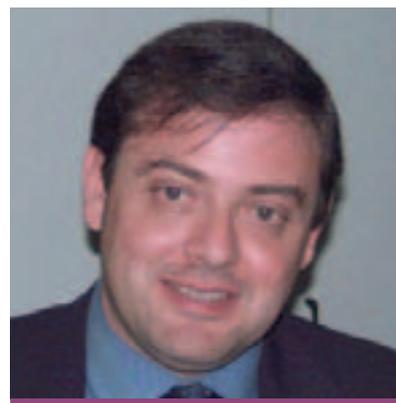


Progetto italiano sull'epidemiologia della Malattia di Alzheimer (IPREA)



Emanuele Scafato

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è da anni impegnato nella conduzione di progetti di ricerca riguardanti l'invecchiamento; i principali progetti di ricerca in corso di attuazione a livello nazionale si avvalgono della collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità-Ministero della Salute e il Consiglio Nazionale delle Ricerche. I progetti "Epidemiologia dell'anziano" e "Previsione del fabbisogno sanitario dell'anziano", finalizzati al follow up longitudinale del più accreditato studio epidemiologico nazionale sull'invecchiamento (il progetto ILSA - Italian Longitudinal Study on Aging), rappresentano gli studi di riferimento e la principale fonte di informazione, di valenza europea, che hanno contribuito ad accrescere e aggiornare il livello di conoscenza tecnico-scientifica sul complesso fenomeno dell'invecchiamento e sulla reale diffusione e impatto socio-sanitario delle patologie cronico-degenerative nella popolazione italiana. L'individuazione precoce e lo studio delle demenze hanno rappresentato le aree cardine per lo sviluppo di protocolli finalizzati alla produzione di evidenze scientifiche utili al perseguimento di una migliore gestione di quella che può essere considerata una delle più importanti cause di disabilità negli anziani. Sotto il ter-

mine generico di "demenza" si è soliti raggruppare varie condizioni morbose a carattere evolutivo avverso, quale comune denominatore, un deterioramento progressivo e solitamente irreversibile

La Malattia di Alzheimer è la causa più frequente di demenza negli anziani

delle funzioni cerebrali, accompagnato da contestuale decadimento psichico e turbe del comportamento. Stime recenti indicano che circa 18 milioni di persone nel mondo sono

affette da demenza. I dementi in Italia sarebbero circa 700 000, di cui 50 000 nel solo Lazio.

Sebbene negli ultimi 20 anni sia assistito a importanti acquisizioni sul piano della ricerca scientifica e in particolare nel

campo della diagnosi, la Malattia di Alzheimer (MA) pone ancora una serie di difficoltà. Tra quelle legate alla diagnosi figurano: la mancanza di elementi prognostici certi nella fase precoce, la variabilità della presentazione clinica, la non rara presentazione atipica, la possibile associazione ad altre patologie

La demenza è caratterizzata da un declino progressivo e irreversibile delle facoltà mentali

di carattere internistico, neurologico, psicologico e sociale. Pertanto, è molto sentita la necessità di criteri uniformi di valutazione del paziente da adottare nel corso di studi epidemiologici.

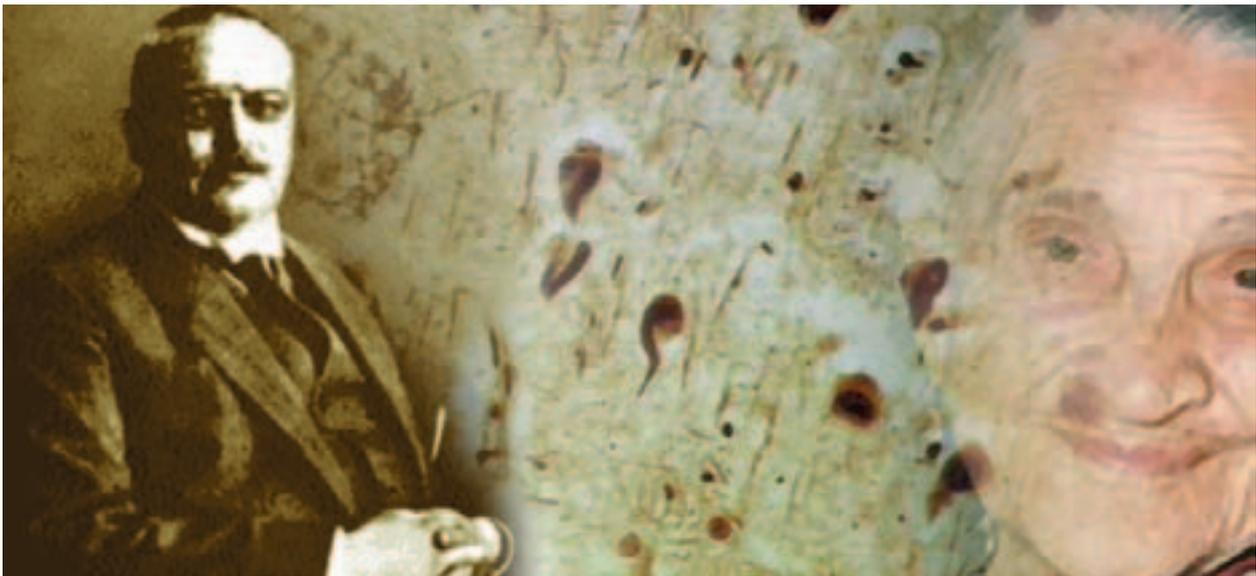
Per ciò che concerne i progressi nel campo del trattamento delle demenze, stando alle attuali conoscenze, in assenza di farmaci capaci di agire sull'evoluzione della malattia, le terapie prescrivibili sono di tipo sintomatologico con la finalità di migliorare, o al limite stabilizzare, i deficit cognitivi. Dal momento che le manifestazioni cliniche correlate alla malattia comprendono disturbi cognitivi e deficit comportamentali, la terapia deve essere mirata al trattamento di entrambe.

L'importanza dei disturbi comportamentali è legata al fatto che, nella maggioranza dei casi, le difficoltà di gestione del paziente demente non sono tanto in relazione al deficit cognitivo quanto alla severità dei

disturbi del comportamento. Infatti, sono proprio i disturbi del comportamento che fanno progredire rapidamente la disabilità, con-

Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Paola Meli e Gino Farchi

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, ISS



ducono a una precoce istituzionalizzazione e, quindi, a un considerevole aumento dei costi.

La MA è la causa più frequente di demenza negli anziani. Lo stato preclinico, di difficile individuazione da parte del personale sanitario, ma percepito a volte dai conviventi, insorge usualmente negli individui che hanno superato i 65 anni di età.

La maggior parte delle informazioni epidemiologiche sulla malattia si riferisce soprattutto a studi di prevalenza. A livello nazionale sono stati condotti 4 studi di prevalenza che hanno dimostrato che la frequenza delle demenze è sovrapponibile a quella rilevata negli altri Paesi europei, così come vale per le principali caratteristiche epidemiologiche. La prevalenza di demenze in Italia raddoppia ogni 5 anni a partire dai 65 anni di età per stabilizzarsi nei soggetti di età superiore ai 90 anni. Dai dati disponibili a livello nazionale non si evidenziano significative disomogeneità territoriali, sebbene nel Nord Italia i tassi di prevalenza riportati sembrerebbero lievemente superiori negli anziani di età compresa tra i 70 e gli 80 anni. Tra

i fattori socio-demografici esaminati nel nostro Paese, è stata rilevata un'associazione diretta fra la malattia e il livello di istruzione, mentre per quanto riguarda il sesso, alcuni studi, ma non tutti, mostrerebbero una più alta prevalenza nelle donne nella fascia di età più avanzata. In riferimento ai tipi di demenza, anche in Italia il tipo più rappresentato è la MA (50-70%); mentre le demenze vascolari rappresentano il 20-30% dei casi prevalenti di demenza.

Nonostante le numerose ipotesi proposte, l'eziologia della MA non è stata definita con certezza. A livello epidemiologico la prevalenza e l'incidenza della MA presentano nel mondo stime variabili legate all'estrema variabilità dei test utilizzati per differenziare tale patologia dal deficit cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment - MCI, oggi denominato più adeguatamente Cognitive Impairment No Dementia - CIND), oltre che alla mancanza di

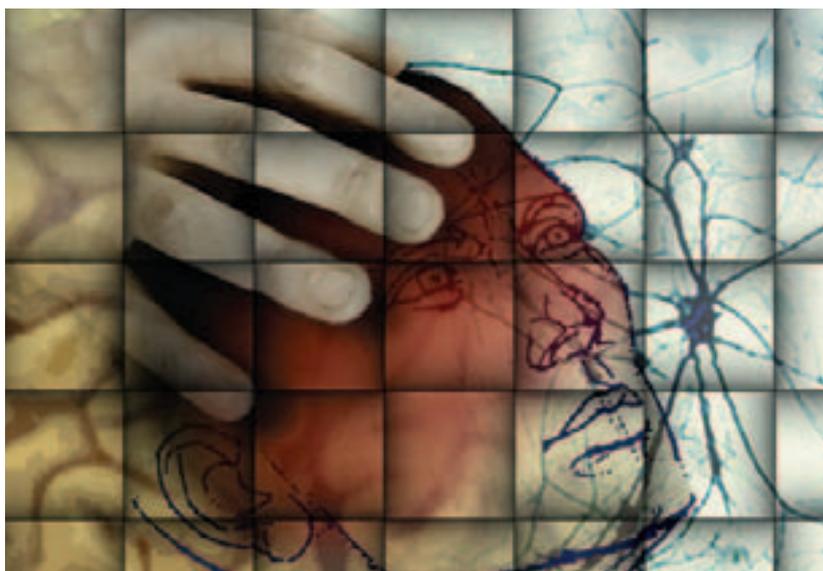
criteri uniformi di valutazione del paziente da adottare nel corso degli screening di popolazione. Le ricerche più recenti si sono concentrate sulla necessità di acquisire nuove informazioni relative alla fase preclinica in funzione della possibilità presunta di poter rallentare l'evoluzione verso la malattia conclamata.

L'identificazione di un deficit dell'attività cognitiva, rappresentato pressoché costantemente da un deficit di memoria, può agire quale sintomo sentinella frequente, ma non specifico, come dimostrato dalla storia naturale e clinica dei pazienti affetti da deficit cognitivo che non sempre evolvono verso una MA conclamata. È pertanto molto sentita l'esigenza di identificare in fase precoce, secondo criteri diagnostici comuni e attendibili, i fattori che possono modificare la transizione dalla fase preclinica verso la MA conclamata e di differenziare tale peculiare patologia rispetto alle condizioni cliniche le cui caratteristiche cognitive possono accompagnare il normale processo di invecchiamento.

L'ISS, su finanziamento del Ministero della Salute, coordina il "Progetto italiano sull'epidemiolo-

La prevalenza di demenze in Italia raddoppia ogni 5 anni a partire dai 65 anni di età

L'ISS coordina il Progetto italiano sull'epidemiologia della Malattia di Alzheimer



gia della Malattia di Alzheimer - IPREA". Il Progetto di ricerca, attivato nel 2001, si propone come obiettivo generale l'incremento delle conoscenze sulle possibili cause della MA, sulla sua tipizzazione nell'ambito delle demenze e sui fattori che possono influire sulla reversibilità dei disturbi cognitivi.

Gli esiti della ricerca sono espressamente orientati a conseguire evidenze scientifiche utili al miglioramento delle capacità diagnostiche precoci e a suggerire eventuali attività preventive e di riabilitazione finalizzate alla ottimizzazione dell'assistenza del malato di Alzheimer.

Il modello generale dello studio IPREA prevede di poter costituire una base completa di dati nazionali, inclusa una banca biologica e genetica, mettendo a frutto le esperienze sinora condotte dagli studi storici sull'anziano in Italia, completando le informazioni già acquisite, attuando un originale studio di coorte di valenza e rappresentatività nazionale da seguire nel tempo e da cui poter estrapolare adeguate stime nazionali relative alla frequenza delle demenze e della MA (prevalenza e incidenza) e sui meccanismi patogenetici che possono essere oggetto di un'azione preventiva di salute pubblica. Tali finalità del Progetto sono peraltro armonizzate rispetto alle priorità perseguite dai programmi

dell'Unione Europea e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e contribuiscono agli obiettivi specifici di programmazione sanitaria nazionale e regionale (Obiettivo IV del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000).

OBIETTIVI

Il Progetto IPREA si propone quali obiettivi principali:

- la definizione della prevalenza, eziologia, tipizzazione e fattori di rischio delle demenze e della MA in Italia;
- la definizione dell'incidenza, della comorbidità e della storia naturale (sopravvivenza, mortalità);

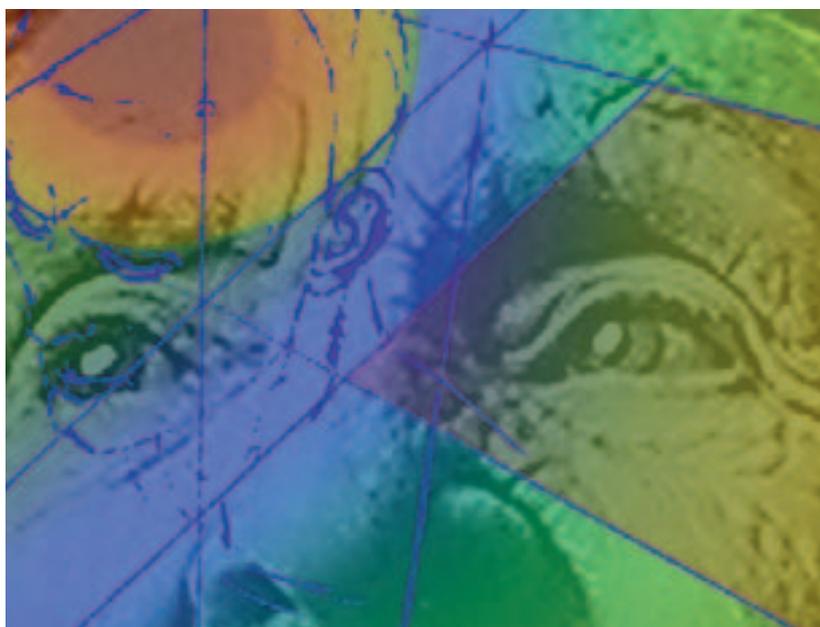
- la predittività dei marker biologici e dei test psicodiagnostici rispetto alla MA e alle modificazioni delle capacità cognitive connesse alla MA e alle demenze;
- la valutazione dei fattori influenti nella transizione dalla fase preclinica alla malattia conclamata.

Le informazioni da raccogliere, attraverso uno screening orientato alla valutazione della disabilità fisica e cognitiva e allo studio dei fattori predittivi, sono indispensabili per la successiva valutazione di possibili interventi di prevenzione della malattia.

METODOLOGIA

Dal punto di vista metodologico, lo studio, di durata triennale, prevede diverse componenti.

Nel corso del primo anno, la fase trasversale, relativa alla determinazione della prevalenza, eziologia, tipizzazione e dei fattori di rischio, consisterà nell'arruolamento di una nuova coorte di 4 800 individui di entrambi i sessi e di età compresa tra 65 e 84 anni, definibile "coorte Alzheimer", campionati dai registri anagrafici di 11 unità operative nazionali, rappresentative delle macro aree geografiche italiane. Le unità operative sono state identificate sul-



la base di una qualificata esperienza nella rilevazione di dati epidemiologici relativi all'invecchiamento. La popolazione esaminata sarà sottoposta a un approfondito screening epidemiologico che prevede, quali strumenti, l'utilizzo di un questionario strutturato, un esame fisico e neurologico, una batteria di test neurodiagnostici e, inoltre, *neuroimaging* e marcatori sierici genetici specifici in un sottocampione di popolazione risultato positivo per deficit cognitivo lieve.

La fase longitudinale sarà effettuata al terzo anno e riguarderà tutti gli individui che, alla fase trasversale, abbiano riportato una prima diagnosi di deficit cognitivo in assenza di demenza. L'incidenza, la storia naturale a breve termine del deficit cognitivo lieve in assenza di demenza, l'entità della progressione della MA dalla fase preclinica alla fase clinica e i determinanti della transizione da deficit cognitivo lieve alla fase conclamata di MA, saranno valutati, oltre che su tale coorte, su individui selezionati da alcune coorti storiche di anziani già esaminati dall'ISS e di cui già si dispone di campioni genetici e biologici conservati in una banca biologica. Ovviamente, tale sottogruppo ha quale presupposto di ingresso nella fase longitudinale del Progetto, analogamente a tutti gli individui da seguire nel follow up, la presenza di una diagnosi di deficit cognitivo in assenza di demenza. I risultati derivanti da tale studio consentiranno la definizione dei fattori preclinici influenti sulla progressione verso la MA.

Il Progetto IPREA si è dotato, attraverso un'attenta analisi e valutazione critica dei test neurodiagnostici già validati, di una serie di strumenti diagnostici di uso attuale e



prevalente, condivisa in ambito epidemiologico e clinico. Analogamente, sono state identificate le modalità validate di codifica standardizzata di lettura della *neuroimaging*.

L'Istituto ha il ruolo di garantire contatti permanenti con le diverse unità operative del progetto

Il coordinamento e il monitoraggio del Progetto avrà sede presso il Reparto Analisi Dati del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS. L'Istituto ha il ruolo di garantire contatti permanenti con le diverse unità operative, avvalendosi del supporto tecnico-scientifico di collaboratori esperti, interni ed esterni all'Istituto stesso, super-

visionando le attività, assicurando un controllo di qualità e incoraggiando eventuali iniziative di sanità pubblica a livello locale. Il personale ISS, accanto al ruolo di coordinamento, attuerà il monitoraggio delle attività svolte nelle unità operative, verificando l'appropriatezza delle attività di screening, delle metodologie, delle risorse e l'adesione al protocollo. Presso l'Istituto saranno, inoltre, effettuate la raccolta e l'elaborazione dei dati, nonché le indagini di laboratorio destinate allo studio dei marcatori genetici nella MA, utilizzando il materiale della banca biologica costituita. Al termine del Progetto, l'Istituto provvederà alla diffusione a livello nazionale e internazionale dei principali risultati ottenuti.

In brief

The Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease

IPREA is a multicentre community-based prospective study, designed with the main objective to improve knowledge on dementia, particularly Alzheimer Disease in Italy. It is a three year study, which includes cross sectional and longitudinal phases. The cross sectional phase will be carried out during the first year of the study to define the prevalence, the aetiology and risk factors. It will be realized by the enrolment of a cohort of 4,800 elderly subjects aged 65-84 years, stratified by 5-year age group and sex randomly extracted from the population registers of 11 municipalities distributed across Northern, Central and Southern Italy, in both urban and rural areas.