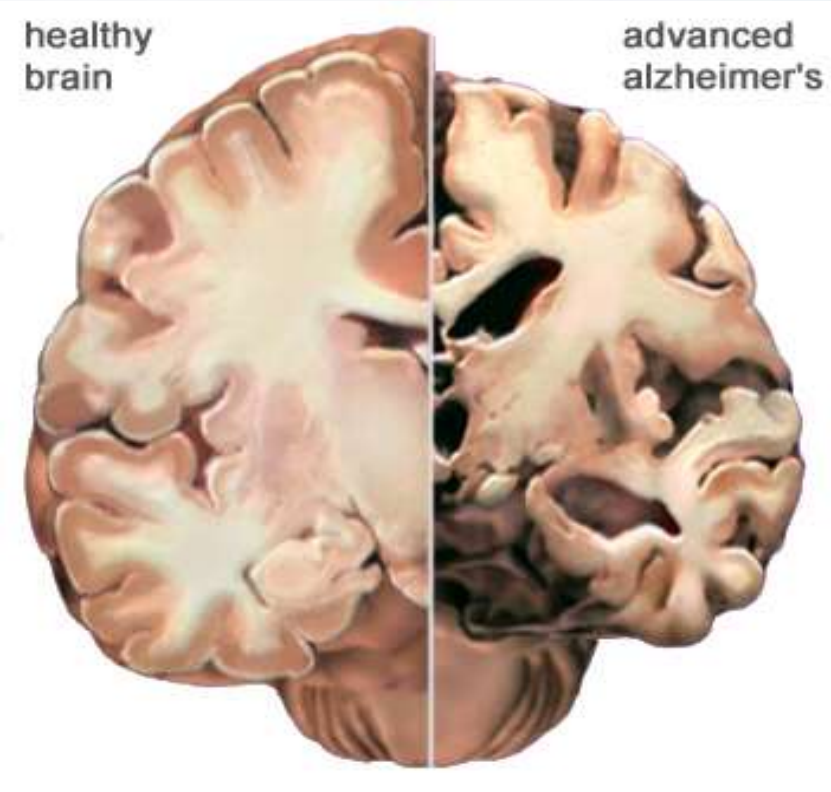
X CORSO DI PERFEZIONAMENTO PSICOGERONTOLOGIA E PSICOGERIATRIA - 9 marzo 2018

Fattori di rischio e protettivi nella demenza

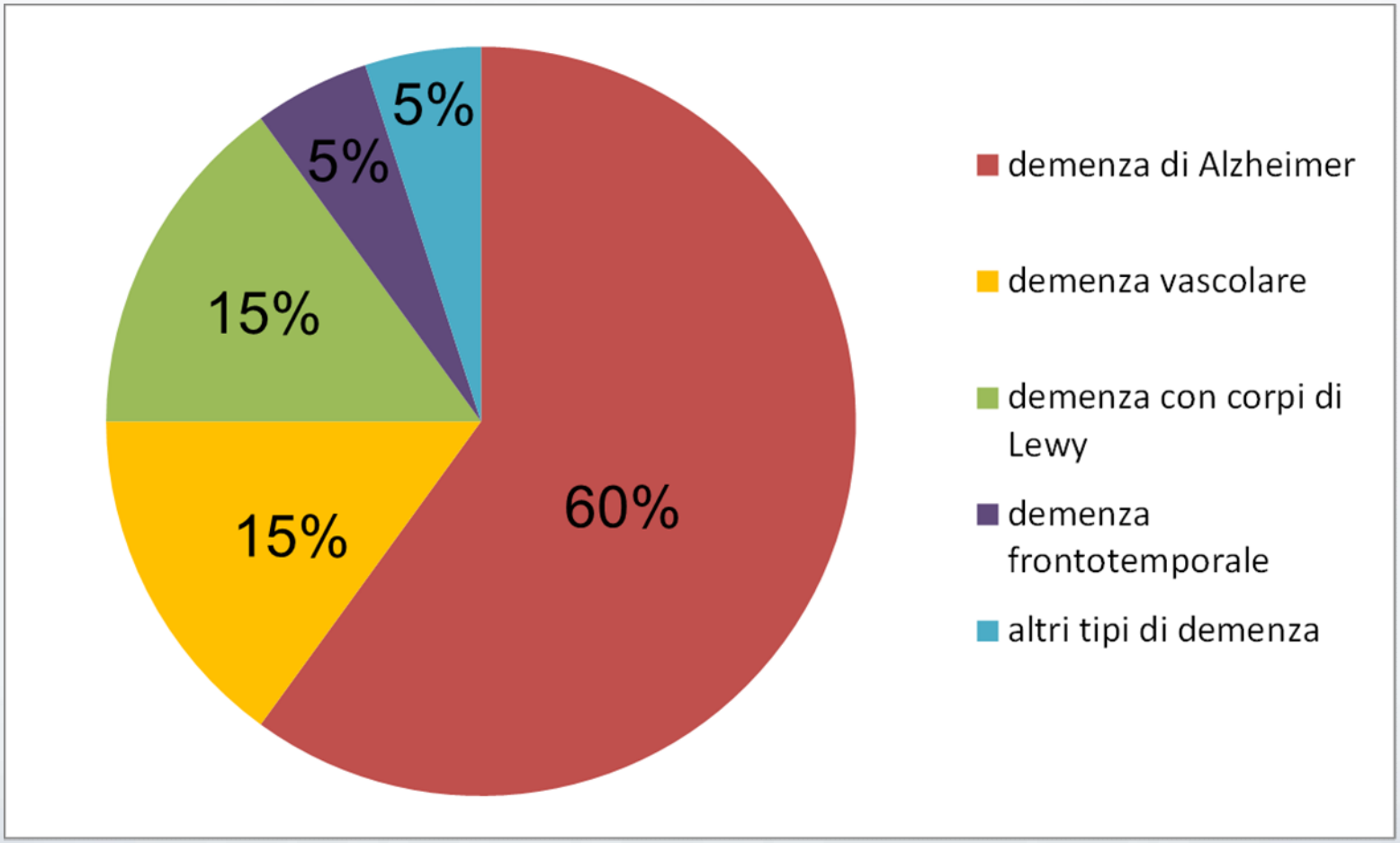
Samantha Galluzzi
Unità di Neuroimmagine e Epidemiologia Alzheimer

IRCCS
CENTRO SAN GIOVANNI DI DIO FATEBENEFRATELLI – BRESCIA
Centro Nazionale per lo Studio e la Cura
della Malattia di Alzheimer e Malattie Mentali

La malattia di Alzheimer



- Malattia neurodegenerativa (progressiva perdita di neuroni)
- Perdita della memoria e delle altre funzioni cognitive (orientamento, capacità di risolvere i problemi, linguaggio)
- Impatto sulle attività di tutti i giorni
- <u>È la causa di demenza più comune nel mondo</u>


5%
5%
15%
15%
60%
demenza di Alzheimer
demenza vascolare
demenza con corpi di Lewy
demenza frontotemporale
altri tipi di demenza

La malattia di Alzheimer

Decorso 10-15 anni

Fase iniziale

- Iniziale perdita di memoria
- Altre difficoltà cognitive (disorientamento temporale, anomie)
- Difficoltà nella vita di tutti i giorni

Fase intermedia

- Peggioramento delle difficoltà già presenti (riconoscimento luoghi, persone, compiere gesti complessi, leggere, scrivere)
- Progressiva perdita di autonomia

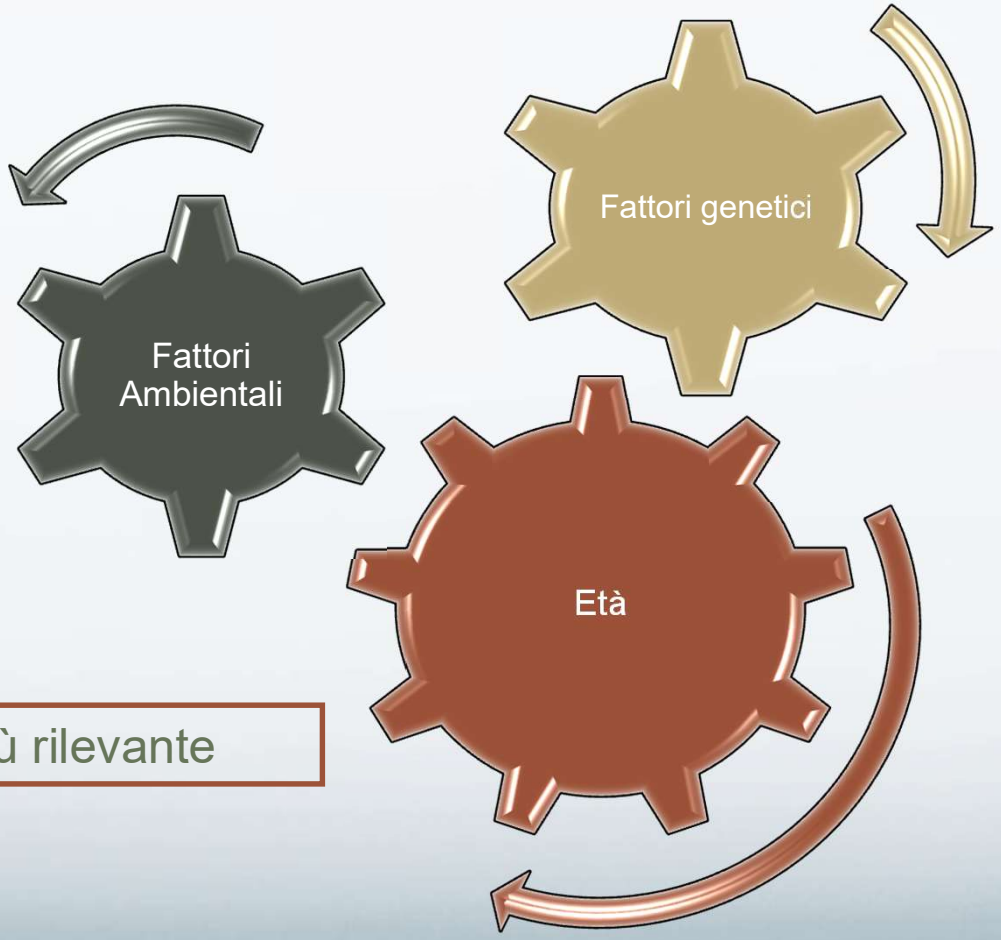
Fase severa

- Perdita completa dell'autosufficienza, anche nelle attività di base
- Allettamento

La malattia di Alzheimer

Fattori che danno una predisposizione allo sviluppo della malattia

- Stile di vita

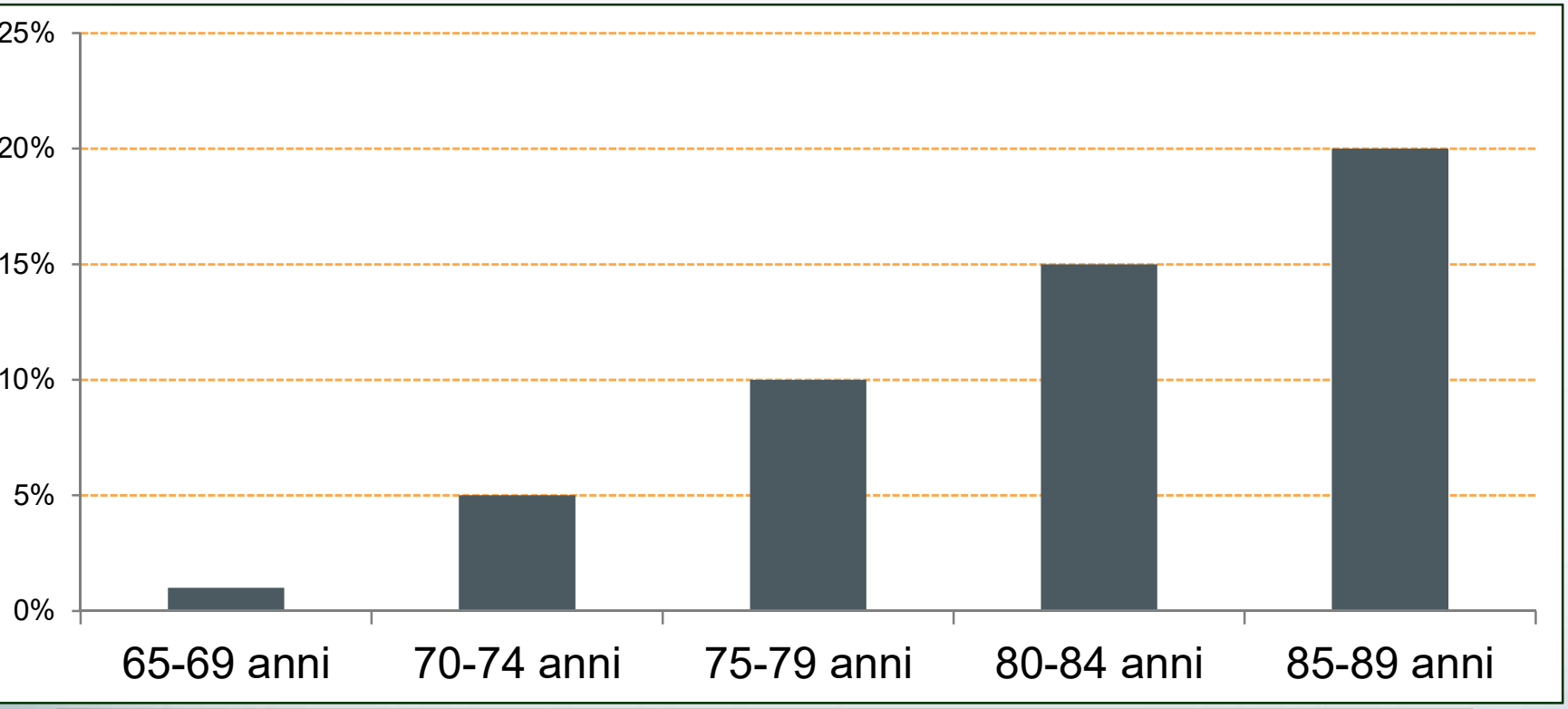


Alcuni fattori genetici aumentano la probabilità di sviluppare la malattia

Fattore di rischio più rilevante

La malattia di Alzheimer

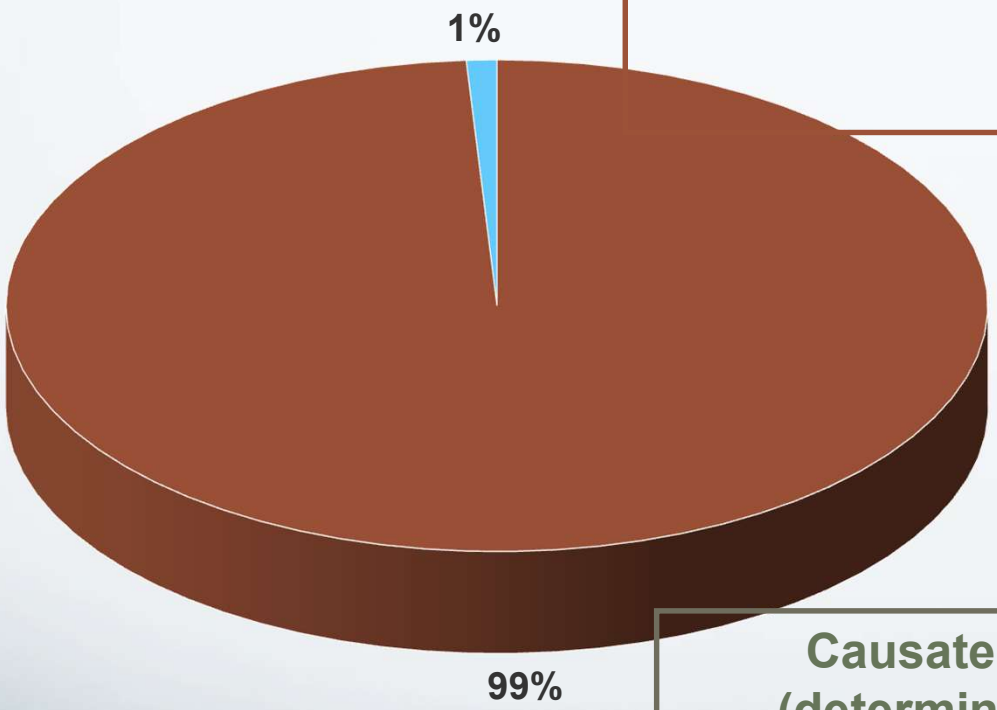
Diffusione della Malattia di Alzheimer negli ultrasessantacinquenni: rischio raddoppia ogni 5 anni



Malattia legata all'età, non all'invecchiamento

La malattia di Alzheimer

Fattori genetici predisponenti (APOE)
+
Fattori Ambientali
+
Età



Sporadiche

Familiari

Causate da un gene mutato (deterministico), chi lo eredita svilupperà il disturbo (esordio precoce intorno ai 40 anni)

La malattia di Alzheimer

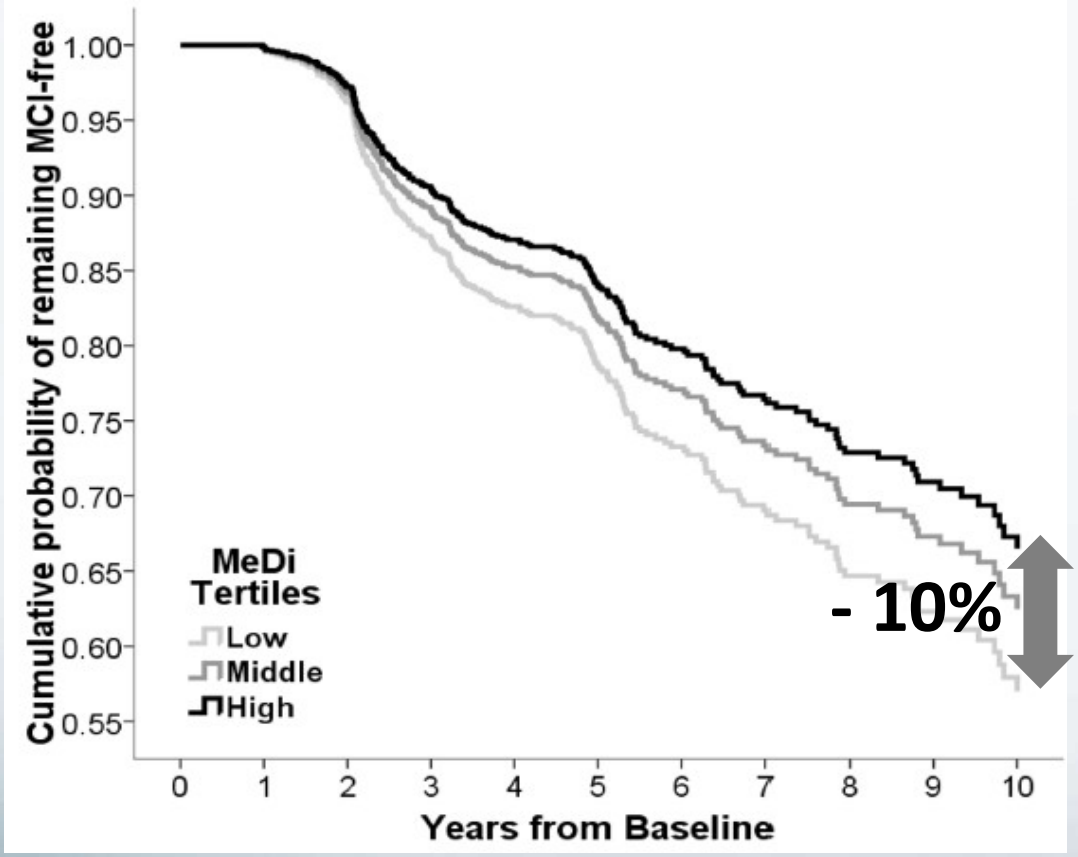
Stile di Vita:

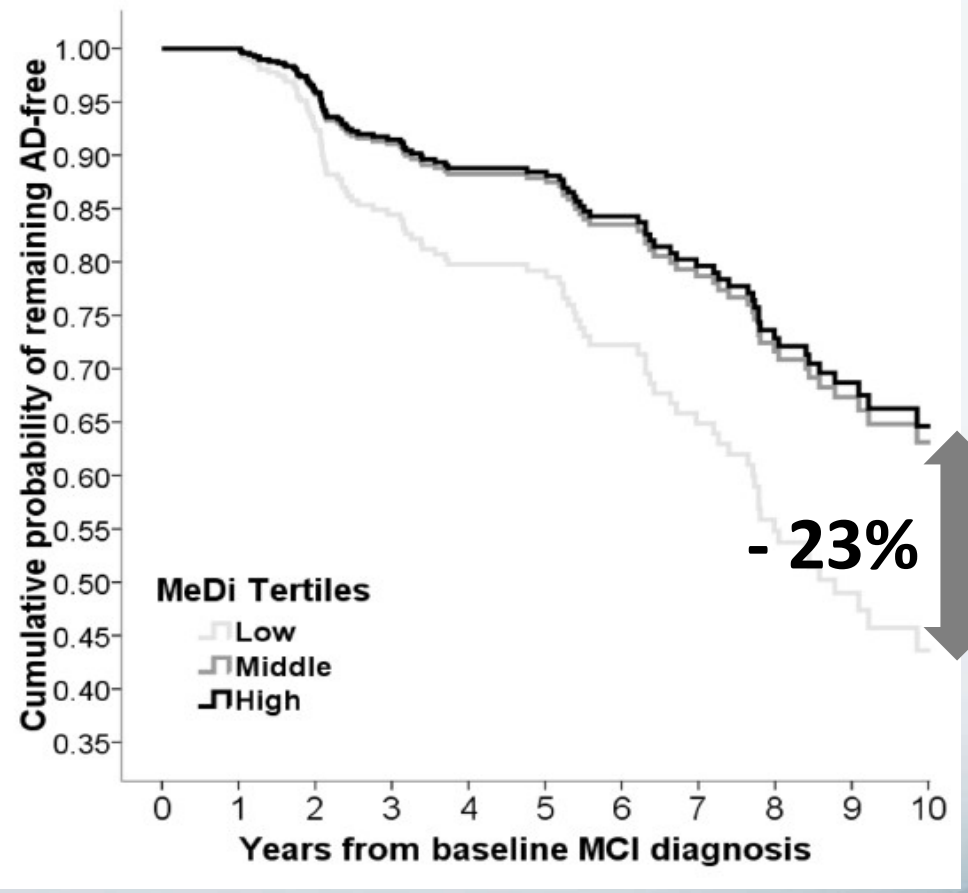
- Attività fisica
- Dieta mediterranea
- Stimolazione cognitiva
- Stress e benessere psicologico

- **Controllo fattori di rischio vascolari**

DIETA MEDITERRANEA

1393 anziani divisi in base ad aderenza alla dieta mediterranea
MeDi (gr/gg)= (frutta, verdura, legumi, cereali e pesce)-(carne, latticini, grassi saturi)



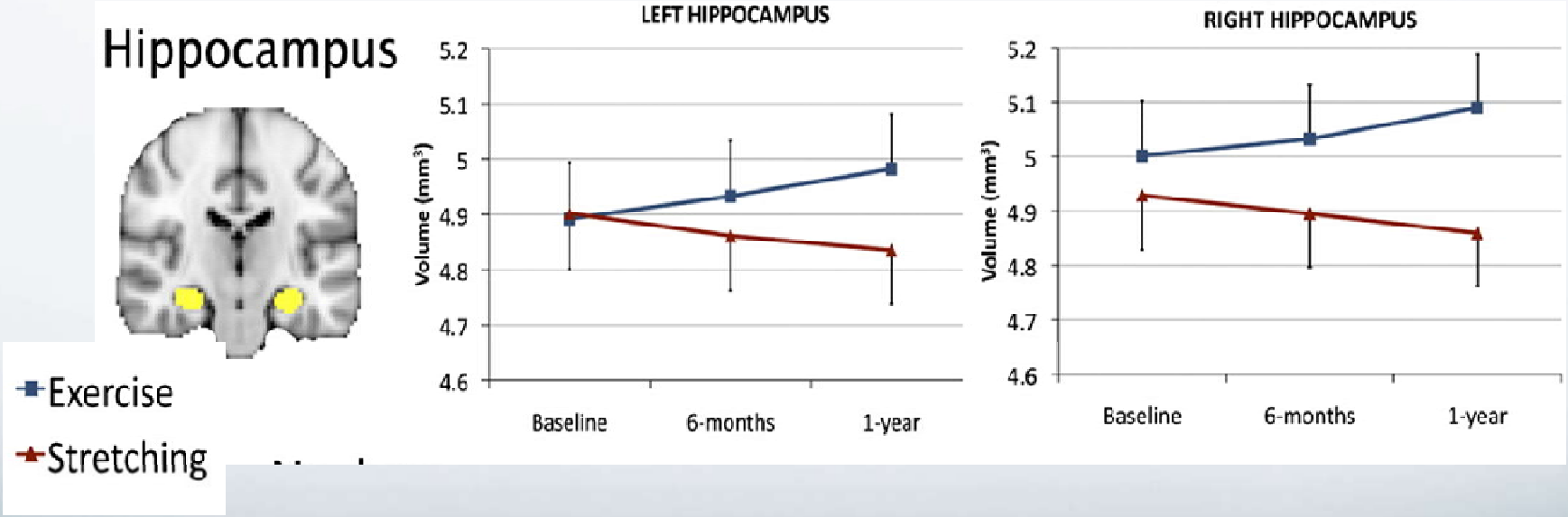


Elevata Aderenza a MeDI→ migliori performance cognitive e maggiore volume cerebrale

Scarmeas N et al., Arch Neurol 2009; Titova OE et al., Exp Ger 2013

ESERCIZIO FISICO

- 120 anziani randomizzati a esercizio fisico aerobico o rilassamento muscolare
- aumento del 2% volume ippocampo nel gruppo che svolge esercizi aerobici
- miglioramento memoria spaziale



Erickson K I et al. PNAS 2011

A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial

Tiia Ngandu, Jenni Lehtisalo, Alina Solomon, Esko Levälahti, Satu Ahtiluoto, Riitta Antikainen, Lars Bäckman, Tuomo Hänninen, Antti Jula, Tiina Laatikainen, Jaana Lindström, Francesca Mangialasche, Teemu Paajanen, Satu Pajala, Markku Peltonen, Rainer Rauramaa, Anna Stigsdotter-Neely, Timo Strandberg, Jaakko Tuomilehto, Hilkka Soininen, Miia Kivipelto

Lancet 2015; 385: 2255–63

- Primo studio preventivo randomizzato controllato ad intervento multidominio

The FINGER study

- Popolazione anziana a rischio (60-77 anni)
- Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia Risk Score ≥6 (range 0-15)

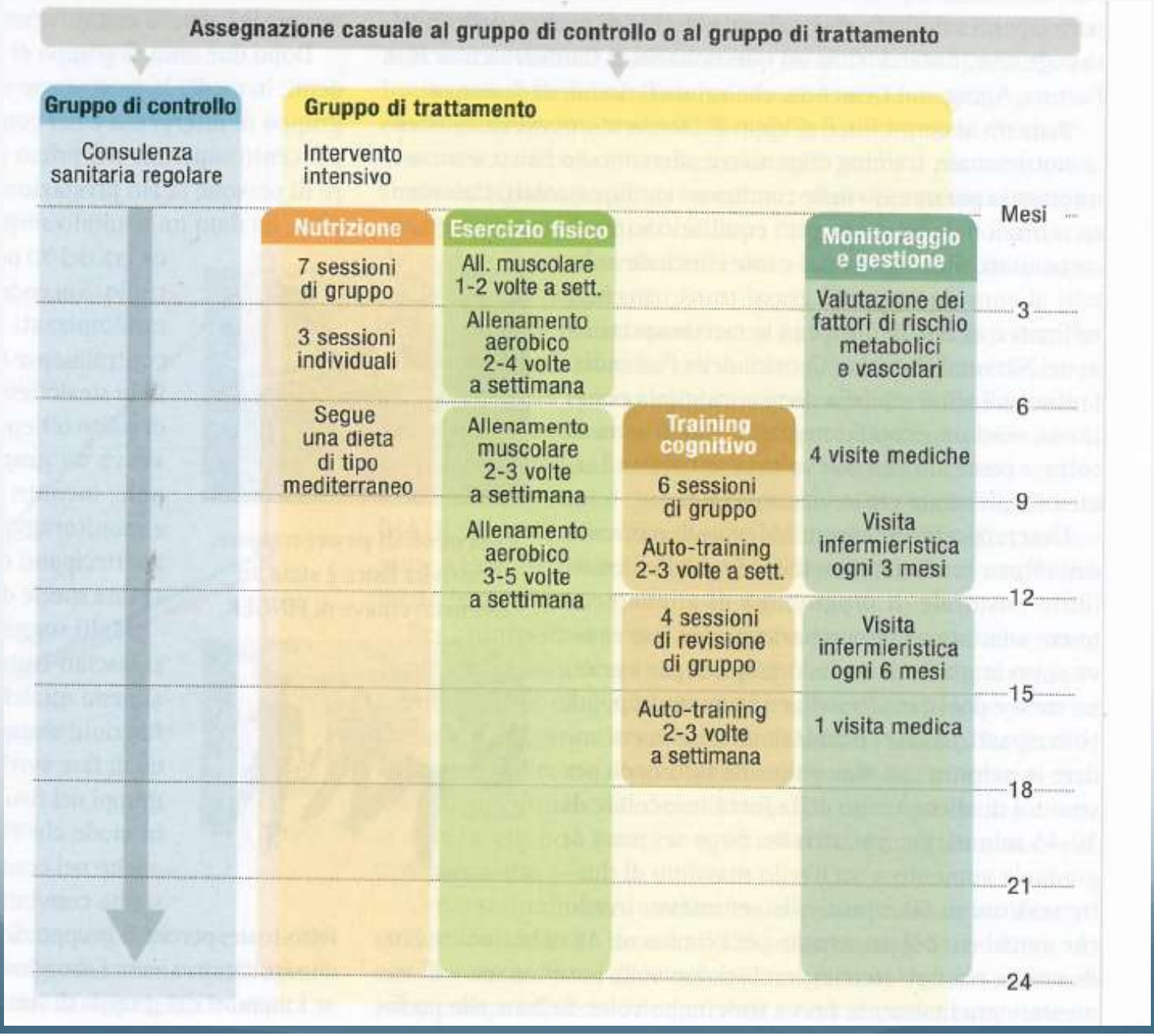
✓ Età
✓ Sesso
✓ Scolarità
✓ Pressione sistolica
✓ Indice di massa corporea
✓ Colesterolo
✓ Attività fisica

The FINGER study

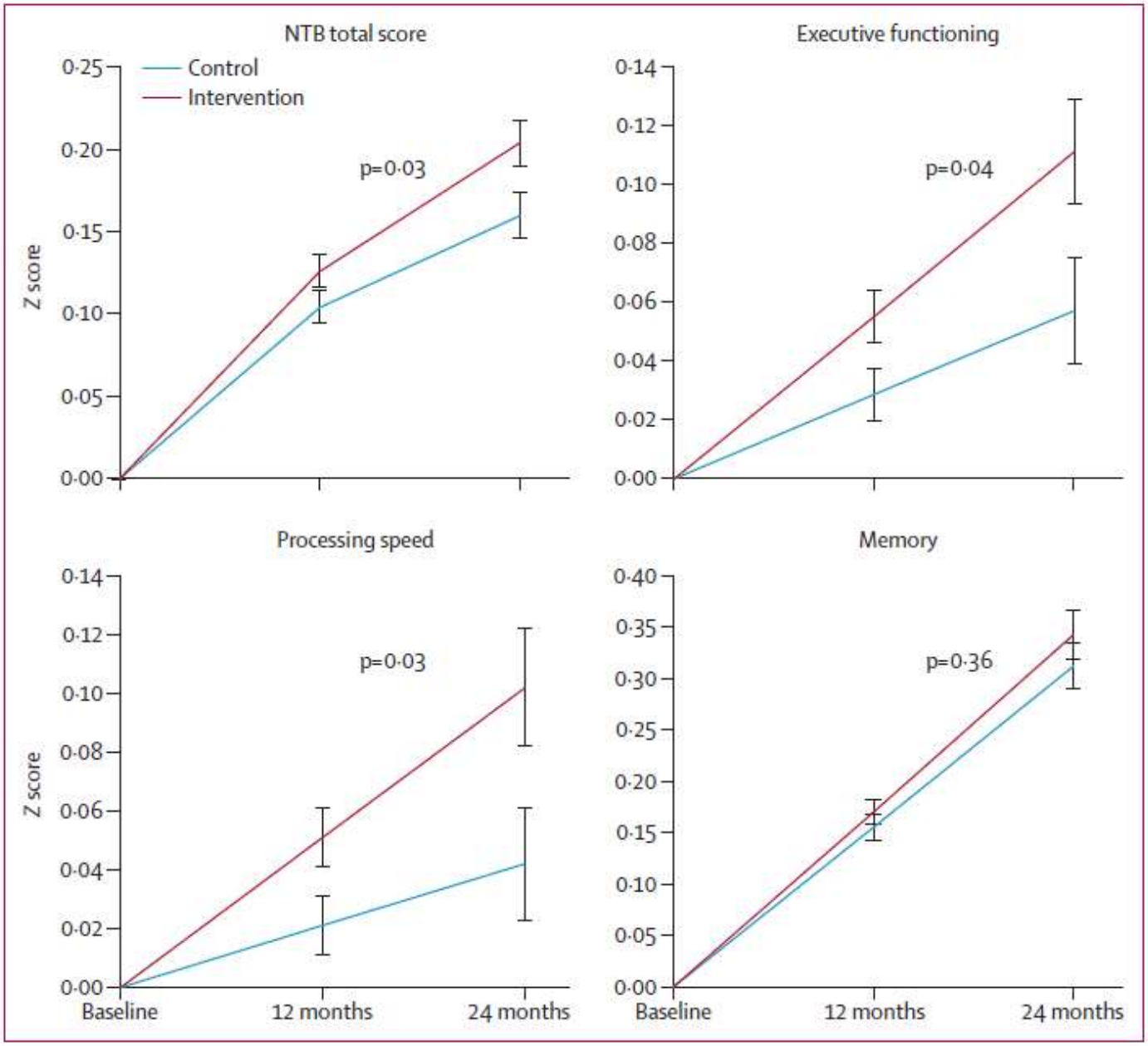
	Participants with information available	Intervention group (n=591)	Control group (n=599)
Demographic characteristics			
Age at the baseline visit, years	1190	69·5 (4·6)	69·2 (4·7)
Number of women	1190	267/591 (45%)	284/599 (47%)
Education, years	1179	10·0 (3·4)	10·0 (3·4)
Married or cohabiting	1189	436/590 (74%)	454/599 (76%)

- Punteggio ai test cognitivi nella media per età

The FINGER study



The FINGER study



The FINGER study

- Rischio di declino cognitivo

	Odds ratio (95% CI)		p value
	Intervention (n=554)	Control (n=565)	
Overall cognitive decline			
NTB total score	1 (reference)	1·31 (1·01–1·71)	0·04
Cognitive decline per domain			
NTB memory score	1 (reference)	1·23 (0·95–1·60)	0·12
NTB executive functioning score	1 (reference)	1·29 (1·02–1·64)	0·04
NTB processing speed score	1 (reference)	1·35 (1·06–1·71)	0·01

Il Progetto E.Mu.N.I.

- Efficacy of Multiple Non-pharmacological Intervention on memory in the elderly
- Finanziato dal Ministero della Salute (Giovani Ricercatori - PI Enrica Cavedo)
- Primo studio in Italia di prevenzione della malattia di Alzheimer
  - non-farmacologico
  - multidominio
- 120 anziani
- IRCCS San Giovanni di Dio Brescia e San Raffaele Milano

Visita 1

Visita 2

TRATTAMENTO 1
stimolazione cognitiva di gruppo
2 v/settimana per 8 settimane

TRATTAMENTO 2
Corso di educazione alimentare
Assunzione di un integratore (omotaurina)

TRATTAMENTO 3
Stimolazione cognitiva computerizzata
Attività fisica (2v/settimana)
Corso di educazione alimentare
integratore

1 ANNO

Visita 3

E.Mu.N.I. project

Dati sui primi 72 soggetti

Socio-demographics		
Age, mean (SD)	68 (5)	
Gender (% female)	69%	
Education, mean (SD)	12 (4)	
Clinical scales	**Mean (SD)**	**Range**
Cognitive complaints (EMQ)	73 (19)	20 – 180
Depressive symptoms (GDS)	2 (2)	0 – 15
Trait anxiety (S.T.A.I., Form Y-2)	39 (9)	20 – 80

Cavedo et al, in preparation

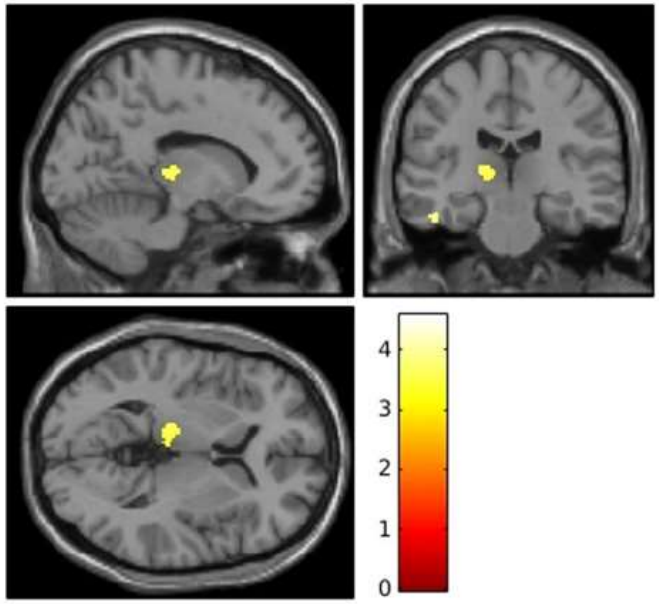
Composite cognitive measures

Cognitive domain	Neuropsychological tests
Memory	Rey auditory verbal learning test (Carlesimo et al. 1995): immediate and delayed recall Free and Cued Selective Reminding test (Frasson et al. 2011): immediate and delayed free recall Logical memory (Novelli et al. 1986a)
Attention-executive	Trail Making Test (Giovagnoli et al. 1996): Part A and Part B-A Digit span backward (Monaco et al. 2013) Letter and category fluency (Novelli et al. 1986b)
Visuospatial	Rey complex figure (Caffarra et al. 2002): copy and recall Clock drawing test (Caffarra et al. 2011)

Cavedo et al, in preparation

- **Indice di riserva cognitiva (scolarità, occupazione, attività ricreative di stimolazione cognitiva)**
- **Associazione positiva dell'indice di riserva cognitiva con sostanza grigia cerebrale**

T maps

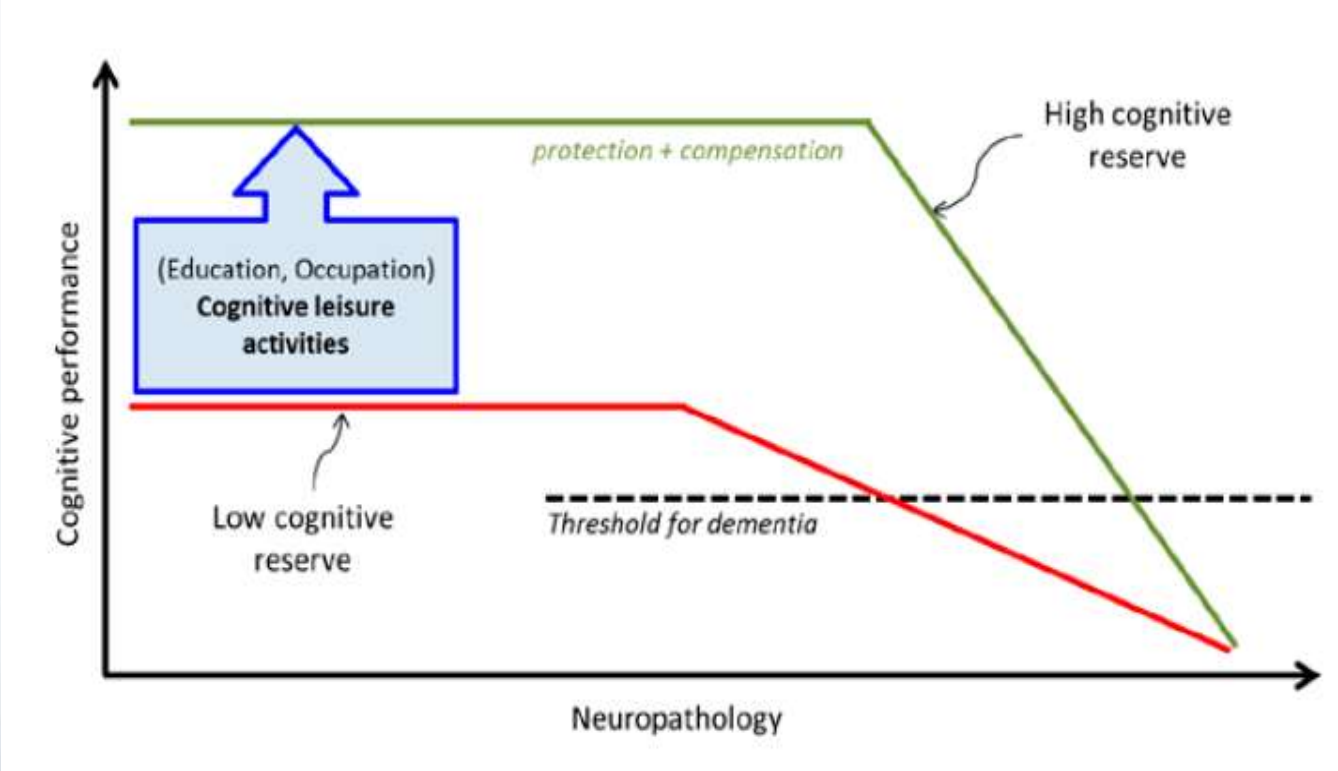


Anatomical Regions	Cluster size	x	y	z	T value
L inferior temporal gyrus	108	-48	-24	-21	4.56
L thalamus	206	-12	-26	3	3.71

Cavedo et al, in preparation

E.Mu.N.I. project

- **Uno stile di vita cognitivamente attivo protegge dal declino cognitivo e ritarda l'insorgenza di demenza.**
- **Ipotesi della riserva cognitiva**



Sattler 2012

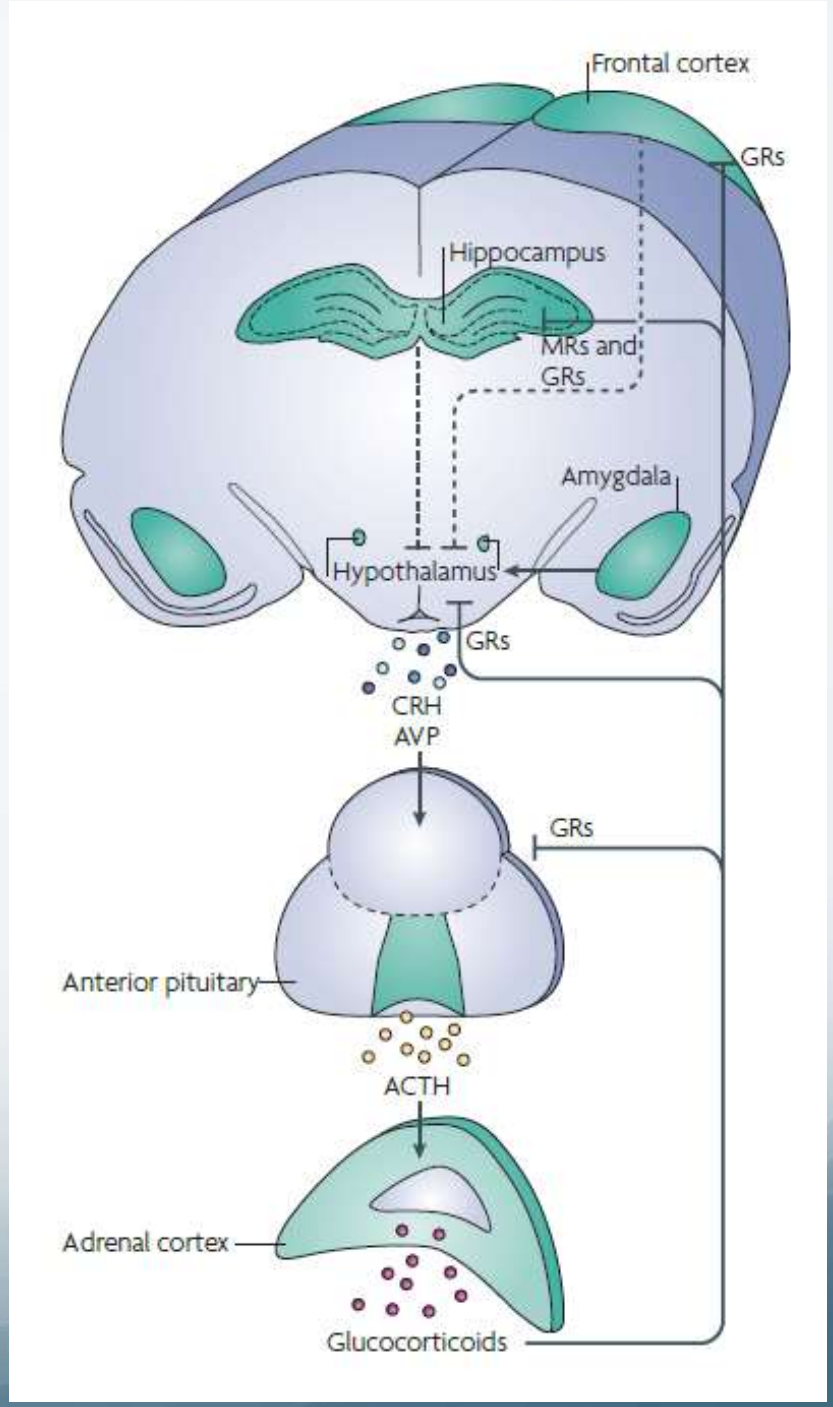
STRESS E BENESSERE PSICOLOGICO

- **L'ippocampo è coinvolto nella regolazione del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene**

Stress cronico → Alterazioni ormonali (cortisolo)

↓ ↓

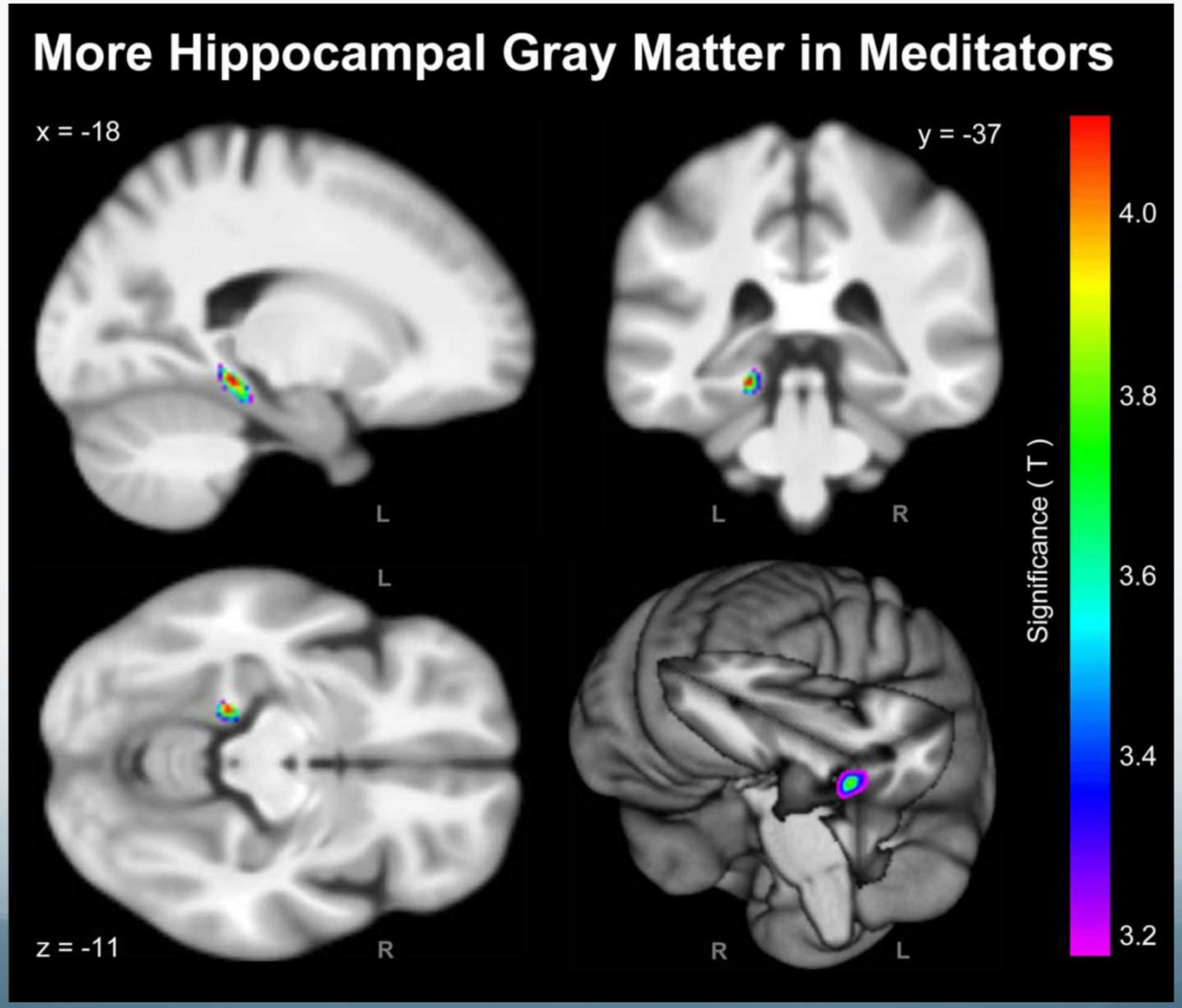
Alterazioni immunitarie (infiammazione) → **Deficit di memoria**



Lupien 2009

STRESS E BENESSERE PSICOLOGICO

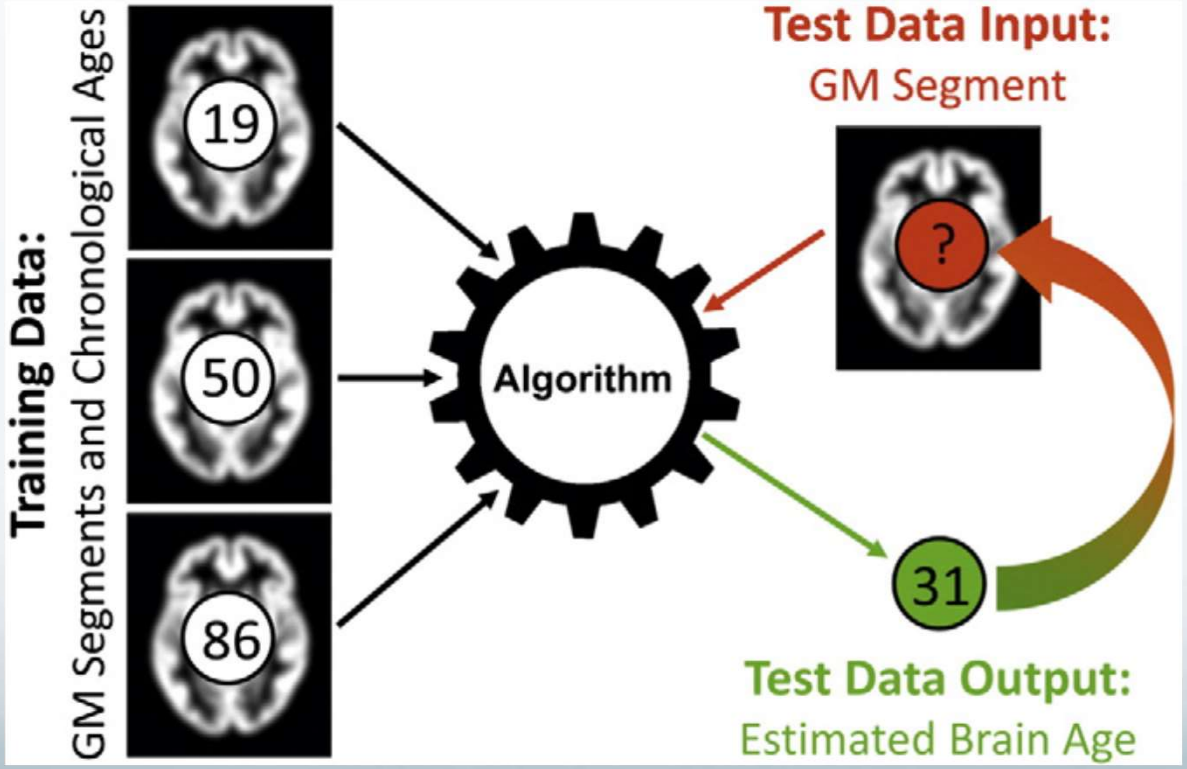
- **50 soggetti che praticano meditazione da circa 20 anni vs 50 controlli (età media 50 anni)**



Frontiers in Psychology 2013

STRESS E BENESSERE PSICOLOGICO

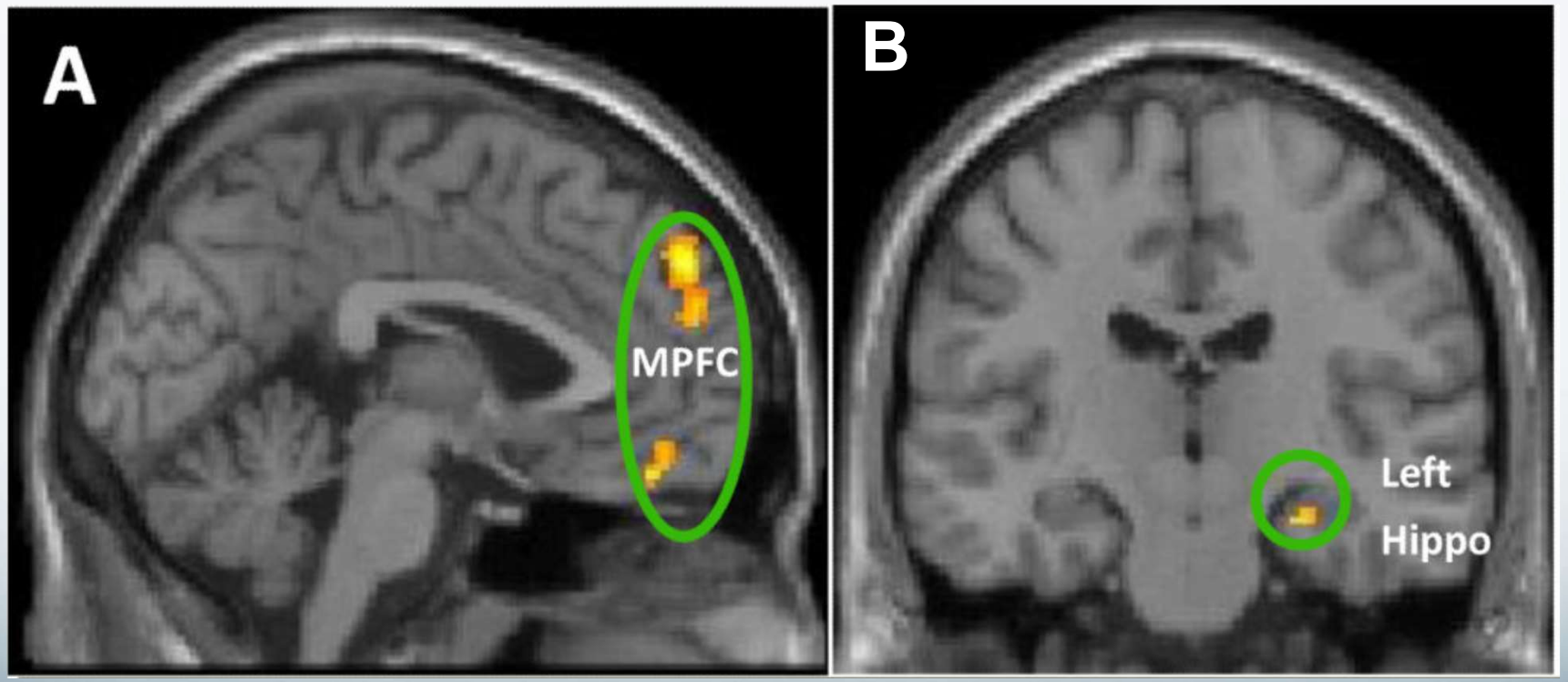
- **Stima dell'età del cervello in chi pratica meditazione: 7.5 anni più giovane dei controlli**



Neuroimage 2016

STRESS E BENESSERE PSICOLOGICO

- **14 MCI randomizzati a Mindfulness Based Stress Reduction vs. usual care per 8 settimane**
- **Aumento connettività tra cingolato posteriore e (A) corteccia prefrontale mesiale e (B) ippocampo**



Neuroscience Letters 2013

STRESS E BENESSERE PSICOLOGICO

- **Studio randomizzato in 168 pazienti con AD lieve**

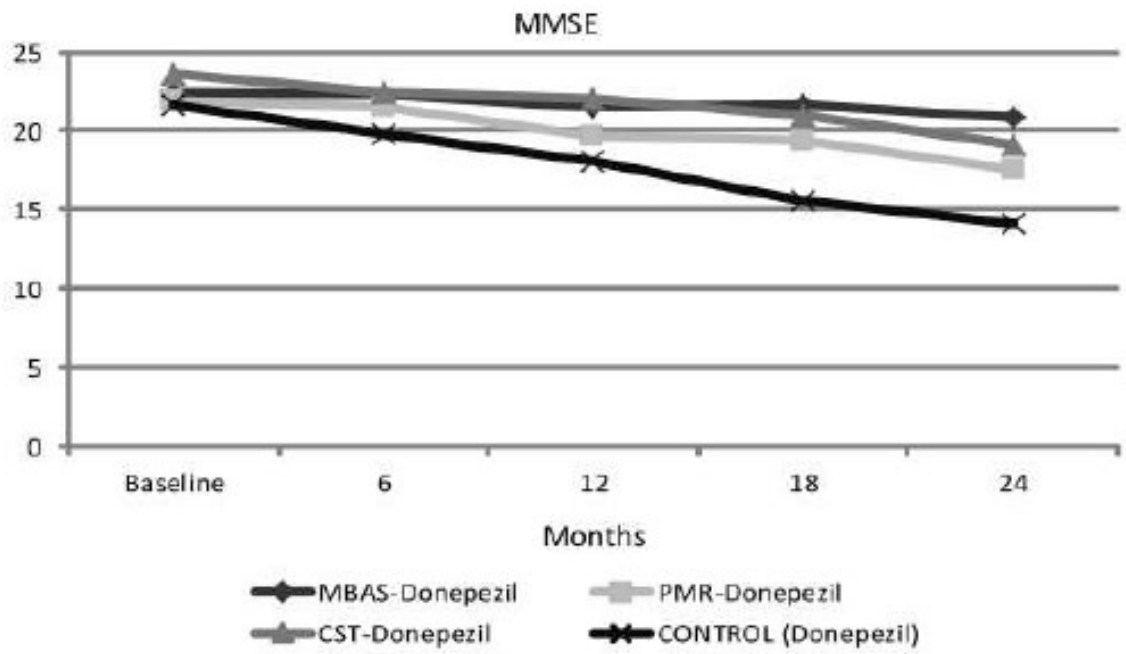
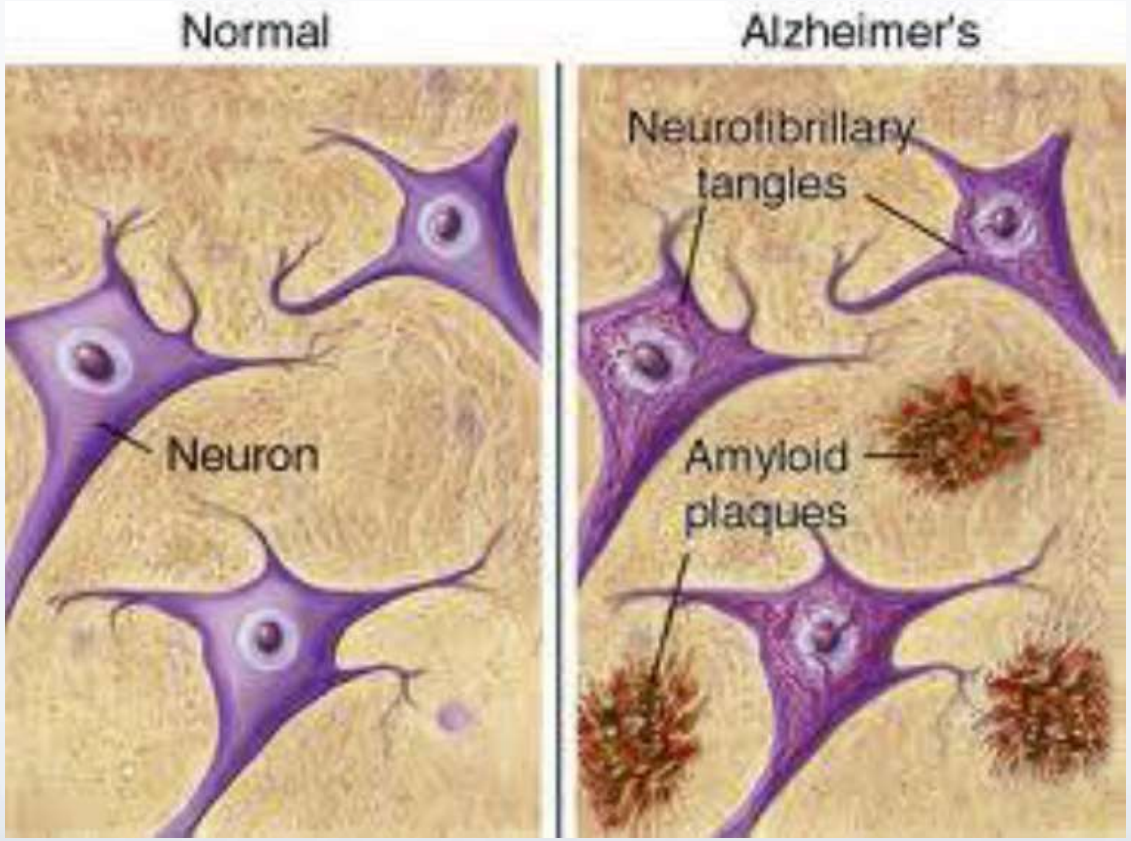


Fig. 3. Progression of cognitive capacities measured on the Mini-Mental State Examination (MMSE) over two years for mild-moderate AD. More rapid deterioration is observed in control and PMR groups ($p < 0.05$).

MBSR: minfulness-based stress reduction
CST: cognitive stimulation therapy
PMR: progressive muscle relaxation

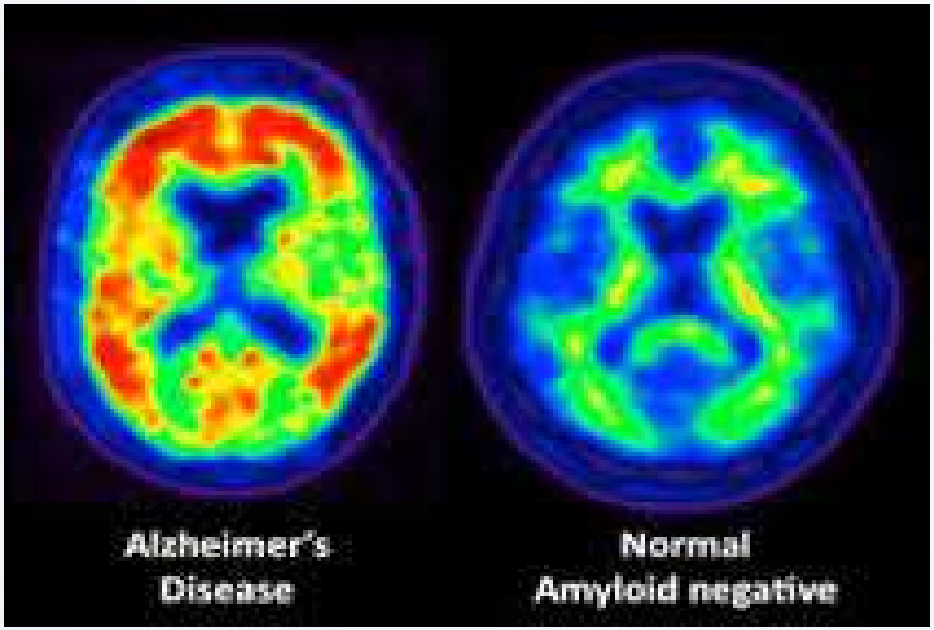
Journal of Alzheimer's disease 2016

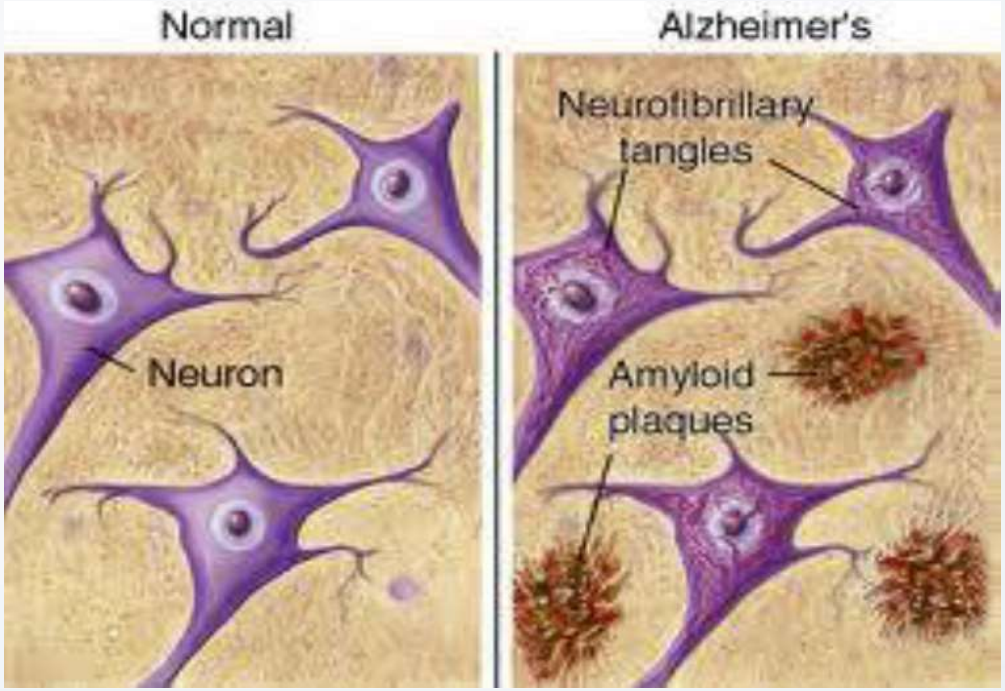
FATTORI DI RISCHIO: AMILOIDE



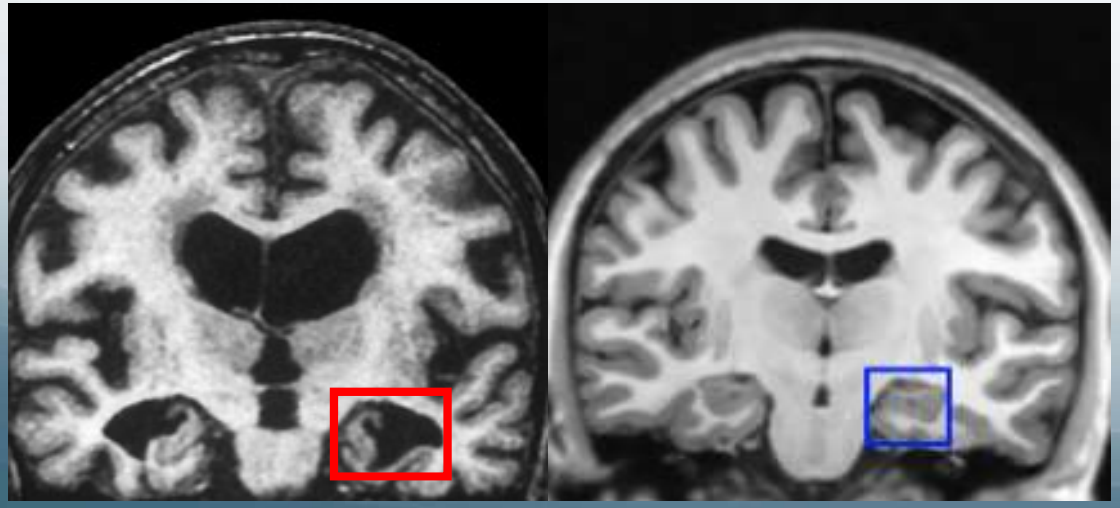
- **Alterazioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer**

Amy-PET: l’accumulo di beta amiloide

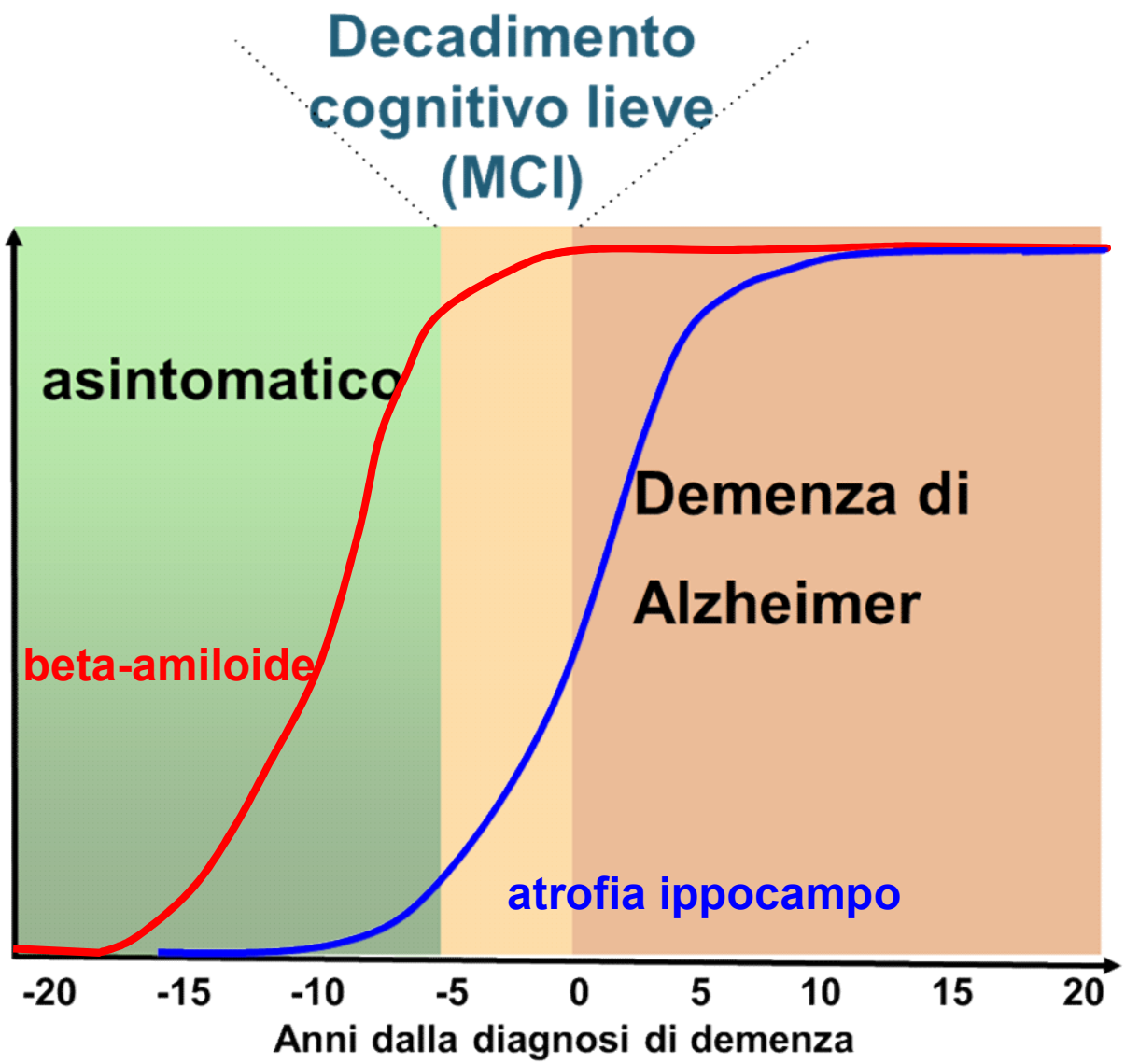




RM: l’atrofia dell’Ippocampo

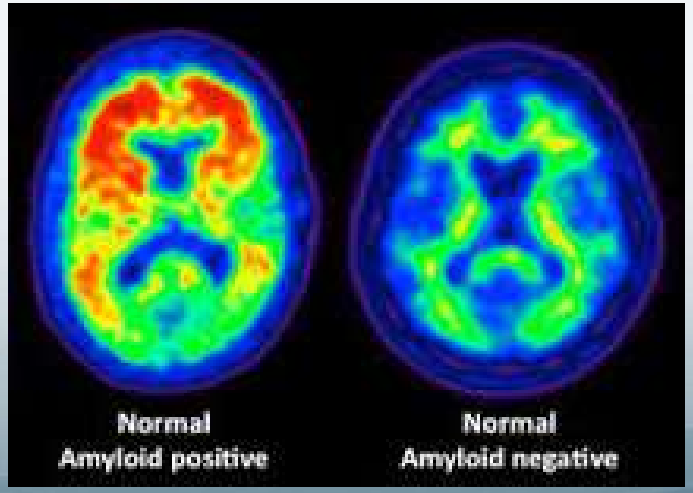


Malattia di Alzheimer: sintomi clinici e alterazioni patologiche



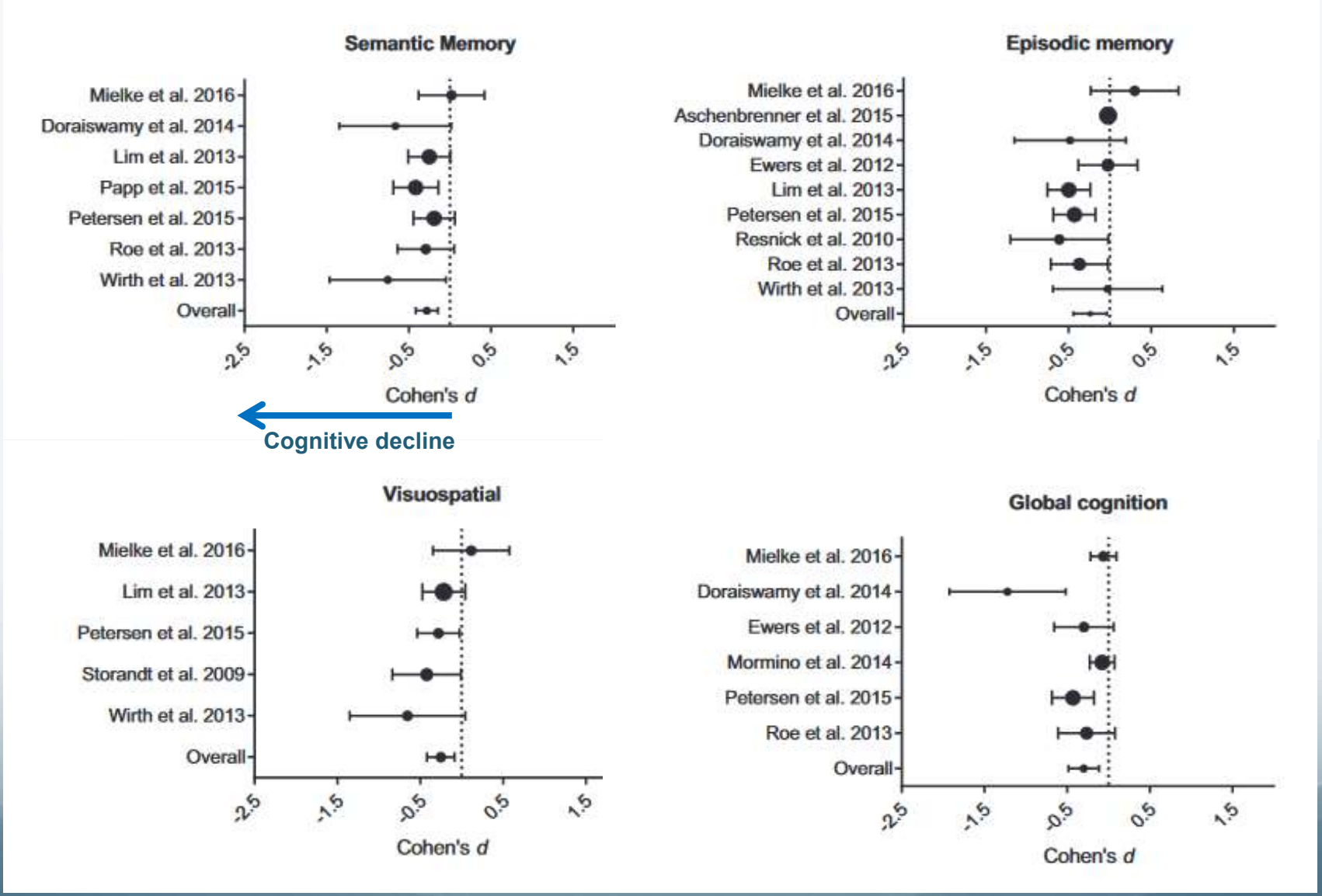
FATTORI DI RISCHIO: AMILOIDE

- **10-30% degli anziani sono positivi alla PET amiloide (aumento della prevalenza con l'aumentare dell'età)**
- **Aumenta il rischio di sviluppare disturbi di memoria legati ad Alzheimer ma non è causa determinante**
- **Un terzo degli anziani con amiloide non sviluppa disturbi**



FATTORI DI RISCHIO: AMILOIDE

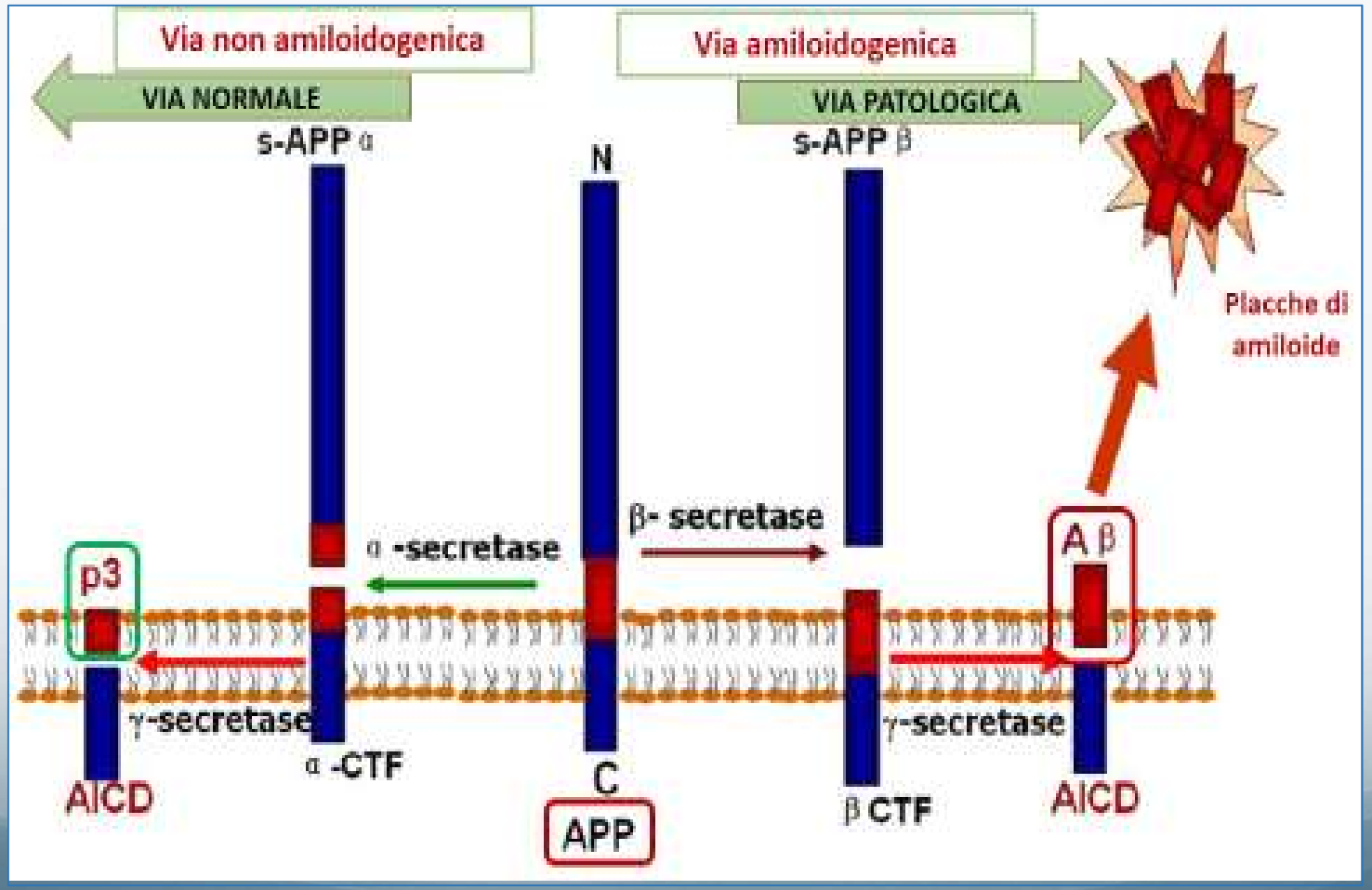
- **Meta-analisi di 14 campioni longitudinali di anziani sani con amiloide (n. 2584)**



Alzheimers Dement (Amst). 2016

FATTORI DI RISCHIO: AMILOIDE

- **Sviluppo di farmaci sperimentali anti-amiloide (BACE inibitori)**



studio EARLY

- Primo studio farmacologico di prevenzione della AD in Italia
- Lo studio EARLY vuole valutare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco sperimentale (BACE-inibitore) nel ritardare la perdita di memoria associata alla malattia di Alzheimer
- Lo studio EARLY viene condotto in circa 150 centri di ricerca nel mondo, 7 in Italia
- A questa sperimentazione parteciperanno 1650 volontari in tutto il mondo, anziani sani 60-85 anni con amy-PET positiva

EARLY CLINICAL TRIAL

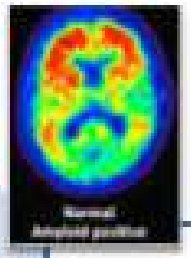
Visita 1: SALUTE GENERALE

Visita 2: SCALE CLINICHE E TEST COGNITIVI

Visita 3: RISONANZA MAGNETICA

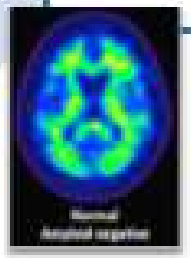
Visita 4: STATO DELL'AMILOIDE

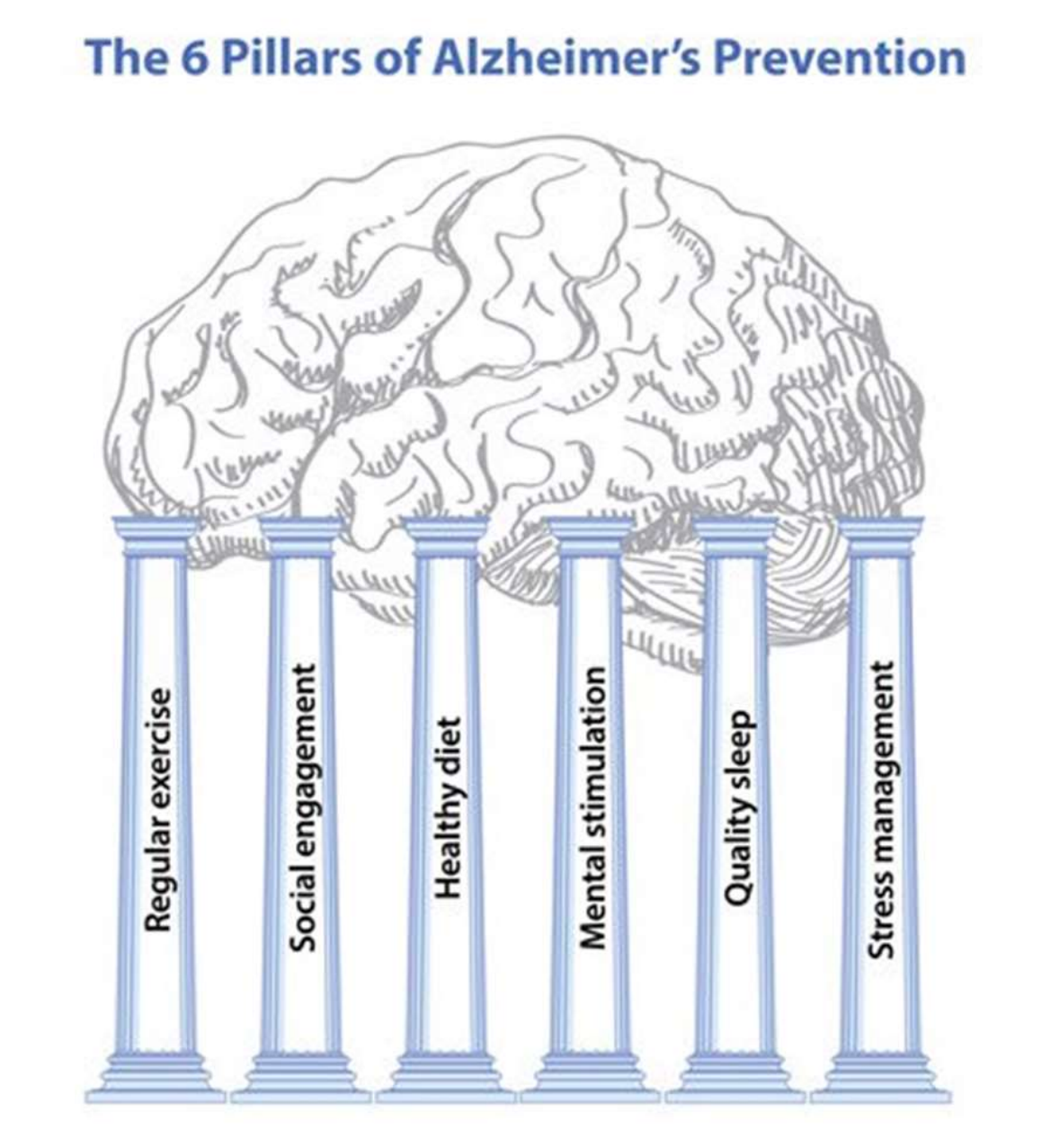
Visita 5: DISCUSSIONE SULLO STATO DELL'AMILOIDE



INGRESSO NELLA FASE DI TRATTAMENTO

FINE DELLO STUDIO



EARLY CLINICAL TRIAL

FATTORI DI RISCHIO: conclusioni