

## Unità operative

1. ISS, Scafato
2. Padova, Crepaldi, Maggi
3. ISS, Farchi
4. Firenze, Inzitari\*
5. Brescia, Frisoni
6. Padova, Enzi\*
7. Genova, Gandolfo\*
8. Fermo, Bonaiuto\*
9. Bari, Capurso\*
10. Napoli, Rengo\*
11. Catania, Motta\*
12. Bologna, Negrini\*
13. Tuscania, Cocchi\*
14. Molise, Cacciatore\*
15. Vibo Valentia, Consoli\*
16. ISS, Giampaoli
17. ISS, Zuccaro
18. ISS, Mariotti

\* Sedi di screening



# I.P.R.E.A. / Metodi

## Campionamento e dimensioni del campione

### C. Campionamento

Campione stratificato per sesso e fascia d'età. Il campione estratto sarà più ampio per permettere le sostituzioni dei soggetti già deceduti o trasferiti.

### D. Dimensione del campione

5984 individui, maschi e femmine, 65-84 anni. Ciascuna unità selezionerà 544 soggetti, 272 uomini e 272 donne, 68 per ogni classe quinquennale di età.



# I.P.R.E.A.

## Definizioni cliniche e neuropsicologiche

Lo studio si propone di identificare 3 sottogruppi di soggetti:

- A. Soggetti normali;
- B. Soggetti affetti da demenza e da malattia di Alzheimer;
- C. Soggetti non dementi con deficit cognitivi.



# I.P.R.E.A.

## Definizioni cliniche e neuropsicologiche

### A. Soggetti normali

- Normale funzione cognitiva globale;
- Normali attività funzionali;
- Assenza di demenza;
- CDR=0.



# I.P.R.E.A.

## Definizioni cliniche e neuropsicologiche

### B. Soggetti affetti da demenza

- Presenza di deficit cognitivo confermato da test psiconeurologici;
- Alterate attività funzionali;
- CDR >0.5.





# I.P.R.E.A.

## Definizioni cliniche e neuropsicologiche

### C. Soggetti non dementi con deficit cognitivi

Verranno definiti secondo i criteri **AACD** (***Aging Associated Cognitive Decline***) proposti dall'International Psychogeriatric Association in collaborazione con l'OMS.

Levy R., 1994



# **CRITERI PER LA DIAGNOSI DI AACD (Aging Associated Cognitive Decline)**

- **Deficit cognitivo a carico di 1 o più domini, rilevati attraverso test psiconeurologici, a carico delle seguenti aree: Memoria e apprendimento, Attenzione e concentrazione, Pensiero, Linguaggio, Funzioni visuospatiali;**
- **Insorgenza graduale, presente da almeno 6 mesi;**
- **Normali attività funzionali;**
- **Assenza di demenza e di condizioni evidenti clinicamente che possano spiegare il deficit cognitivo (patologie cerebrali, disfunzioni sistemiche, patologie psichiatriche, abuso di sostanze, depressione eccetera):**



# **I.P.R.E.A. / Protocollo STUDIO TRASVERSALE**

**Il percorso diagnostico si baserà su una valutazione a 2 stadi:**

- A. Fase di screening;**
- B. Fase di conferma diagnostica e diagnosi differenziale all'interno delle demenze.**



## **A. Fase di screening**

### **Metodologia della fase di screening**

**L'intero campione di popolazione selezionato verrà studiato mediante i seguenti strumenti:**

- **Questionario strutturato;**
- **Batteria clinica generale;**
- **Batteria neuropsicologica;**
- **Batteria comportamentale;**
- **Valutazione delle attività funzionali;**
- **Stadiazione della demenza.**



# **I.P.R.E.A. / Fase di screening**

## **A. Questionario**

**Il questionario è composto da diverse sezioni:**

- **Raccolta dei dati anagrafici del soggetto;**
- **Informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio;**
- **Anamnesi familiare, fisiologica, patologica e farmacologica;**
- **Indici di comorbilità;**
- **Descrizione della sintomatologia;**
- **Conclusioni cliniche.**



# I.P.R.E.A. / Fase di screening

## B. Batteria clinica generale

*Inclusa nel questionario, si propone di escludere eventuali patologie internistiche, metaboliche o neurologiche potenzialmente responsabili del deficit di memoria e quale strumento anamnestico generale*

- 1. Anamnesi clinica e cognitiva;
- 2. Esami clinici generali: ECG, misurazione della pressione arteriosa e frequenza cardiaca, peso ed altezza del soggetto, indici di comorbidità;
- **3A. Esami ematochimici (16cc):** emocromo, azotemia, glicemia, trigliceridemia, colesterolemia, creatininemia, protidogramma, TSH.
- **3B. Banca biologica (20cc):** Vit. B6, B12 e folati, omocisteina, ApoE4



# I.P.R.E.A. / Fase di screening

## C. Batteria neuropsicologica

<b>Area cognitiva</b>	<b>Test</b>	<b>Autore, Anno</b>
Memoria & apprendimento	Apprendimento supraspan verbale	Spinnler & Tognoni, 1987
Attenzione	Trail making test A/B	Amodio, 2002
Linguaggio	Fluenza verbale semantica	Spinnler & Tognoni, 1987
Funzioni visuospatiali	Aprassia costruttiva	Spinnler & Tognoni, 1987
Problem solving	Matrici di Raven	Basso, 1987
Funz.cogn.globale	MMSE	Folstein, 1975
Insight	Questionario di metamemoria-MAC-Q	Crook, 1992



# I.P.R.E.A. / Fase di screening

## Batteria comportamentale e valutazione funzionale

### D. Batteria comportamentale

- Geriatric depression scale (Yesavage, 1983).

### E. Valutazione funzionale

- ADL (Katz, 1970);
- IADL (Lawton & Brody, 1969).





# I.P.R.E.A. / Fase di screening

## Stadiazione della demenza e conferma da parte di un informatore

### F. Stadiazione della demenza

- Clinical dementia rating scale (CDR).

### G. Conferma da parte di un informatore

- Questionario MAC-Q per l'informatore



# I.P.R.E.A.

## B. Conferma clinica

### Criteria di inclusione alla fase di conferma clinica

I soggetti con  $CDR \geq 0.5$ ;

- I soggetti con deficit di memoria isolato;
- I soggetti con deficit di memoria + altri domini cognitivi;
- I soggetti con deficit di altri domini cognitivi senza il deficit di memoria.



# **I.P.R.E.A. / Conferma clinica**

## **Metodologia della fase di conferma clinica**

- A. Esame neurologico;**
- B. Diagnosi differenziale delle demenze;**
- C. Conferma dei disturbi cognitivi, funzionali e comportamentali da parte di un informatore;**
- D. Neuroimaging (in un sottogruppo).**



# I.P.R.E.A. / Conferma clinica

## A. Esame neurologico

- **Esame obiettivo neurologico**  
*(CERAD, sezione D2, Morris et al modificato, 1989)*



# I.P.R.E.A. / Conferma clinica

## B. Diagnosi differenziale delle demenze

- **Malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA);**
- **Demenza vascolare (NINDS-AIREN);**
- **Demenza vascolare sottocorticale (Erkinjuntti);**
- **Demenza frontotemporale (Mc Khann);**
- **Demenza a corpi di Lewy (Mc Keith);**
- **Demenza in morbo di Parkinson (ICD-10);**
- **Demenza in Corea di Huntington (ICD-10).**



# I.P.R.E.A. / Conferma clinica

Conferma da parte di un informatore e neuroimaging

**C. Conferma dei disturbi cognitivi, comportamentali e funzionali da parte di un informatore**

- Neuropsychiatric inventory (Cummings, 1994)

## **D. Neuroimaging**

- Sottogruppo di popolazione per macroaree geografiche (*Nord - Padova; Centro -Tuscania; Sud- Bari o Telese*)
- 360 soggetti dalle coorti dei progetti CASCADE, MATISS.



# **I.P.R.E.A.**

## **Progetto Italiano sull'epidemiologia della malattia di Alzheimer**

**Ulteriori informazioni sullo studio I.P.R.E.A. sono  
disponibili in rete all'indirizzo:**

**<http://www.iss.it/notiziario/vol15n2/n2v15/Art3.htm>**