Le demenze: epidemiologia

GRG - Journal Club

3 Agosto 2007

Alessandro Giordano

Epidemiologia delle demenze

Le demenze rappresentano la quarta causa di morte negli ultrasessanta-cinquenni, e sono una delle cause di disabilità più importanti nella popolazione anziana.

La prevalenza aumenta con l'età ed è maggiore nel sesso femminile, specie per la malattia di Alzheimer

•*Helmer C et al Am J epidemiol 2001;154:642-648*

•*Mortality with dementia: a result from french prospective community-based cohort.*

Quali demenze?

Demenze primarie degenerative

1 D. Di Alzheimer
2 D. Corpi di Lewy
3 Parkinson-demenza
4 Idrocefalo normoteso
5 Corea di Huntinghton
6 PSP
7 Degenerazione cortico-basale

Demenze secondarie

A Demenza Vascolare Ischemica
B Disturbi endocrino-metabolici
1) Distirodismi
2) Ipo-iperparatiroidismi
3) M. Asse ipofisi-surrene
4) Insufficienza renale cronica
5) Ipoglicemia
6) Disidratazione
C Malattie metaboliche ereditarie
D Malattie infiammatorie del SNC
1) Meningiti ed encefaliti (batterica,neurosifiilide, micotica, virale)
2) Sclerosi Multipla e Malattie demilinizzanti
3) Connettiiviti
4) Malattia di C-J
5) AIDS conclamato
E Stati Carenziali
1) Carenza di Tiamina (Korsakoff)
2) Carenza di Vit. B12 e folati
3) Malnutrizione generale
F Sostanze tossiche
1) alcool
2) Metalli pesanti
3) Farmaci
4) Composti organici
G Processi espansivi cerebrali
Neoplasie, ematomi, Ascessi
H Miscellanea
Traumi cranici
Sindromi paraneoplastiche
Malattie cardiovascolari e respiratorie

Criteri standardizzati diagnostici di demenza

A) **Presenza di deficit cognitivi multipli caratterizzati da**:
1) *compromissione mnesica* (deficit ad apprendere nuove informazioni o a richiamare informazioni precedentemente apprese).
2) Uno o più dei seguenti:
- *Afasia* (disturbi del linguaggio)
- *Aprassia* (incapacità a eseguire gesti nonostante l'integrità della comprensione del compito da eseguire e della funzione motoria).
- *Agnosia* (incapacità a riconoscere oggetti in assenza di deficit sensoriali)
- *Deficit del pensiero astratto o della capacità di critica* (pianificare, organizzare → funzioni esecutive).

B) **I deficit dei criteri A1 e A2 interferiscono significativamente** nel lavoro, nelle attività sociali o nelle relazioni con gli altri, con un peggioramento significativo rispetto al precedente livello funzionale.

C) **I deficit non si manifestano esclusivamente durante un *delirium*.**

DSM IV

Criteri standardizzati diagnostici
delirium

- ✓ Disturbo della **coscienza** (ridotta consapevolezza dell'ambiente) con ridotta capacità di **focalizzare**, **mantenere** o **spostare l'attenzione**.
- ✓ Un'alterazione **cognitiva** (come deficit di memoria, disorientamento, disturbo del linguaggio) e/o disturbo **dispercettivo** non meglio giustificati da una preesistente demenza, stabilizzata o in evoluzione
- ✓ La sintomatologia si **sviluppa in un breve periodo** (generalmente ore, giorni) e tende a presentare **fluttuazioni** nell'arco della giornata.
- ✓ Esiste nella storia clinica, esame obiettivo, da accertamenti (esami di laboratorio o strumentali) la dimostrazione che il disturbo sia la diretta e fisiologica conseguenza di una condizione medica generale, o di una intossicazione da farmaci, esposizione a sostanze tossiche, o una combinazione di questi fattori.

DSM IV

Delirium ←→ Demenza

Delirium		Demenza
Improvviso, databile	Insorgenza	Graduale
Usualmente si	Reversibile?	No declino, progr.
Precoce e marcato	Disorientamento	Tardivo (mesi, anni)
Obnubilata, variabile	Coscienza	Non compromessa
Molto breve	Attenzione	Non molto ridotta
Iper - Ipoattivo	Variazioni psicomotorie	Tardive

Quale storia clinica? Un passo indietro….

(DELIRIUM ?)

MCI → **DEMENZA**

FASI PRECLINICHE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER PREVALENZA

- **La prevalenza nel mondo di questa condizione pre-clinica è estremamente variabile (dall''1 al 25%) in base ai diversi criteri utilizzati, le metodiche di misura e la dimensione delle popolazioni studiate. In Italia, i tassi di prevalenza in soggetti anziani con MCI sono del 3,2% (ILSA).**

Criteri diagnostici di MCI

- Disturbo soggettivo di memoria riferito dal soggetto
- Disturbo obiettivo della memoria
- Funzione cognitiva generale normale
- Attività della vita quotidiana normali
- Assenza di demenza

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2001

MCI: Mild Cognitive Impairment

Quale prevalenza della malattia?

Panza F, D'Introno A, et al Am J Geriatr Psychiatry 13:633-644, August 2005
Current Epidemiology of Mild Cognitive Impairment and Other Predementia Syndromes

Natural history of mild cognitive impairment in older persons impairment in older persons

NEUROLOGY 2002;59:198–205

Few large longitudinal studies have compared the natural history of mild cognitive impairment with similar persons without cognitive impairment. *Methods: Participants were older Catholic clergy without dementia, 211 with mild cognitive* impairment and 587 without cognitive impairment, who underwent annual clinical evaluation for AD and an assessment of different cognitive abilities. Cognitive performance tests were summarized to yield a composite measure of global cognitive function and separate summary measures of episodic memory, semantic memory, working memory, perceptual speed, and visuospatial ability. The authors compared the risk of death, risk of incident AD, and rates of change in global cognition and different cognitive domains among persons with mild cognitive impairment to those without cognitive impairment. All models controlled for age, sex, and education. *Results: On average, persons with mild cognitive impairment* had significantly lower scores at baseline in all cognitive domains. Over an average of 4.5 years of follow-up, 30% of persons with mild cognitive impairment died, a rate 1.7 times higher than those without cognitive impairment (95% CI, 1.2 to 2.5). **In addition, 64 (34%) persons with mild cognitive impairment developed AD, a rate 3.1 times higher than those without cognitive impairment (95% CI, 2.1 to 4.5).** Finally, persons with mild cognitive impairment declined significantly faster on measures of episodic memory, semantic memory, and perceptual speed, but not on measures of working memory or visuospatial ability, as compared with persons without cognitive impairment. *Conclusions:* ***Mild cognitive impairment is*** **associated with an increased risk of death and incident AD, and a greater rate of decline in selected cognitive abilities**

Le Demenze

Aspetti Demografici ed Epidemiologici

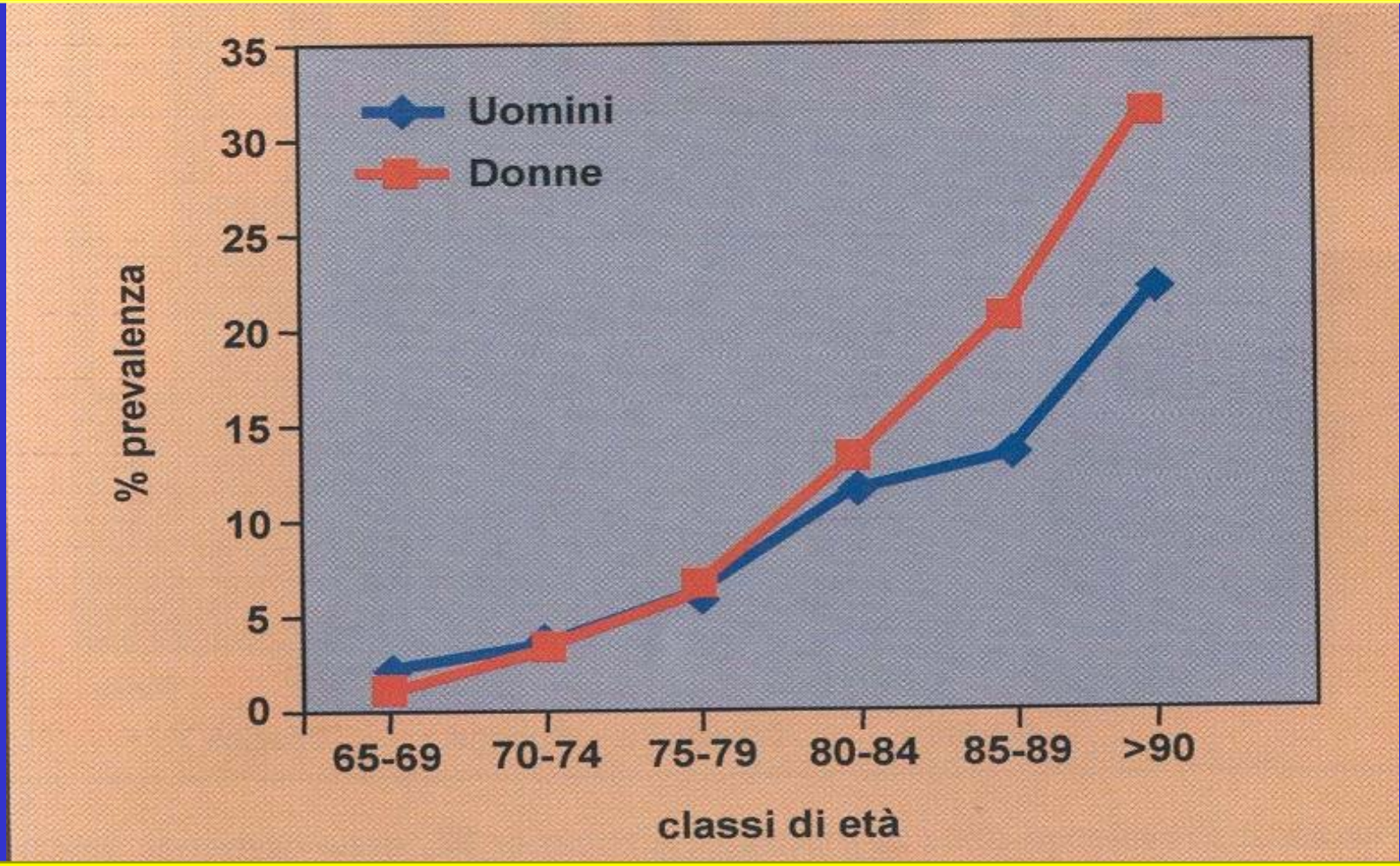
Prevalenza delle demenze eterogeneità dei risultati

- I valori di prevalenza nei soggetti ultrasessantacinquenni dei paesi più industrializzati sono alquanto variabili dipendendo da:

1) Fattori di carattere etnico e sociale
2) Aspetti metodologici (studi in soggetti domiciliati e in strutture protette)
3) Diversa gravità e tipo di deficit cognitivo
4) Difficoltà a distinguere i diversi tipi di demenza

(Rovner et al.,1986; Chandler et al.,1988; Tariot et al., 1993)

Prevalenza della demenza in Europa



Lobo et al., Neurology 2000

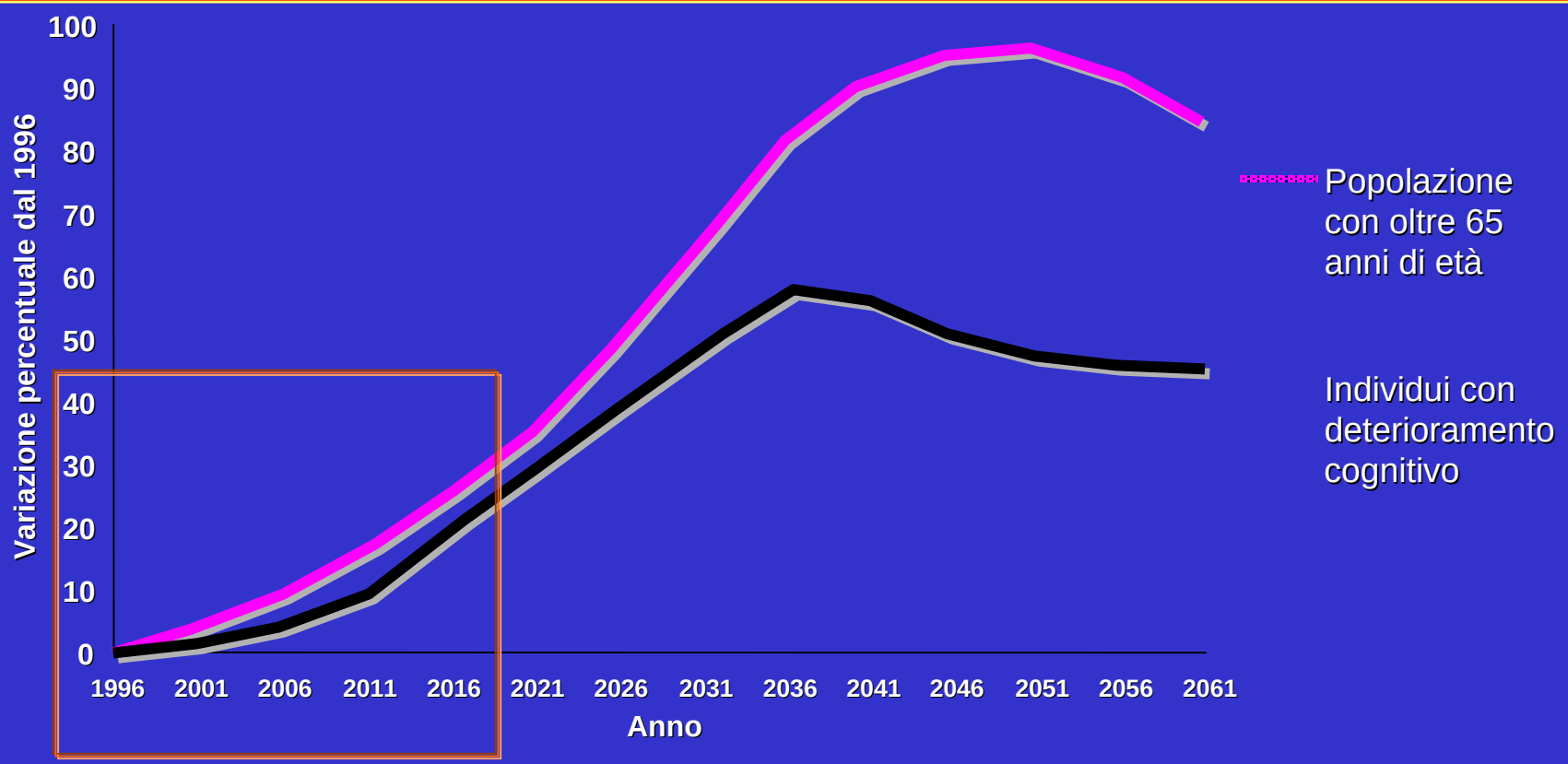
Aumento di incidenza e prevalenza della demenza

Fenomeno age-related?

Maggiore capacità e sensibilità diagnostica?

Maggiore coscienza sociale della malattia?

Modificazioni del numero di persone di età ≥65 anni e di quelle con deterioramento cognitivo che si prevede possano verificarsi annualmente, a partire dal 1996, in Gran Bretagna



Melzer et al, BMJ 1997; 315: 462

EPIDEMIOLOGIA per fasce di età e tipologia:

dati non sempre sovrapponibili

Classe di età	Prevalenza (%)
60 - 64	1,0
65 - 69	2,0
70 - 74	4,1
75 - 79	8,0
80 - 84	16,0
85 - 89	21,6
90 - 94	32,2

Demenza	Frequenza (%)
Alzheimer	50 -60
Vascolare	10 -20
Corpi di Lewy	7 -25
Pick e FLD	2,9
Altre	5 - 15
Reversibili	5 -20

Govoni, Bolis & Trabucchi (1999)

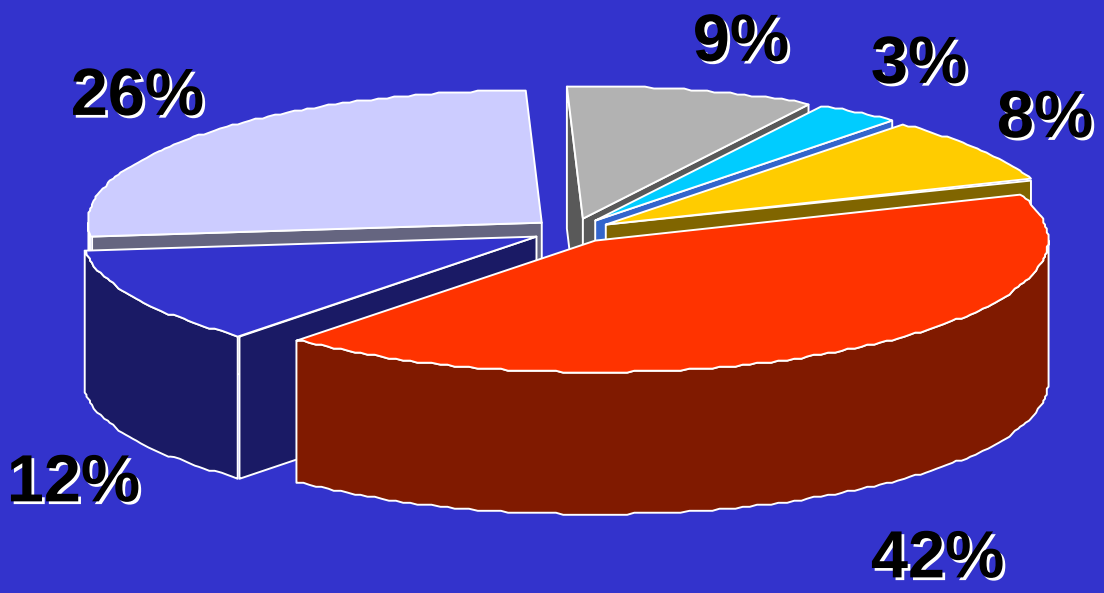
EPIDEMIOLOGIA per fasce di età: dati non sempre sovrapponibili

Prevalenza	*Skoog et al., 1993*	*Ebly et al., 1994*
Demenza di Alzheimer	43%	75%
Demenza vascolare	47%	13%
Altre forme	10%	12%

EPIDEMIOLOGIA per tipologia : dati non sempre sovrapponibili.

Dati neuropatologici in 400 pazienti

Studio longitudinale di Lund (1992) - DAT: demenza tipo Alzheimer

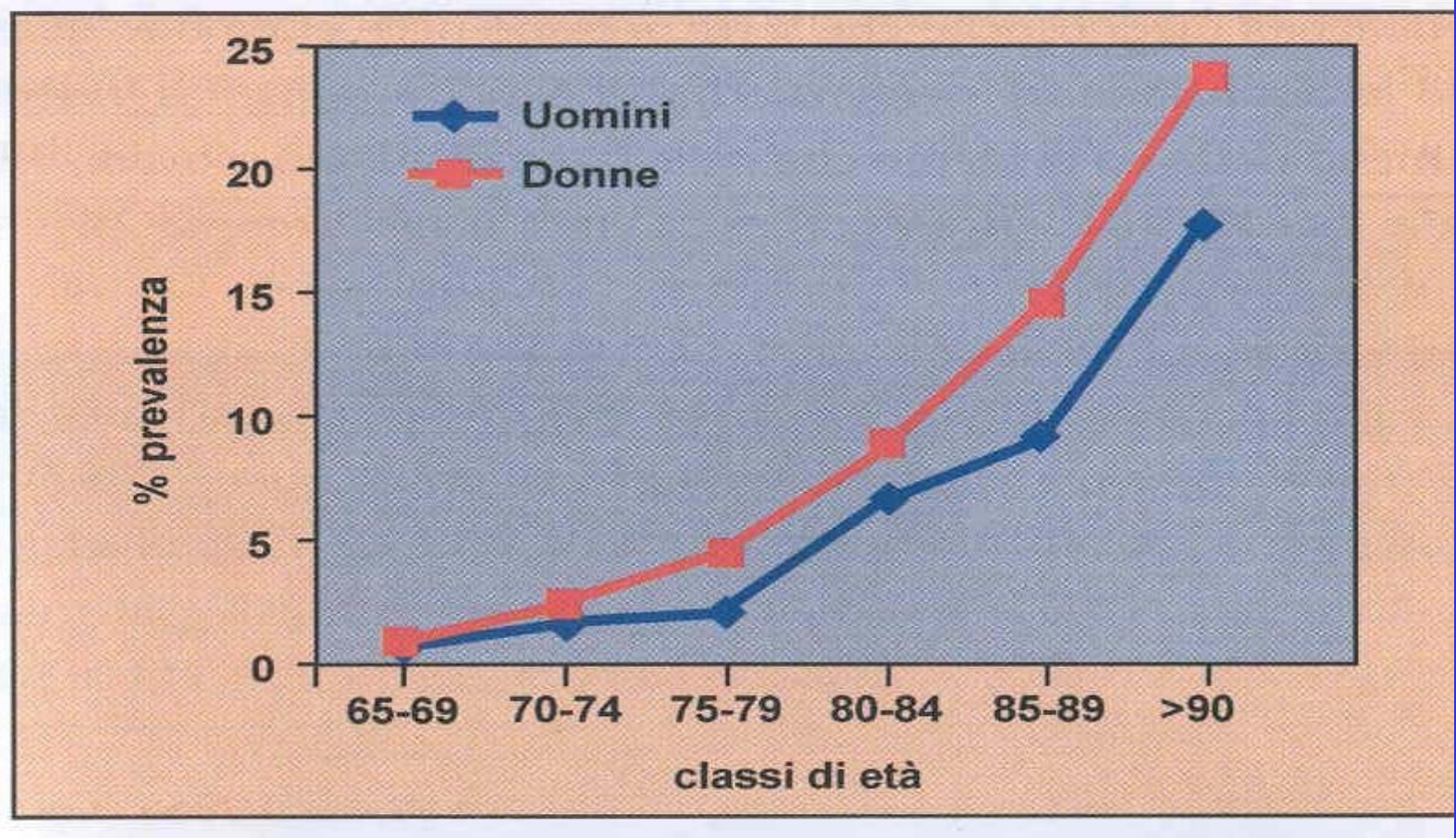


- DAT
- Miste (DAT + demenza Vascolare)
- Demenza vascolare
- Degenerazioni fronto-temporali non-DAT (incl. morbo di Pick 1%)
- Encefaliti (incl. morbo di Creutzfeldt-Jacob)
- Altre demenze (incl. tumori 1%)

McKeith et al, Neurology 1996; 47: 1113-24

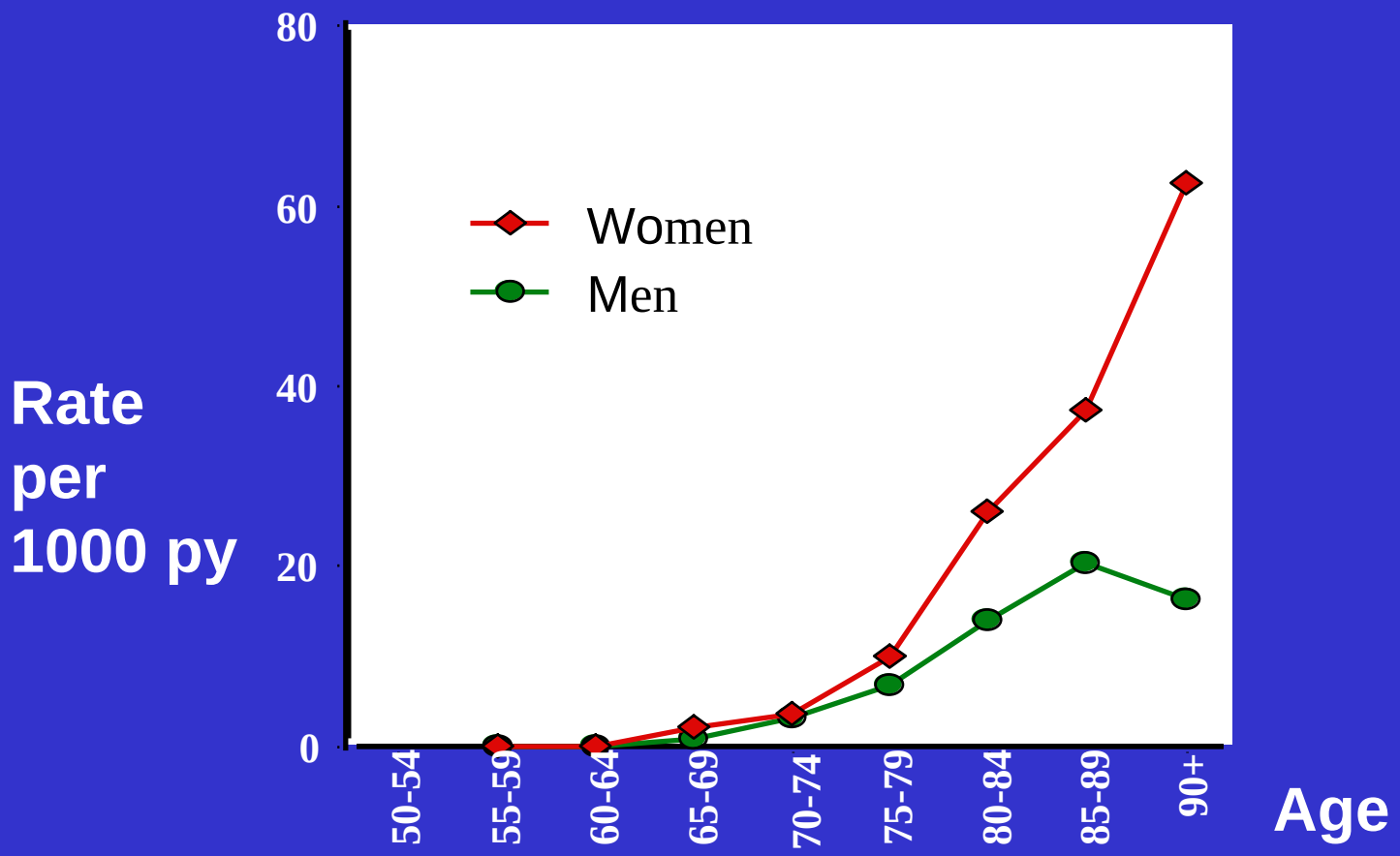
Malattia di Alzheimer

Prevalenza della demenza di Alzheimer in Europa

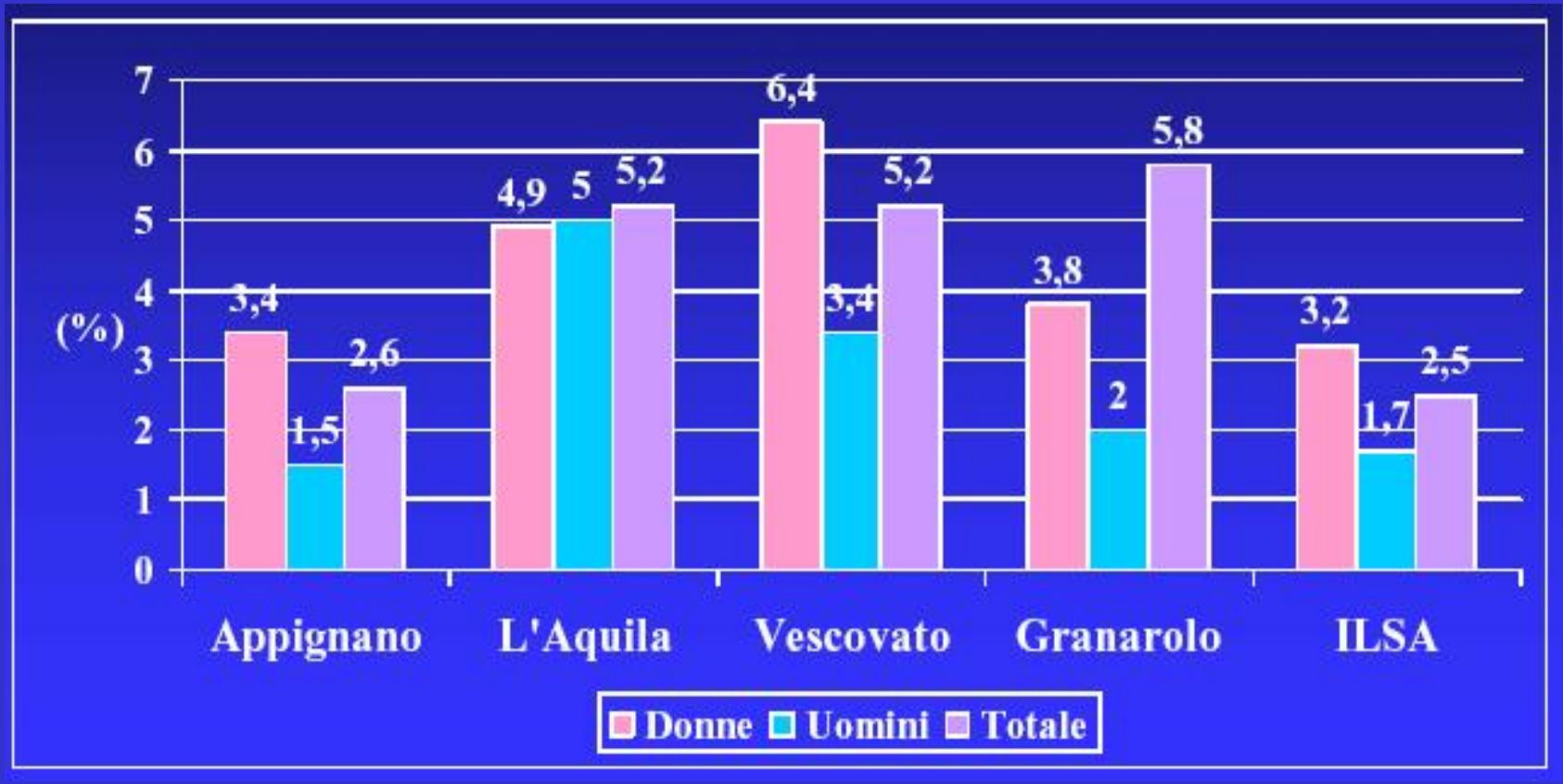


Lobo et al; Neurology 2000

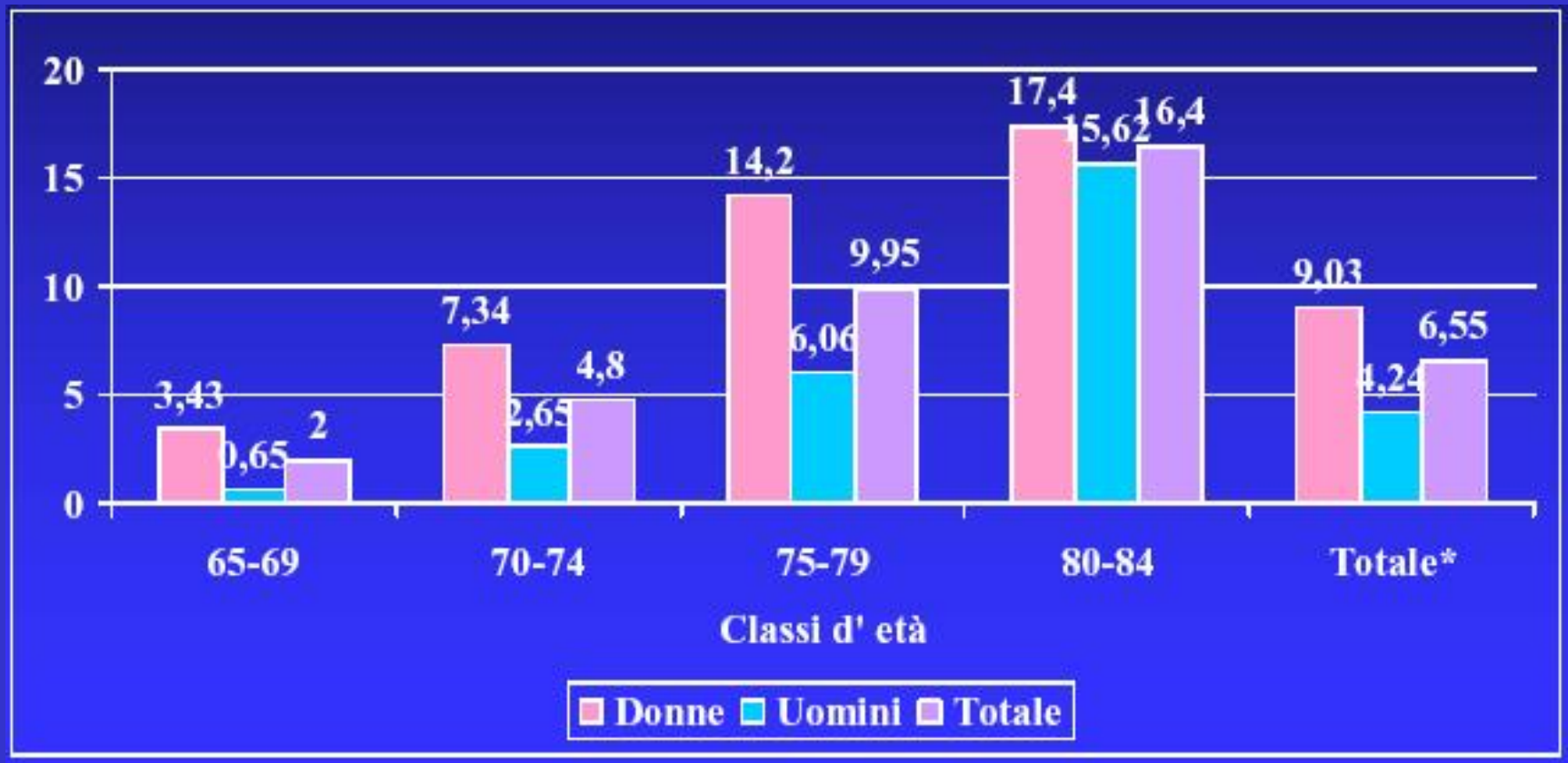
Incidence Rates for AD: Pooled data from Europe (Fratiglioni et al, Neurology 2000)



MALATTIA DI ALZHEIMER IN ITALIA
STUDI DI PREVALENZA



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



ItalianLongitudinalStudyon Aging (ILSA)

AD:genere ed età dei pazienti

	2006
Sesso	
Maschio	32.2
Femmina	67.8
Totale	100.0
Età	
Fino a 55 anni	1.3
Da 56 a 65 anni	7-6
Da 66 a 75 anni	24.3
Da 76 a 85 anni	51.1
86 anni e più	15.7
Totale	100.0
Età media	77.8

Indagine Censis 2006

Malattia di Alzheimer in Italia

- **Circa 520.000 malati**
- **Circa 80.000 nuovi casi all'anno**

Considerando l'attuale andamento demografico e il conseguente invecchiamento della popolazione si prevede che nel 2020 avremo:

213.000 nuovi casi di demenza di cui

113.000 attribuibili all'Alzheimer

Indagine CENSIS 2006

Prevalenza di *quale* popolazione di pazienti con demenza? Per quali outcome?

1) Per programmare i letti degli istituti assistenziali o le cure istituzionali, la popolazione colpita comprende i pazienti affetti da DA con grado di compromissione moderato o grave
2) Per programmare la copertura medica e l'assistenza del paziente ambulatoriale, dovrebbero essere inclusi i soggetti con DA chiaramente diagnosticabile, ma di grado più leggero
3) Per comprendere la frequenza demografica del processo patologico sottostante e il potenziale impatto sul sistema sanitario, dovrebbero essere inclusi i pazienti con alterazione cognitiva lieve, per i quali il declino funzionale necessario a soddisfare i criteri NINCDS-ADRDA risulta difficile da stabilire. Questo comprende individui in cui hanno iniziato a svilupparsi le modificazioni neuropatologiche tipiche della DA, ma il grado di alterazione è più sottile

Albert e Drachman, Neurology 2000; 55: 166-8

MALATTIA DI ALZHEIMER: PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

Età;

Sesso femminile;

Storia familiare di MA precoce; Alterazioni genetiche (cromosoma 1,14,21; cromosoma 19: APOE)

Basso livello di educazione; capacità intellettive (test verbali e di ideazione)

Trauma cranico;

Sindrome di Down.

Studio I.PR.E.A

MALATTIA DI ALZHEIMER: ALTRI FATTORI DI RISCHIO

Fumo di sigaretta

Esposizioni ambientali (Al, Cu; Squitti, 2005)

Estrogeni e FANS (?)

Ipertensione (Kivipelto, 2005)

Diabete mellito (insulinoresistenza)

- Un ruolo dei fattori vascolari è stato dimostrato anche nell'espressione della demenza semplicemente degenerativa, come la malattia di Alzheimer

Snowdon, JAMA 1996

- Queste osservazioni hanno enorme implicazioni di carattere sanitario in quanto è stato dimostrato che il fattore di rischio vascolare come l'ipertensione è responsabile di almeno il 50% dei casi di demenza a livello di popolazione

Forette, Lancet 1998

AD e VaD: fattori di rischio comuni

Reported Risk Factors for AD Compiled From Epidemiological Studies of Elderly Subjects

- Aging
- Atherosclerosis
- Stroke
- Diabetes mellitus
- Smoking
- Alcoholism
- High HDL cholesterol
- Cardiac disease
- Migraine
- High serum viscosity
- Depression
- Fat intake
- Thrombogenic factors
- ApoE4
- High serum homocysteine
- Hypertension
- Hypotension
- High fibrinogen levels
- Head injury/loss of consciousness
- Menopause
- Lower education
- Transient ischemic attacks
- Microvessel pathology

kivipelto, Acta Neurol Scand 2006

Brain infarction and the clinical expressio of Alzheimer disease. The Nun Study.

Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR.

JAMA. 1997 Mar 12;277(10):813-7.

These findings suggest that cerebrovascular disease may play an important role in determining the presence and severity of the clinical symptoms of AD.

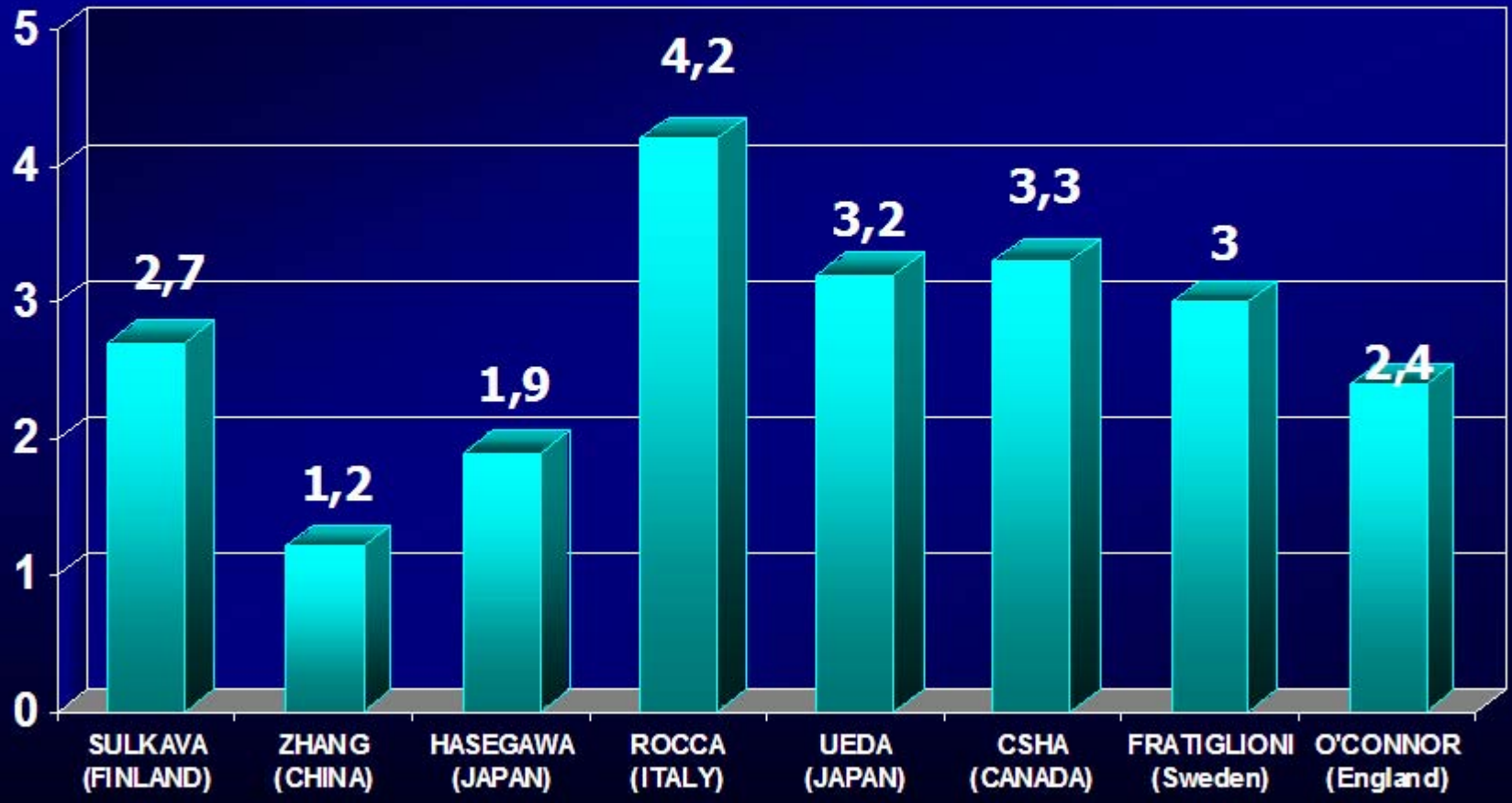
DEMENZA VASCOLARE

VaD DATI EPIDEMIOLOGICI

- La prevalenza media europea si aggira intorno al 1,6% nei soggetti di età > 65 anni, aumentando significativamente con l'età.
- In Italia l'incidenza media presenta valori annui intorno 3.30/1000 persone, rispecchiando un maggior tasso negli uomini rispetto alle donne
- In Europa e in Giappone alcuni studi epidemiologici mostrano negli ultraottantenni frequenze di malattia prossime all' AD

Prevalenza della VaD (> 65 anni)

Differenze regionali

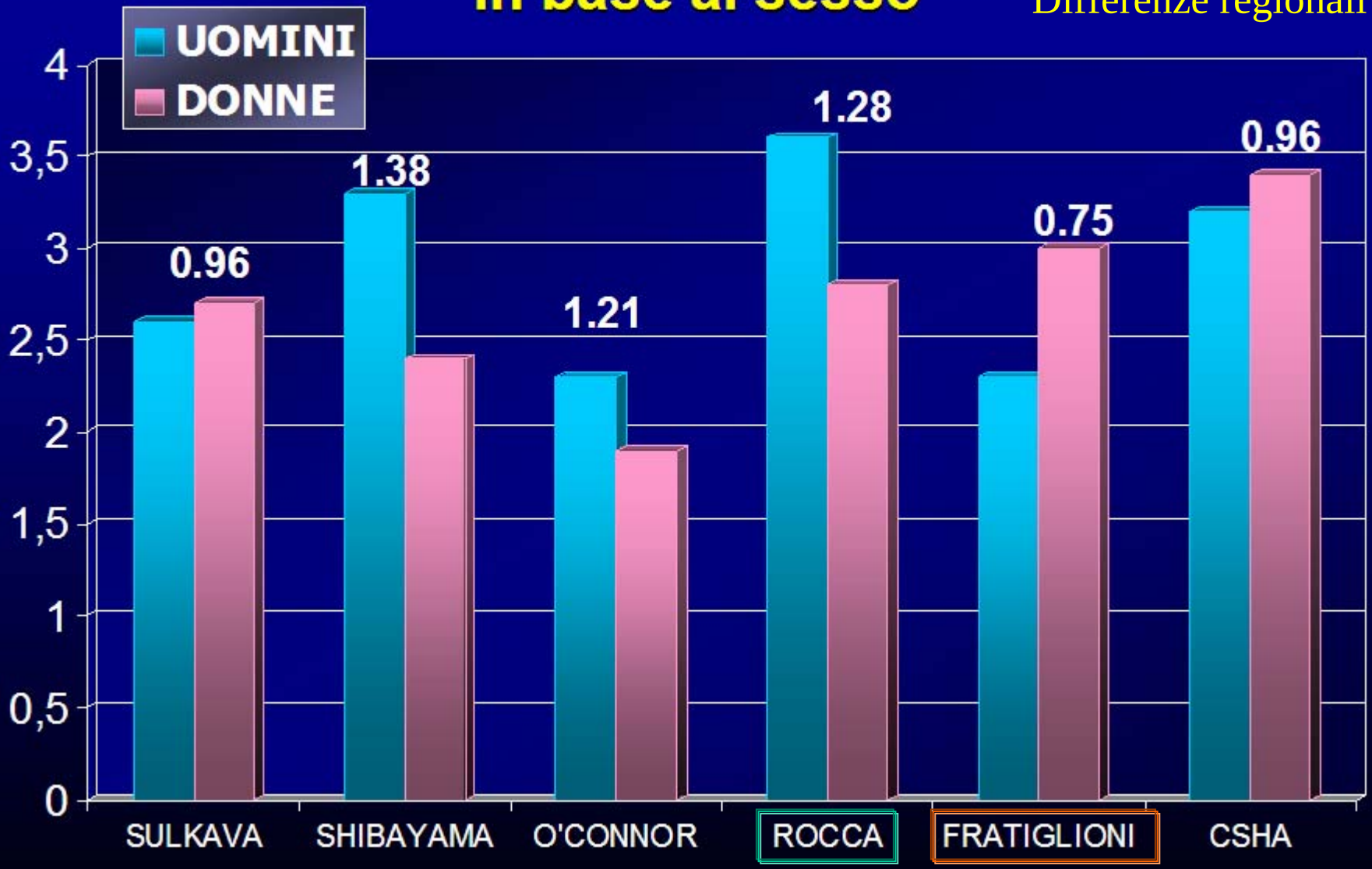


Neuroepidemiology 1995

Prevalenza della VaD

in base al sesso

Differenze regionali



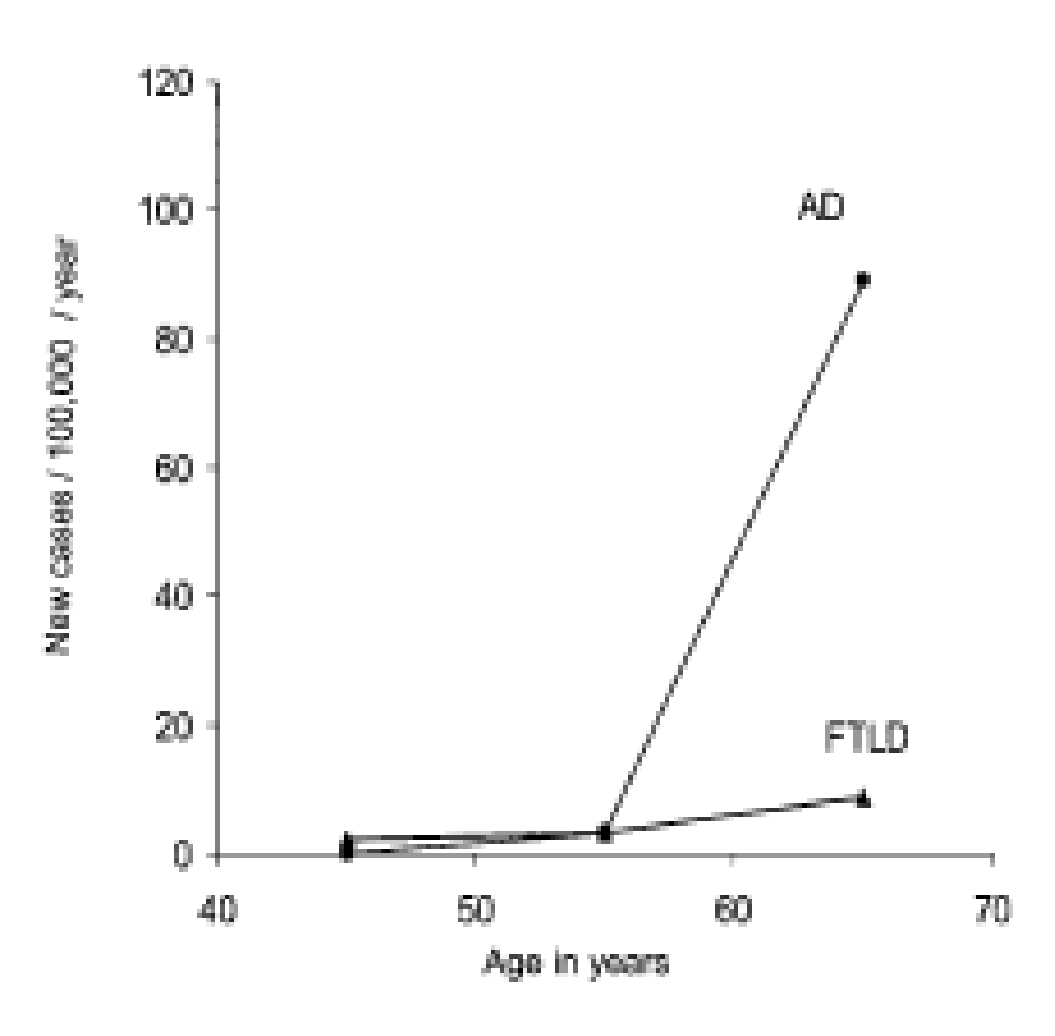
Neuroepidemiology 1995

DEMENZE FRONTOTEMPORALI

EPIDEMIOLOGIA DELLE FTD

- **Rappresentano il 10-15% delle demenze neurodegenerative**
- **Età di esordio precoce (35-70 anni)**
- **Riconoscono una eziologia famigliare nel 20-40% dei casi**
- **Prevalenza equivalente in entrambi i sessi**
- **Probabile associazione con una varietà di mutazioni coinvolgenti il gene TAU sul cromosoma 17**

Age-specific incidence rates of AD and FTLD in Rochester, MN, 1990 through 1994 (new cases per 100,000 person–years)



Knopman DS, Neurology 2004

Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study

Table 1 *Age-specific prevalence estimates of FTD in Zuid-Holland on January 1, 1998 (per 100 000 inhabitants)*

Age group (years)	No. patients	Population	Prevalence (95% CI)
30–39	1	556 346	0.2 (0.03–1.0)
40–49	6	488 269	1.2 (0.6–2.7)
50–59	14	391 154	3.6 (2.1–6.0)
60–69	26	276 581	9.4 (6.4–13.8)
70–79	8	212 754	3.8 (1.9–7.4)
Total population	55	2 043 949	2.7 (2.1–3.5)

Brain (2003), 126, 2016-2022

MALATTIA DI PARKINSON
&
DEMENZA

Dementia associated with Parkinson's disease

- Circa il 40% dei pazienti con PD è affetto da demenza
- In recenti studi si stima che la prevalenza aumenti in pazienti in cui la malattia di base si sia manifestata prima dei 70 anni (prevalenza del 62% dopo 5 anni di follow-up)
- Gli studi di incidenza mostrano stime consistentemente più alte in pazienti parkinsoniani, rispetto ad individui non affetti dalla patologia
- In un recente studio prospettico, l'incidenza di demenza è stimata come 69/1000 persone all'anno (rischio di demenza pari al 65 % negli ottantacinquenni)

Murat Emre; *THE LANCET Neurology* Vol 2 April 2003

FATTORI DI RISCHIO DI SVILUPPO DI DEMENZA NELLA PD

- Età avanzata
- Esordio della sintomatologia motoria in età avanzata
- Precoci eventi confusionali o psicotici correlati alla terapia dopaminergica
- Coinvolgimento assiale e del linguaggio
- Disturbi motori severi, specialmente bradicinesia
- Bassi punteggi ai test cognitivi (specialmente alla fluenza verbale e ai test esecutivi)
- Fumo
- Depressione

M. Emre; THE LANCET Neurology Vol 2 April 2003

Risk of Dementia in PD patients

43 out of 130 PD patients developed dementia during a 4.2 years follow-up period .The incidence of dementia was 95.3 per 1000 person years while it was 25.5 per 1000 person years among control subjects.
Patients with PD had a 5.9-fold higher risk for developing dementia than controls without PD after adjustement for age, gender, and education

Baseline Characteristics	Dementia N=43 (33%)	No Dementia N=87 (67%)
Mean Age	73,7 (5,7)	67,7 (8,3)
Duration of Disease, >7y	65%	45%
MMSE Score <29	77%	41%
UPDRS motor score >20	28%	61%
H-Y stage <2.5	21%	54%
L-Dopa dose <450 mg	42%	63%

Aarsland et al., Neurology 2001

LEWY BODIES DEMENTIA

EPIDEMIOLOGIA

- **Raggruppa il 10-22% di tutti i casi di demenza, con stime di prevalenza prossime allo 0.7 % in individui ultrasessantacinquenni**
- **Stime epidemiologiche negli ultra-ottantenni, suggeriscono che la prevalenza di LBD superi in questa fascia di età quella della della demenza vascolare**
- **Alla pari dell'AD la prevalenza della LBD aumenta con l'età ; l'età media di esordio si aggira intorno ai 75 anni**
- **Contrariamente all'AD la prevalenza è maggiore nel sesso maschile**
- **Recenti studi suggeriscono un possibile ruolo famigliare in alcuni casi di LBD (triplicazione del gene codificante per la proteina alfa-synucleina)**

Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older

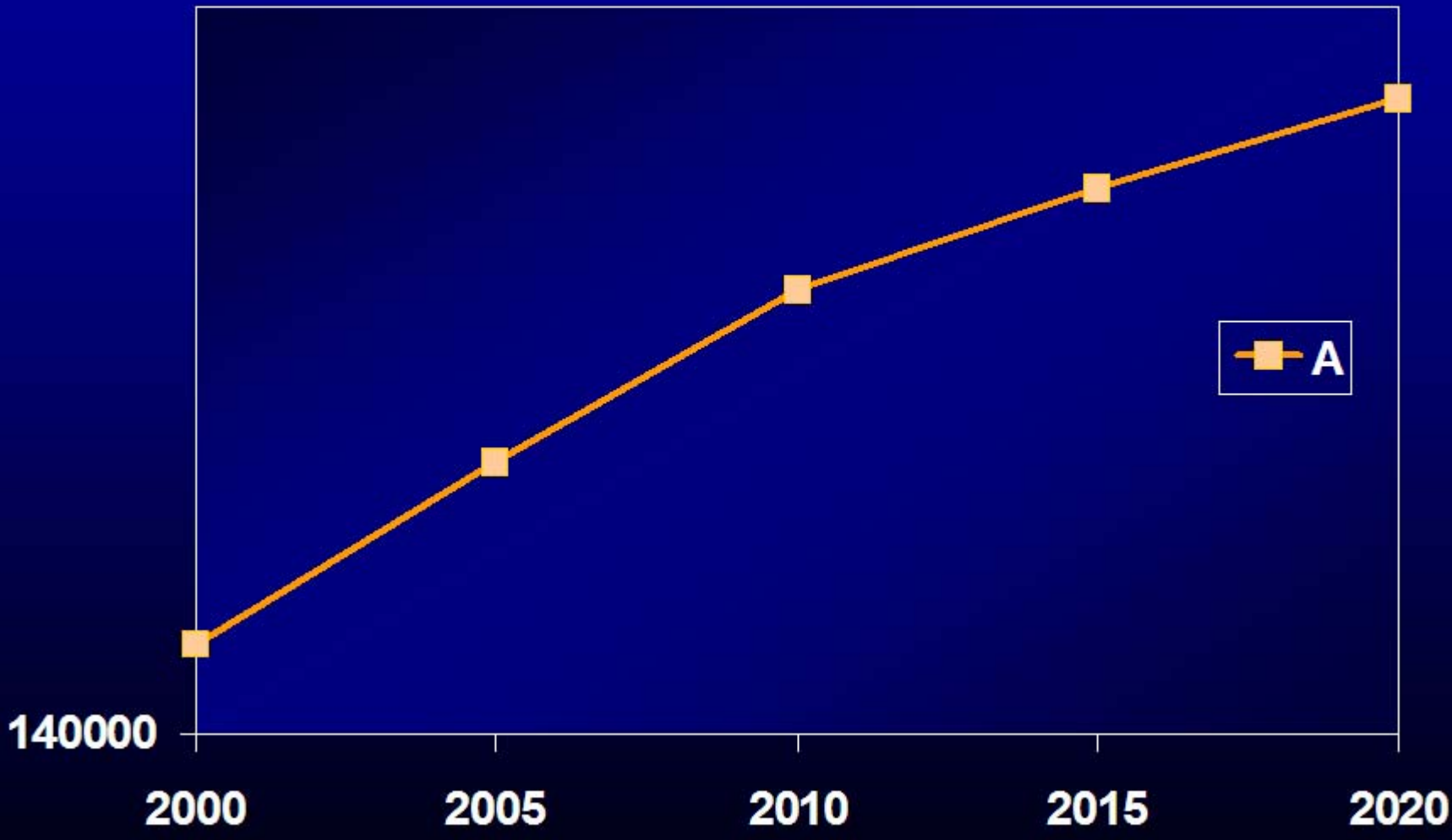
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:720–724

	Dementia with Lewy bodies
n (%)	30 (21.9)
Age (years) (mean (SD))	83.3 (4.6)
(range)	(75 to 95)
75 to 79	6 (20)
80 to 84	15 (50)
85 to 89	6 (20)
90+	3 (10)
Sex	
Male	4 (13)
Female	26 (87)
Place of residence	
Community	19 (63)
Institution	11 (37)
Length of education (years)	
Mean (SD)	7.0 (3.9)
(range)	(4 to 16)
Unknown	18 (60)
Stage of dementia	
Mild	9 (30)
Moderate	18 (60)
Severe	3 (10)

	Dementia with Lewy bodies
Duration of dementia (years)	4.0 (3.5)
Mean (SD)	(0 to 18)
(range)	1 (3)
Less than 1 year	10 (33)
1 to 2 years	15 (50)
3 to 6 years	4 (14)
7+ years	
MMSE score	14.1 (6.5)
Mean (SD)	(0 to 26)
(range)	2 (7)
30 to 24	8 (27)
23 to 18	13 (43)
17 to 12	7 (23)
11 to 0	
Barthel index score	60.9 (28.2)
Mean (SD)	(0 to 100)
(range)	2
Missing*	
IADL score	3.3 (2.8)
Mean (SD)	(0 to 8)
(range)	15
Missing*	

L’epidemiologia delle demenze: è possibile modificare la curva di crescita attualmente stimata?

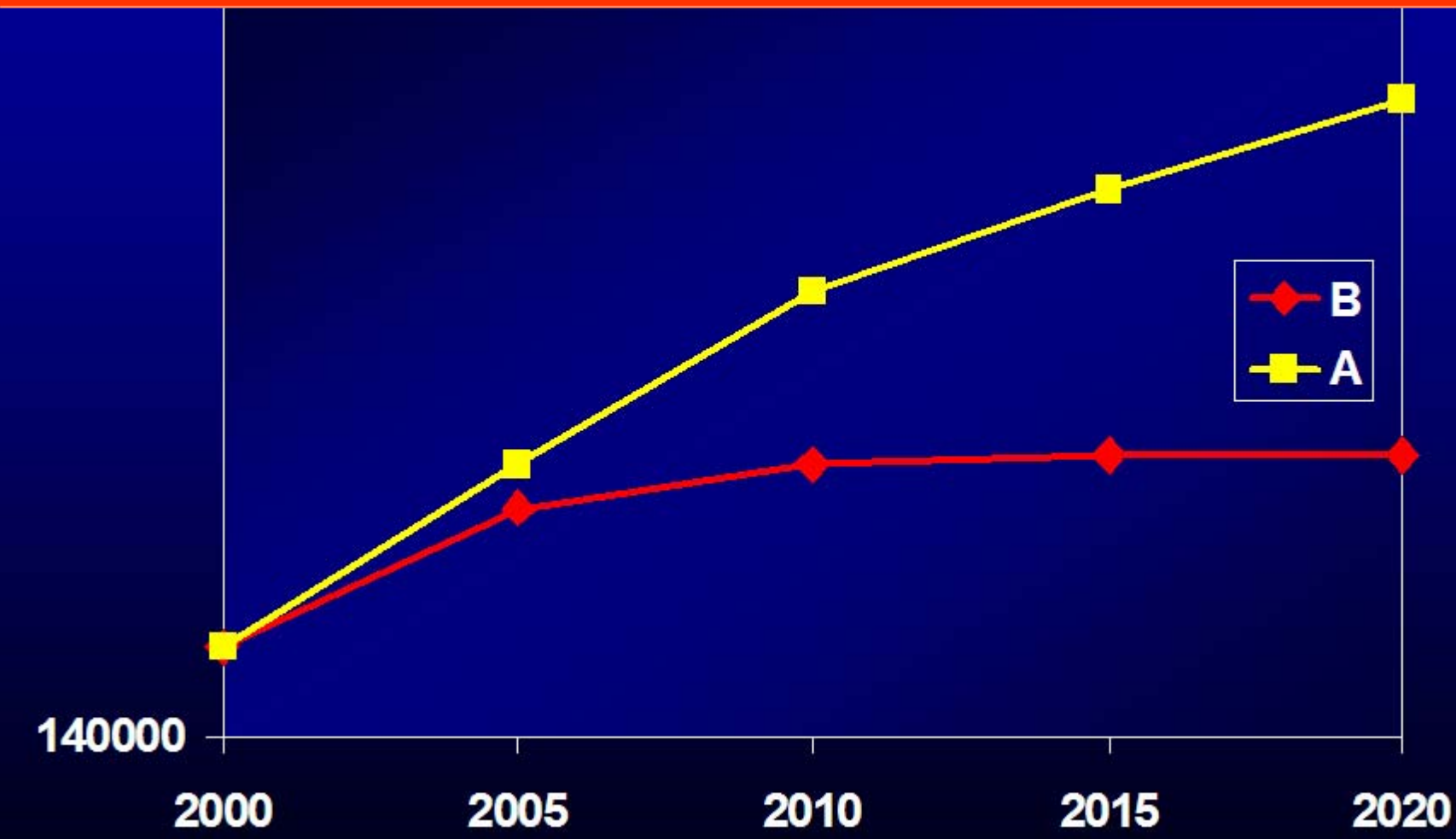
Nuovi casi di demenza in Italia
Proiezioni al 2020



A: Nessuna variazione del tasso di incidenza

Di Carlo JAGS 2002

Nuovi casi di demenza in Italia
Proiezioni al 2020



A: Nessuna variazione del tasso di incidenza
B: Tasso di incidenza ridotto dell'1% all'anno

Di Carlo JAGS 2002

E’ possibile una profilassi per ridurre l’incidenza della demenza?

I fattori di rischio modificabili

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

N ENGL J MED 357;5 WWW.NEJM.ORG AUGUST 2, 2007

Changing the Trajectory of Cognitive Decline?

Marilyn S. Albert, Ph.D.

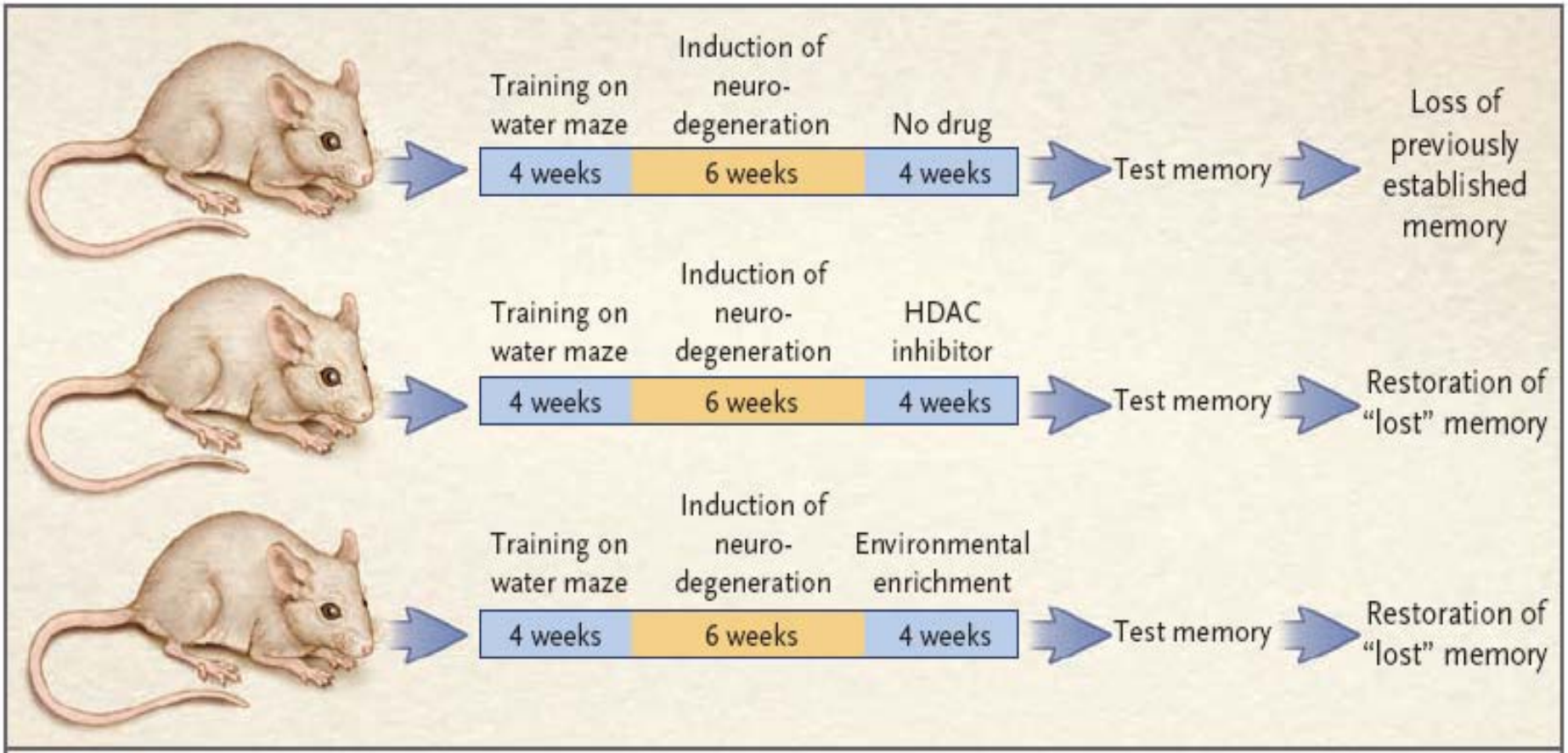


Figure 1. Mouse Model of Neurodegeneration and Memory.

Mice left in the home cage (without environmental enrichment) had impaired memory, whereas those exposed to environmental enrichment had improved memory. (Adapted from Fischer et al.,[1] with the permission of Macmillan Publishers.)

Fattori protettivi per VaD incidente

	OR	IC 95%
Dieta con molluschi	0,46	0,22-0,88
Regolare esercizio fisico		
Donne	0,71	0,3-1,3
Uomini	1,24	0,5-2,9

(CSHA Stroke 2000)

Statine e funzione cognitiva

Hajjar I	J Gerontol A Biol Sci (2002)
Green R	Neurobiol Aging (2002)
Jiik H	Lancet (2000)
Rockwood K	Arch Neurol (2002)
Rodriguez E	JAGS (2002)
Wolozin B	Arch Neurol (2000)
Yaffe K	Arch Neurol (2002)

Stima dell'OR combinato (IC 95%)

0,43 (0,31-0,62)

Etminan Pharmacotherapy 2003

Trattamento antipertensivo e demenza

Syst-Eur Study: 1485/1417 caso-controllo, follow-up medio 3,9 aa.

Incidenza/ 1000/ anno

	Controllo	*Tr. attivo*	*Tutti i partecipanti*
Tutte le cause	7,4	3,3	5,2
Mista o VaD	2,1	1,1	1,6

Riduzione del 55% (IC 95%: 24-73%)

Trattando 1000 paz. ipertesi per 5 anni
si prevengono 20 nuovi casi (IC 95%, 7-33)

Forette Arch Intern Med 2002

Curare alcuni fattori di rischio riconosciuti (ipertensione, ipercolesterolemia) e curarsi (esercizio fisico) può comportare un considerevole beneficio sulla incidenza per l'insorgenza di demenza.

“QUANDO CURI UNA PERSONA PUOI VINCERE O PUOI PERDERE, MA QUANDO TI PRENDI CURA DI TE STESSO E DI QUALCUN ALTRO PUOI SOLO VINCERE”

(Patch Adams)