



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PSICOGERIATRÍA

**SCUOLA ESTIVA
AIP 2010**

24/26 giugno 2010

Centro Pastorale Paolo VI - Via Gezio Calini, 30 - Brescia

L'interpretazione di una storia naturale di deficit cognitivo

Angelo Bianchetti

Gruppo di Ricerca Geriatrica - Brescia

Istituto Clinico S. Anna - Brescia

Table 1.7

Total population over 60, crude estimated prevalence of dementia (2010), estimated number of people with dementia (2010, 2030 and 2050) and proportionate increases (2010-2030 and 2010-2050) by GBD world region

GBD Region	Over 60 population (millions)	Crude estimated prevalence (%)	Number of people with dementia (millions)			Proportionate increases (%)		
	2010	2010	2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050	
ASIA	406.55	3.9	15.94	33.04	60.92	107	282	
Australasia	4.82	6.4	0.31	0.53	0.79	71	157	
Asia Pacific	46.63	6.1	2.83	5.36	7.03	89	148	
Oceania	0.49	4.0	0.02	0.04	0.10	100	400	
Asia, Central	7.16	4.6	0.33	0.56	1.19	70	261	
Asia, East	171.61	3.2	5.49	11.93	22.54	117	311	
Asia, South	124.61	3.6	4.48	9.31	18.12	108	304	
Asia, Southeast	51.00	4.0	2.10	5.00	11.10	111	210	
EUROPE	160.18	6.2	6.2	9.95	13.95	18.65	40	87
Europe, Western	97.27	7.2	7.2	6.98	10.03	13.44	44	93
Europe, Central	23.61	4.7	4.7	1.10	1.57	2.10	43	91
Europe, East	39.30	4.8	4.8	1.87	2.36	3.10	26	66
North America	63.67	6.9	4.38	7.13	11.01	63	151	
Caribbean	5.06	6.5	0.33	0.62	1.04	88	215	
Latin America, Andean	4.51	5.6	0.25	0.59	1.29	136	416	
Latin America, Central	19.54	6.1	1.19	2.79	6.37	134	435	
Latin America, Southern	8.74	7.0	0.61	1.08	1.83	77	200	
Latin America, Tropical	19.23	5.5	1.05	2.58	5.54	146	428	
AFRICA	71.07	2.6	1.86	3.92	8.74	111	370	
North Africa / Middle East	31.11	3.7	1.15	2.59	6.19	125	438	
Sub-Saharan Africa, Central	3.93	1.8	0.07	0.12	0.24	71	243	
Sub-Saharan Africa, East	16.03	2.3	0.36	0.69	1.38	92	283	
Sub-Saharan Africa, Southern	4.66	2.1	0.10	0.17	0.20	70	100	
Sub-Saharan Africa, West	15.33	1.2	0.18	0.35	0.72	94	300	
WORLD	758.54	4.7	35.56	65.69	115.38	85	225	

L'AD è una malattia che coinvolge la famiglia e la società

- L'AD è la seconda malattia cronica più costosa dovuta ai costi sanitari diretti, a quelli assistenziali ed ai costi indiretti
- L'AD determina un **sostanziale impatto sui caregiver:**
 - Circa l'80% dei pazienti è assistito al domicilio.
 - I familiari dei pazienti con AD presentano più frequenti sintomi depressivi, insonnia, stress psicofisico e consumano più farmaci (il 30% inizia ad assumere farmaci dopo l'esordio dell'AD)
 - Il 60% dei caregiver riporta un peggioramento della qualità della vita ed il 25% un impatto diretto sulla attività lavorativa

Bianchetti et al. Br J Psychiatry. 2002;181:533-4.

Cacabelos et al. Int J Geriatric Psychiatry 1999; 14: 3-47

Fillit & Hill. Am J Geriatr Pharmacother 2005; 3 (1): 39-49



LA DIMENSIONE ECONOMICA

- Il costo totale annuo per la cura e assistenza di un paziente con AD varia da 15.000 a 50.000 € (con un COI in Europa di circa 140 bilioni di €)
- In Italia 2/3 dei costi sono rappresentati dai costi indiretti
- Ogni aumento di un punto al Neuropsychiatric Inventory corrisponde un incremento dei costi indiretti annuali compreso tra 247 e 409 US\$
- Ogni punto perso di MMSE comporta un aumento del costo annuo che va da 700 (per MMSE di 20) a 2400 US\$ (per MMSE di 12).
- Ogni funzione persa alle IADL comporta un incremento del costo annuo di 3700 US\$.



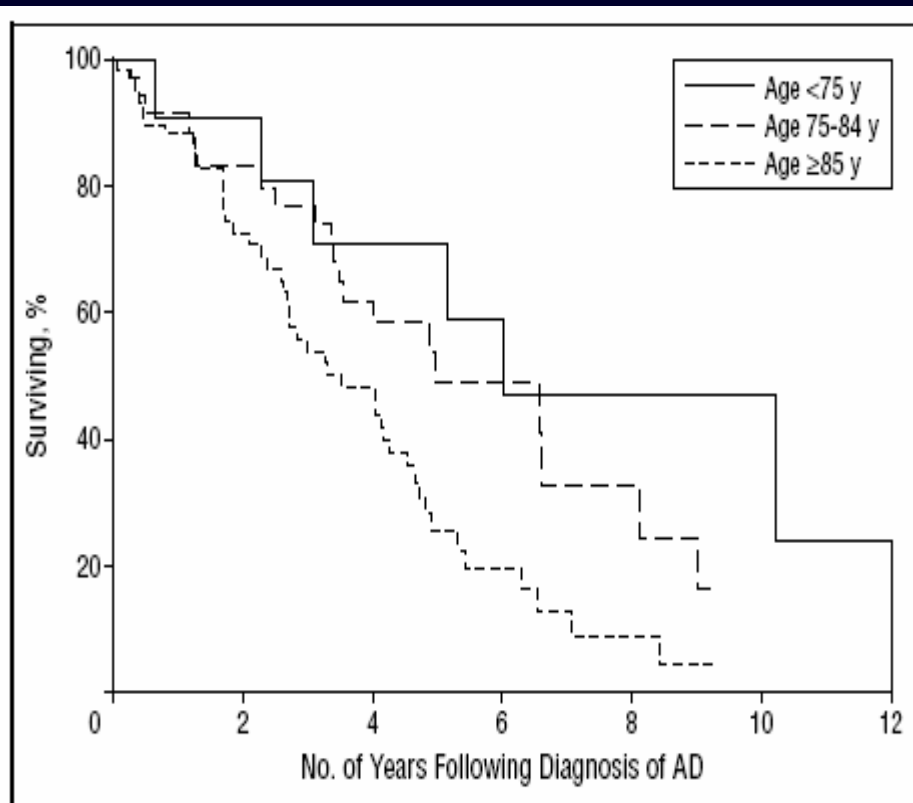
**Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C.
Survival Following a Diagnosis of Alzheimer Disease.
Arch Neurol. 2002;59:1764-1767**

L'AD è la **quarta causa di morte tra gli anziani** dei paesi occidentali e riduce significativamente la sopravvivenza.

La sopravvivenza dopo la diagnosi di AD dipende sostanzialmente dall'età del paziente.

La sopravvivenza è mediamente di **9 anni** per le persone a cui la diagnosi è stata effettuata a 65 anni, è di **3 anni** per le persone a cui la diagnosi è stata posta a 90 anni.

Le persone a cui la diagnosi è posta a **65 anni** hanno una riduzione della **spettanza di vita attesa di circa il 67%**, mentre per le persone di **90 anni** la **riduzione di spettanza di vita è del 39%**.



Kaplan-Meier survival curves following the diagnosis of Alzheimer disease stratified by patient's age at the time of the diagnosis.

La demenza nel soggetto anziano è il più forte predittore di mortalità fra le malattie croniche. I dati del Cache County Study.

- La diagnosi di demenza comporta un **RR di mortalità di 2.99**, superiore a quella di diabete (1.86), PD (1.90), CHD (1.35), CVD (1.25), COPD (1.40).
- **L'età** influenza, ma non annulla il rischio di mortalità, che è superiore nelle classi più giovani (7.26 fra 65-74 anni, 3.55 fra 75 e 84 e 2.2 dopo gli 85).
- La **severità della demenza** influenza il RR (a 65-74 anni i mild hanno un RR di 5.75 e i severi di 18.59 mentre a 85 anni i mild hanno un RR di 1.8 e i severi di 3.45).
- L'AD conferisce un RR che va da 11.30 a 2.12 in relazione all'età, mentre la VD un RR che va da 6.92 a 2.20 e le altre demenze da 3.43 a 2.42.

- Molti pazienti con demenza ricevono le cure nei setting di medicina primaria, e circa il **66%** di questi non riceve una diagnosi negli stadi precoci della malattia.

- **Brayne et al, JAMA, 2007, 298:2409-2411**

- Il tempo medio fra la comparsa dei sintomi e la diagnosi è di **14 mesi** in Italia.

- **Bond J et al. Int J Clin Pract, 2005;59 (S 146): 8-14**

Le ragioni per la mancanza di una diagnosi precoce dell'AD

- Una scarsa conoscenza dei sintomi dell'AD da parte dei medici
- Il mancato riconoscimento della malattia da parte del medico
- L'accettazione da parte dei familiari del deficit cognitivo come correlato "normale" dell'età
- L'idea che le terapie disponibili per l'AD non siano utili nell'incidere sul decorso della malattia

1. Bond J, et al. Int J Clin Pract. 2005;59(suppl 146):8-14;

2. Cummings JL. N Engl J Med. 2004;351:56-67;

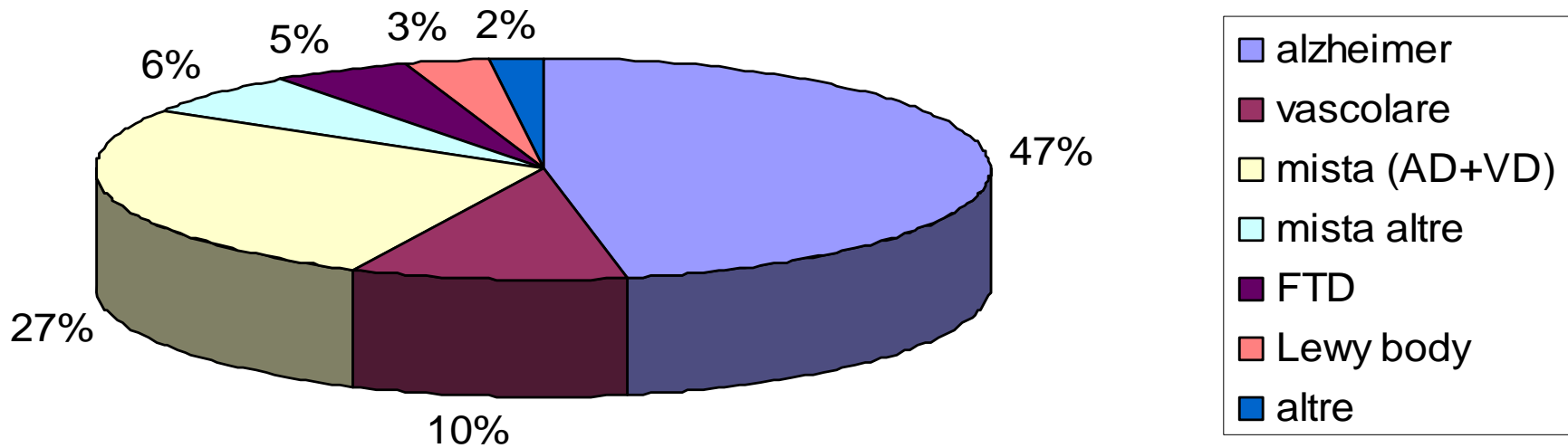
3. De Lepeleire J, et al. Age Ageing. 2004; 33:321.

la demenza è una SINDROME caratterizzata da

- perdita delle **abilità cognitive** acquisite
- **alterazioni** della sfera **psichica ed emotiva**
- di entità tale da interferire con le **funzioni abituali e con la qualità della vita.**

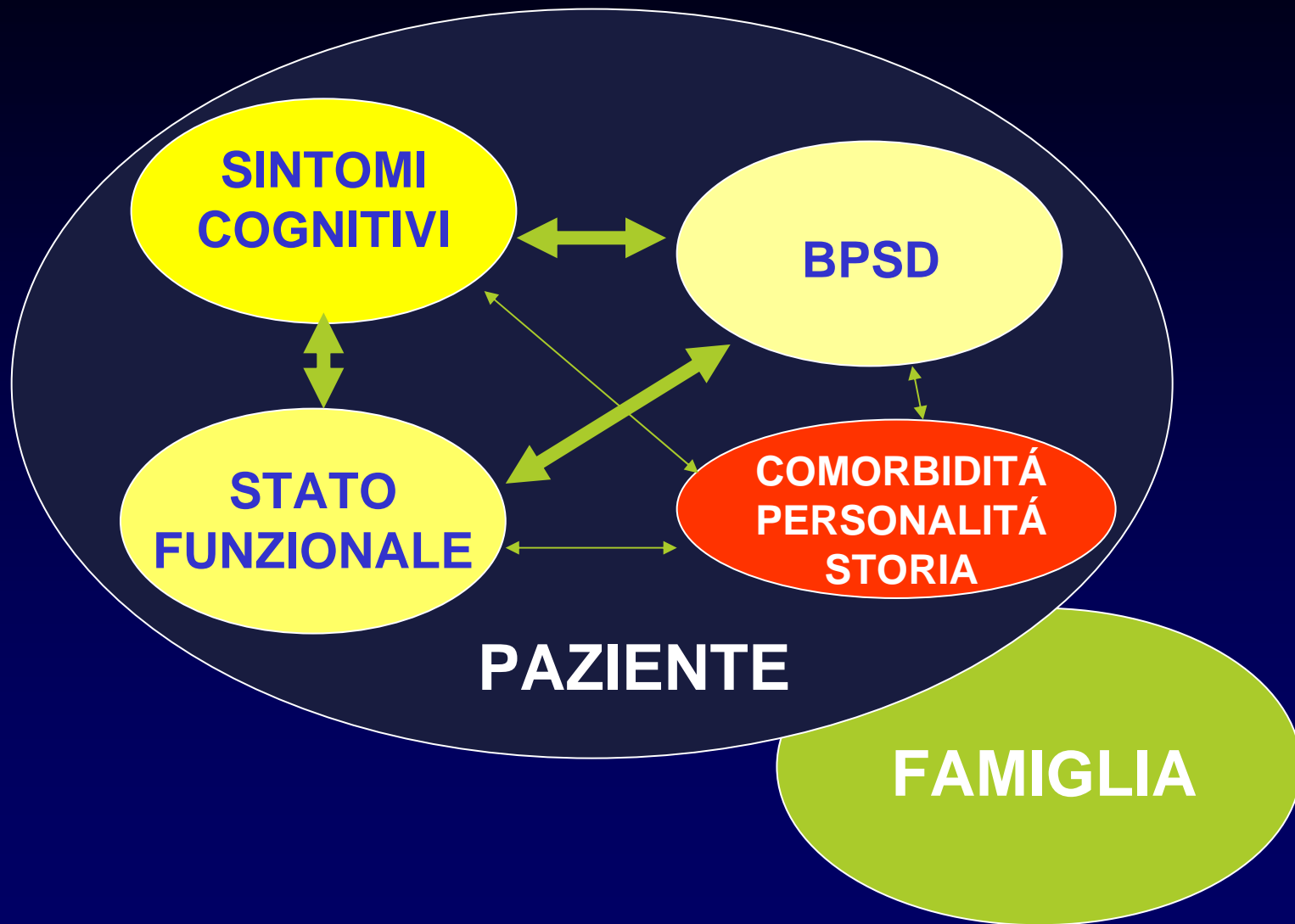
DS Geldmacher, PJ Whitehouse
N Engl J Med, 335:330-336, 1996

Distribuzione delle varie forme di demenza nel territorio



Feldman H, Levy AR, Hsiung G-Y, et al. A Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology* 2003;22:265-74.

La Malattia di Alzheimer: il quadro clinico



I bisogni dei pazienti con malattia di Alzheimer e le risposte

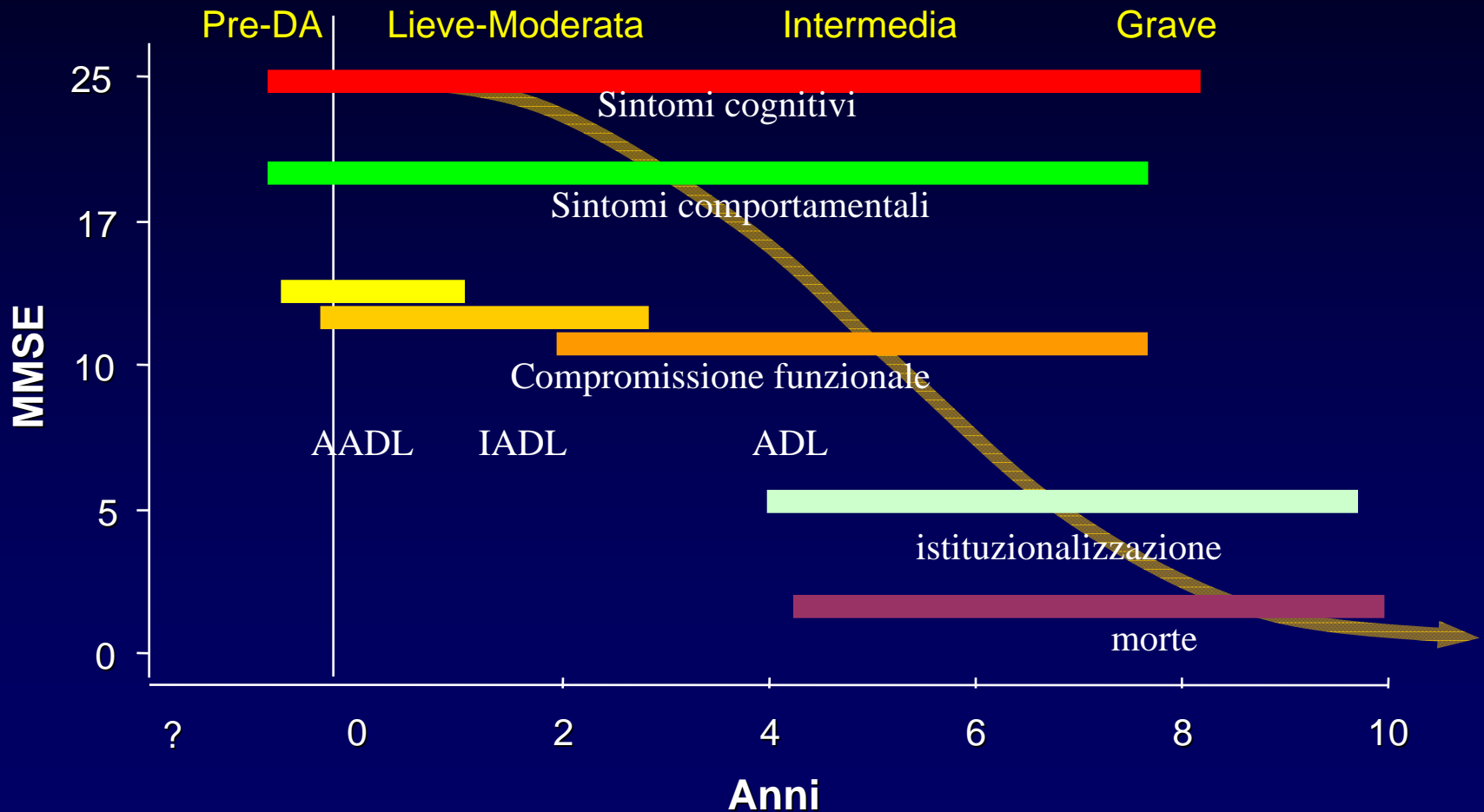
I BISOGNI

- Quadro clinico complesso, ad inizio spesso paucisintomatico
- Evoluzione “imprevedibile”, comunque eterogenea
- Interazione fra sintomi cognitivi, comportamenti e deficit funzionali
- La comorbidità (soprattutto nell’anziano)
- La famiglia
- Le terapie (farmaci e non farmaci): efficacia, gestione (tempi, dosi, interazioni, effetti collaterali)
- Bisogni clinici, sociali ed assistenziali integrati
- Il “punto di riferimento”

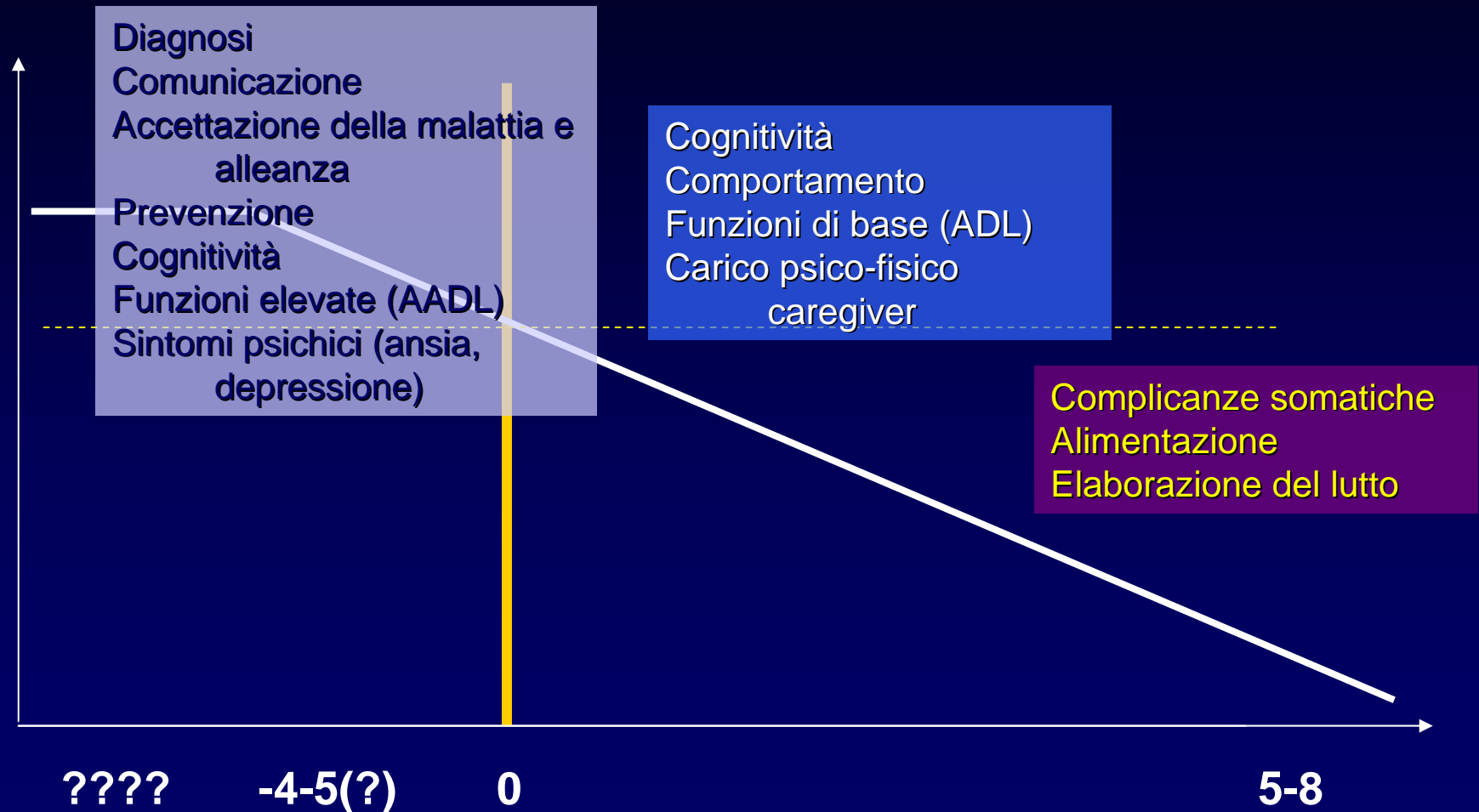
LE RISPOSTE

- Diagnosi tempestiva e follow-up
- Comunicazione della diagnosi
- Cura dei sintomi cognitivi
- Cura dei BPSD
- Cura delle comorbidità
- Prevenzione dei rischi
- Prevenzione/riabilitazione della disabilità
- Terapie non farmacologiche
- Educazione e sostegno alla famiglia
- Gestione dei problemi medico legali
- Il “case manager”

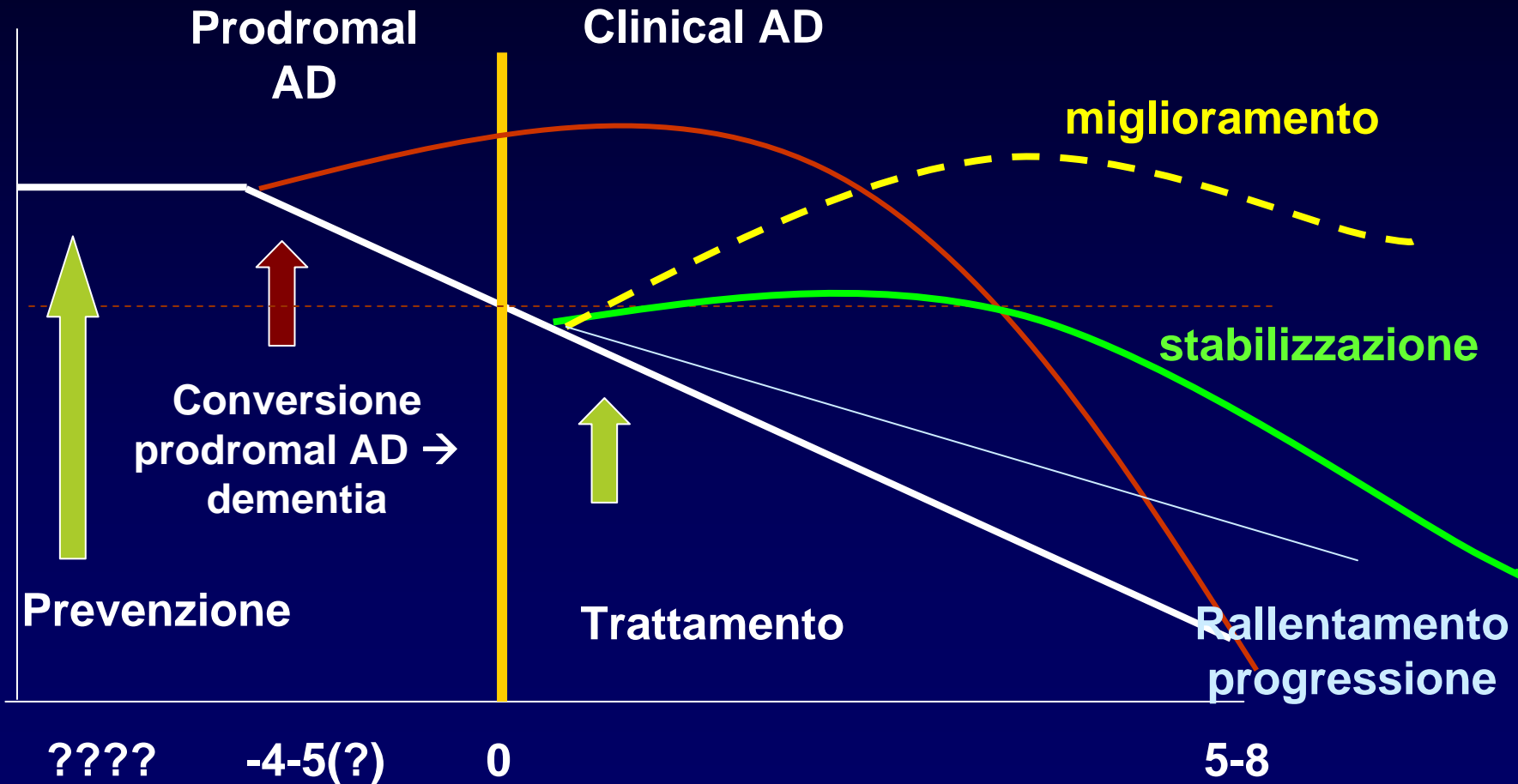
Storia naturale della DA



La Malattia di Alzheimer: l'evoluzione clinica



Quali outcome per la Malattia di Alzheimer



Caratteristiche cliniche comparative delle più comuni demenze (I)

Tipo di demenza	Caratteri clinici salienti	Neuroimaging	Frequenza
Malattia di Alzheimer	Esordio con deficit mnesico (più raramente con deficit neuropsicologici focali) e precoce coinvolgimento globale delle funzioni cognitive. Possibile coesistenza di alterazioni comportamentali all'esordio; più frequenti nelle fasi intermedie e avanzate. Progressione graduale. Esame obiettivo neurologico negativo all'esordio.	Atrofia temporo-parietale, talora asimmetrica, alla TC e RM. Ipoperfusione nelle stesse aree alla PET.	50-60%
Demenza vascolare ischemica	Esordio acuto (subdolo nella forma sottocorticale) spesso con sintomi "focali" e progressione "a gradini". Compromissione irregolare delle varie funzioni cognitive. Esame obiettivo neurologico con segni focali.	Infarti singoli in aree strategiche (ad esempio infarti talaimici, lobo temporale infero-mediale) o multipli in aree di confine o lacune gangli della base o lesioni estese della sostanza bianca periventricolare alla TC o RM. Alla PET ipoperfusione irregolare.	15-20%

Caratteristiche cliniche comparative delle più comuni demenze (II)

Tipo di demenza	Caratteri clinici salienti	Neuroimaging	Frequenza
Demenza frontotemporale	Precoci disturbi comportamentali (disinibizione, perdita del controllo sociale, iperoralità, stereotipia), alterazioni dell'affettività (apatia, disinteresse, ipocondria, somatizzazioni) e precoci disturbi del linguaggio (monotonia, ecolalia, perseverazioni)	Atrofia lobare (frontale o Frontotemporale) alla Tc o RM Iperfusione frontale alla PET	2-9%
Demenza a corpi di Lewy	Fluttuazione dei disturbi (sia cognitivi sia dello stato di veglia), presenza di allucinazioni visive ben strutturate, segni extra-piramidali e frequenti cadute	Atrofia corticale aspecifica alla TC o RM Ipoperfusione occipitale alla PET	7-25%
Degenerazione cortico-basale	Aprassia ideomotoria asimmetrica, afasia precoce, disinibizione e segni frontali, distonia di un arto, micolono focale e parkinsonismo	Atrofia corticale frontotemporale e sottocorticale striatale alla RM	Rara
Paralisi sopranucleare progressiva	Paralisi sopranucleare dello sguardo, instabilità posturale con cadute, disartria, deficit di attenzione e deficit cognitivo	Atrofia della porzione anteriore del corpo calloso alla RM Ipoperfusione corteccia	Rara

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di DA

Probabile

- Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da MMSE, dalla Blessed Dementia Scale o da esami simili, e con la conferma di test neuropsicologici
- Deficit di 2 o più aree cognitive
- Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
- Assenza di disturbi di coscienza
- Esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65
- Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici di tipo progressivo

Supportata da

- Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), la percezione (agnosia)
- Compromissione delle attività quotidiane ed alterate caratteristiche di comportamento
- Familiarità positiva per analoghi disturbi, soprattutto se confermati neuropatologicamente
- Conferme strumentali di: normalità dei reperti liquorali standard, EEG normale o aspecifico, come aumento dell'attività lenta, atrofia cerebrale alla TAC con progressione documentata dopo ripetute osservazioni

Certa

- Presenza dei criteri clinici per la diagnosi di DA probabile ed evidenza neuropatologica bioptica o autoptica

Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di DA

Possibile

- Sindrome demenziale in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza e in presenza di variazioni nell'esordio, nella presentazione o nel decorso clinico
- Presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante sufficiente a produrre demenza, ma non considerata la vera causa della demenza (coesistono altre patologie oltre la dementigena)
- Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave, sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

CLINICAL PRACTICE

Early Alzheimer's Disease

Richard Mayeux, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

A 72-year-old man who is still managing investments at a brokerage firm seeks consultation at the urging of his wife for increasing difficulty with memory over the past 2 years. Clients have expressed concern about his occasional lapses in memory. His wife reports that he frequently repeats questions about social appointments and becomes angry when she points this out. The physical examination is normal, but the patient has difficulty remembering elements of a brief story and adding a small amount of change. He has a score of 28 out of 30 on the Mini-Mental State Examination, indicating slightly impaired cognitive function.¹ Early Alzheimer's disease is suspected. How should the patient be further evaluated and treated?

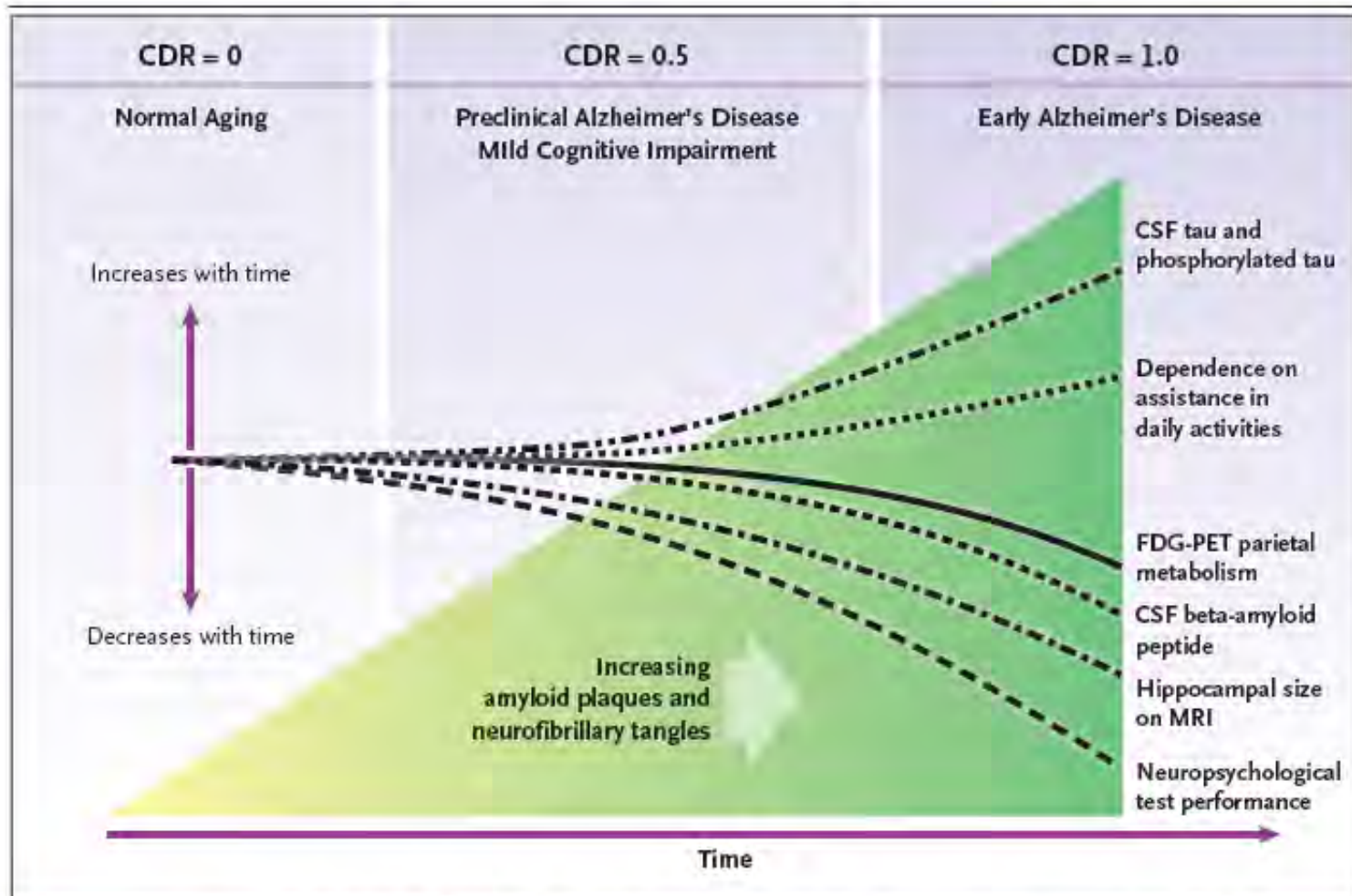
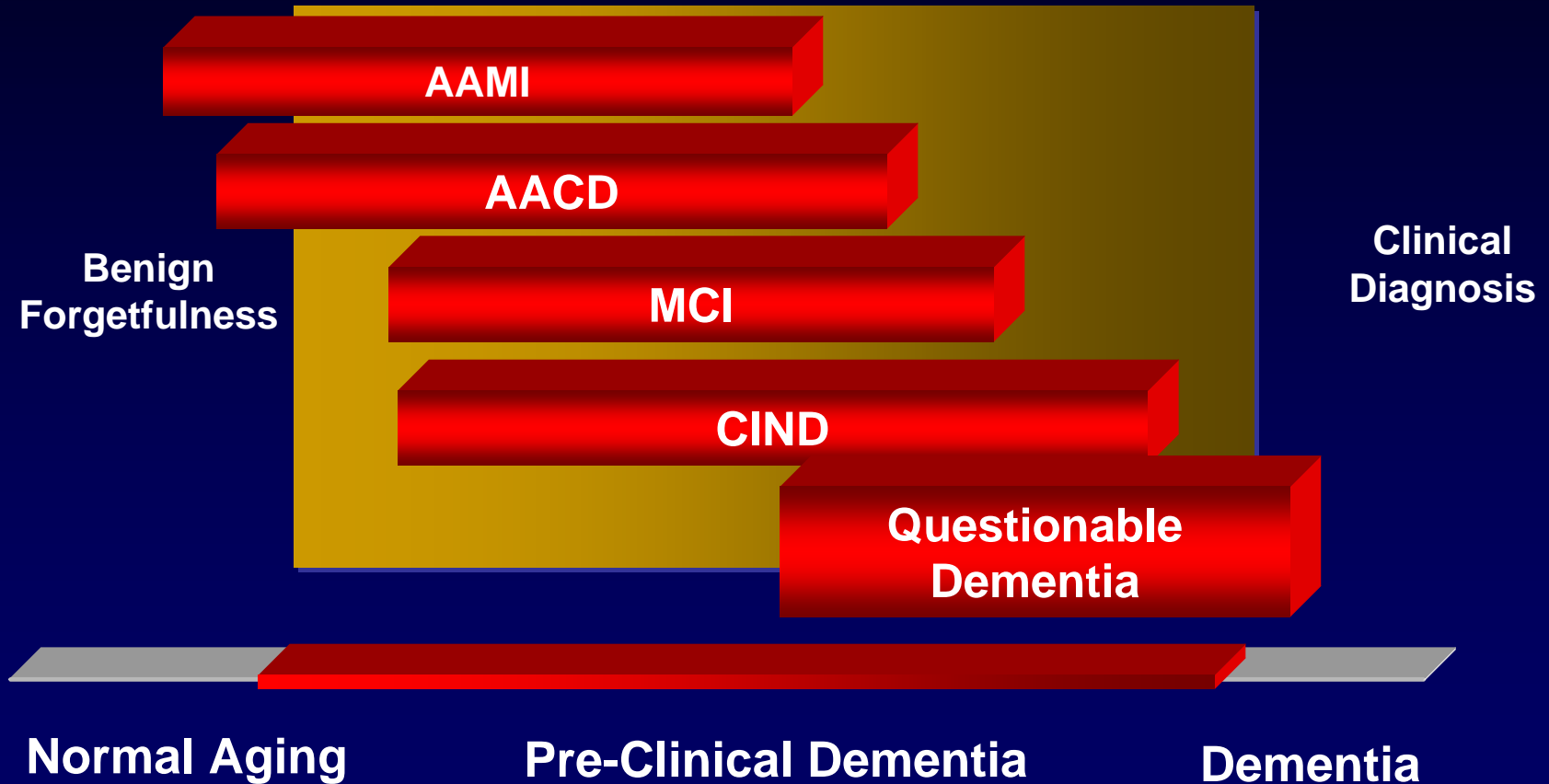


Figure 1. Sequence of Pathological, Clinical, Physiological, and Radiologic Changes from Normal Aging to Early Alzheimer's Disease.

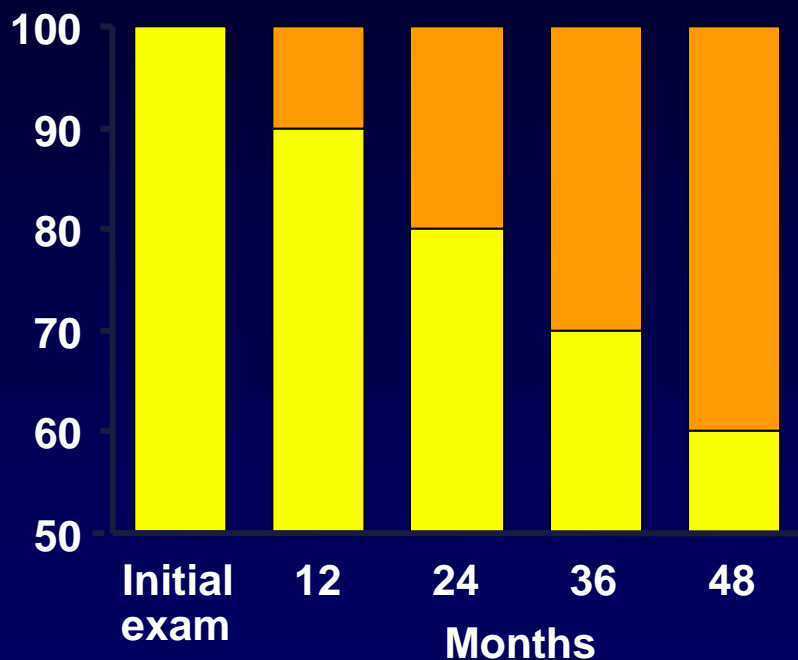
Changes from normal aging to preclinical Alzheimer's disease to early Alzheimer's disease (yellow to green) are shown. The most frequent pathological feature of Alzheimer's disease is the presence of extracellular beta-amyloid protein in diffuse plaques, along with intracellular changes that include deposits of hyperphosphorylated tau protein in the form of neurofibrillary tangles. These changes correspond to scores on the Clinical Dementia Rating (CDR) scale, which ranges from 0 to 3, with 0 indicating no impairment, 0.5 very mild impairment, 1.0 mild impairment, 2.0 moderate impairment, and 3.0 severe impairment. CSF denotes cerebrospinal fluid, FDG-PET ^{18}F -fluorodeoxyglucose–positron-emission tomography, and MRI magnetic resonance imaging.

Pre-Clinical Alzheimer Disease



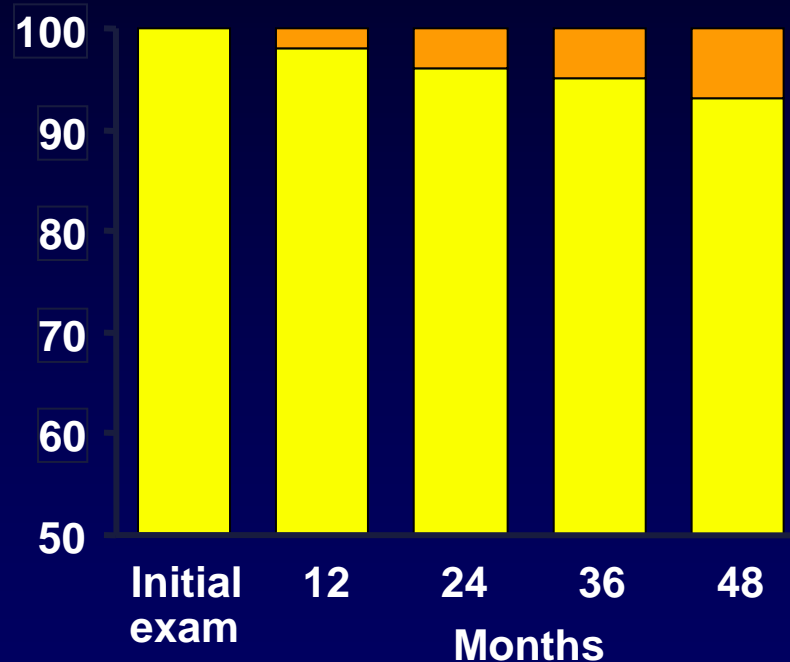
Mild Cognitive Impairment (MCI)

MCI → AD 12%/yr



MCI AD

Control → AD 1-2%/yr



Controls AD

II Mild Cognitive Impairment

		Cause			
		Degenerative	Vascular	Psychiatric	Medical disorders
Clinical classification	Amnesic mild cognitive impairment	Alzheimer's disease		Depression	
	Multiple domain	Alzheimer's disease	Vascular dementia	Depression	
<hr style="border-top: 1px dashed red;"/>					
Clinical classification	Non-amnesic mild cognitive impairment	Frontotemporal dementia			
	Multiple domain	Dementia with Lewy bodies	Vascular dementia		

Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia

(The Vienna Trans-Danube Aging Study)

- 581 non demented elderly (75 years old) followed for 30 months
- 141 had MCI at baseline
- After a 30 months follow-up conversion rates
 - from MCI to AD were 48.7% for aMCI and 26.8% from naMCI
 - from MCI to cognitively normal were 15.4% for aMCI and 24.4% form naMCI
 - from cognitively normal to AD were 12.5%

Predictors of conversion from MCI to AD

- Clinical features
 - Presence of any quantifiable abnormalities beyond memory
 - Test of delayed verbal recall and executive functions
 - Functional decline (subjective vs objective)
 - Anxiety and depressive symptoms
- Apolipoprotein E4 genotype
- Neuroimaging (hippocampal volumes)
- PET (alterations in entorhinal cortex and/or posterior cingulate cortex)
- CSF levels of A-beta, Tau Protein

I criteri per la diagnosi

Position Paper

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois, Howard H Feldman*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens*

Lancet Neurol 2007; 6: 734-46

Published Online

July 9, 2007

DOI:10.1016/S1474-

4422(07)70178-3

See [Reflection and Reaction](#)

page 667

INSERM U610, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France, and Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Paris, France (B Dubois MD); Division of Neurology, University of British Columbia and

The NINCDS-ADRDA and the DSM-IV-TR criteria for Alzheimer's disease (AD) are the prevailing diagnostic standards in research; however, they have now fallen behind the unprecedented growth of scientific knowledge. Distinctive and reliable biomarkers of AD are now available through structural MRI, molecular neuroimaging with PET, and cerebrospinal fluid analyses. This progress provides the impetus for our proposal of revised diagnostic criteria for AD. Our framework was developed to capture both the earliest stages, before full-blown dementia, as well as the full spectrum of the illness. These new criteria are centred on a clinical core of early and significant episodic memory impairment. They stipulate that there must also be at least one or more abnormal biomarkers among structural neuroimaging with MRI, molecular neuroimaging with PET, and cerebrospinal fluid analysis of amyloid β or tau proteins. The timeliness of these criteria is highlighted by the many drugs in development that are directed at changing pathogenesis, particularly at the production and clearance of amyloid β as well as at the hyperphosphorylation state of tau. Validation studies in existing and prospective cohorts are needed to advance these criteria and optimise their sensitivity, specificity, and accuracy.

Glossary of terms

- **Mild cognitive impairment**
- Variably defined but includes subjective memory or cognitive symptoms or both, objective memory or cognitive impairment or both, and generally unaffected activities of daily living; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria
- **Amnestic mild cognitive impairment**
- A more specified term describing a subtype of mild cognitive impairment, in which there are subjective memory symptoms and objective memory impairment; other cognitive domains and activities of daily living are generally unaffected; affected people do not meet currently accepted dementia or AD diagnostic criteria
- **Preclinical AD**
- The long asymptomatic period between the first brain lesions and the first appearance of symptoms and which concerns normal individuals that later fulfill AD diagnostic criteria
- **Prodromal AD**
- The symptomatic predementia phase of AD, generally included in the mild cognitive impairment category; this phase is characterised by symptoms not severe enough to meet currently accepted diagnostic criteria for AD
- **AD dementia**
- The phase of AD where symptoms are sufficiently severe to meet currently accepted dementia and AD diagnostic criteria

Research diagnosis of AD

- **Episodic memory impairment**
 - Documented
 - Progressive
 - Isolated or part of a larger syndrome

- **Biomarker evidence of AD**
 - Medial temporal atrophy on MRI
 - Biparietal hypometabolism on FDG PET
 - Amyloid signal on amyloid PET
 - CSF: decreased A β , increased tau/p-tau

Research diagnosis of AD

- **Include both**
 - **MCI of the Alzheimer type**
 - **Dementia of the Alzheimer type**
- **MCI would no longer be a separate condition**
- **Assist in constructing trial populations and drug development**
- **Facilitate regulatory discussions**
- **Likely to be highly specific with some sacrifice of sensitivity; require study**
- **Challenging to apply in clinical practice**

Iter diagnostico della malattia di Alzheimer

■ In tutti i soggetti

- Anamnesi e obiettività generale e neurologica
- Valutazione funzioni cognitive (clinica e test di screening), stato funzionale, sintomi psichici e comportamentali
- Indagini di laboratorio
 - Emocromo, elettroliti, calcio, glucosio, funzionalità epatica e renale, vitamina B12 e folati, sierologia per la lue
- Neuroimaging morfologico (TC o RMN)

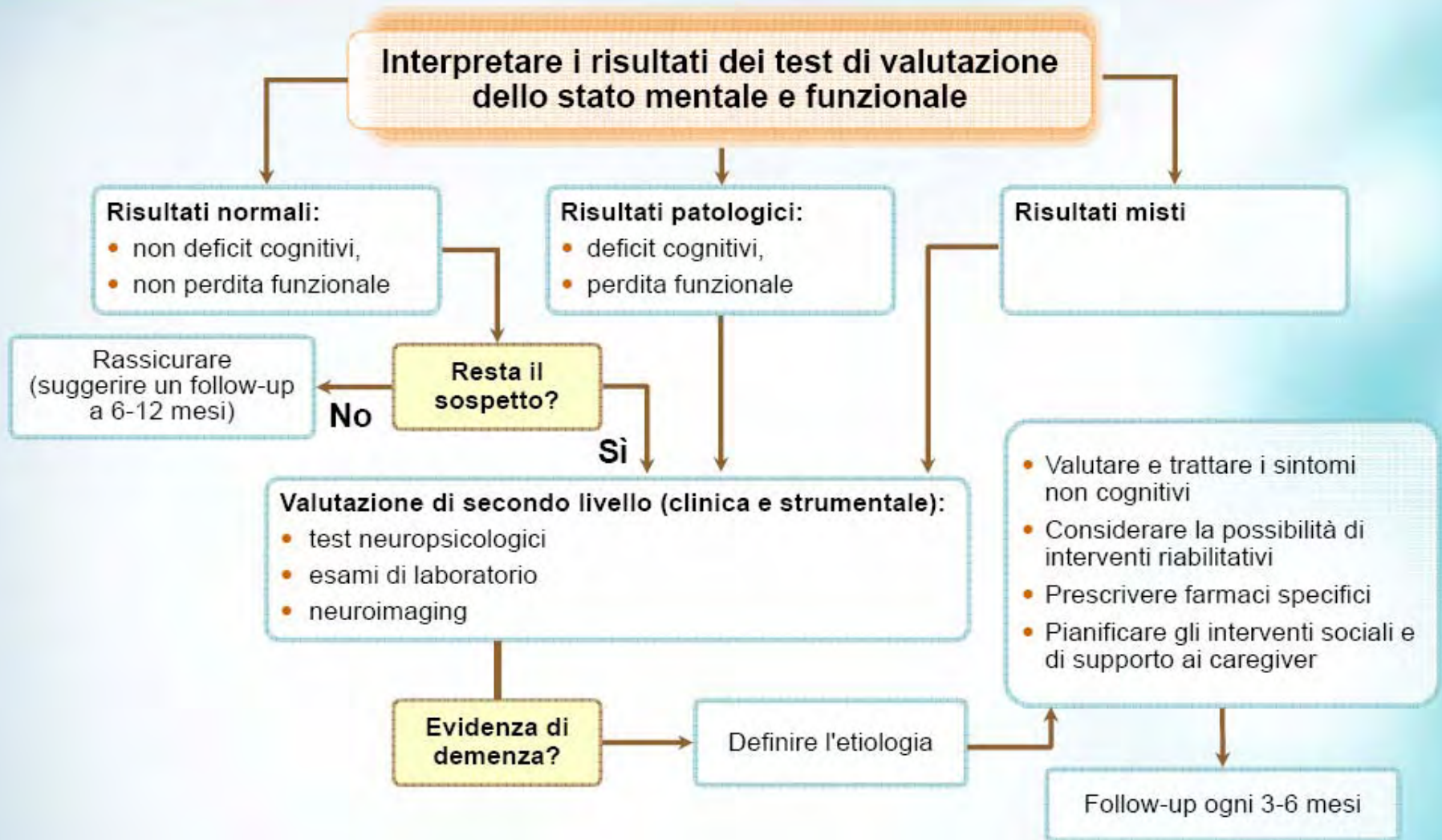
■ Indagini mirate

- Altre indagini di laboratorio
 - Test HIV, radiografia del torace, esame urine, screening tossicologico
- Test neuropsicologici (batteria estesa)

■ Indagini specifiche

- Neuroimaging funzionale (PET, SPECT, RMN funzionale)
- Test genetici (genotipizzazione APOE, mutazioni APP e preseniline)
- Marcatori biologici liquorali (Abeta, proteina tau e fosfo-tau)

Protocollo di valutazione del paziente con sospetta demenza



Fattori di rischio e protettivi per la malattia di Alzheimer

- Fattori genetici
- Fattori ambientali e personalità
 - Educazione e rango sociale
 - Attività fisica ed intellettuale
 - Dieta (vitamina B12, folati, consumo di vino)
- Fattori di rischio vascolare
 - Iperensione arteriosa
 - Iperinsulinemia e diabete mellito
- Farmaci
 - Fans?
 - Statine?
 - Estrogeni?

Fattori di rischio genetici

- L'AD ad esordio presenile (prima dei 60 anni, 6-7% dei casi) nel 13% dei casi mostra un chiaro pattern genetico (trasmissione autosomica dominante). Le mutazioni genetiche fino ad ora dimostrate interessano 3 geni causativi (il gene per l'APP sul cromosoma 21, il gene per la PS1 sul cromosoma 14 e quello per la PS2 sul cromosoma 1).
- Nei casi EOAD il 30-70% delle mutazioni riguarda il gene per la PS1, il 10-15% il gene per l'APP e il 5% il gene per la PS2.
- Nell'LOAD non è stata identificata una singola mutazione genetica causativa, ma molti casi sono legati a un pattern multi genico (gene per l'APOE, gene per SORL1) e a fattori di rischio acquisiti con una forte base familiare (ipertensione arteriosa, diabete mellito).
- Il rischio di una persona che ha un parente di primo grado con una LOAD è leggermente più alto della popolazione generale, anche se molto più basso di una persona con un pedigree per l'EOAD.

Promising Strategies for the Prevention of Dementia

Laura E. Middleton, PhD; Kristine Yaffe, MD

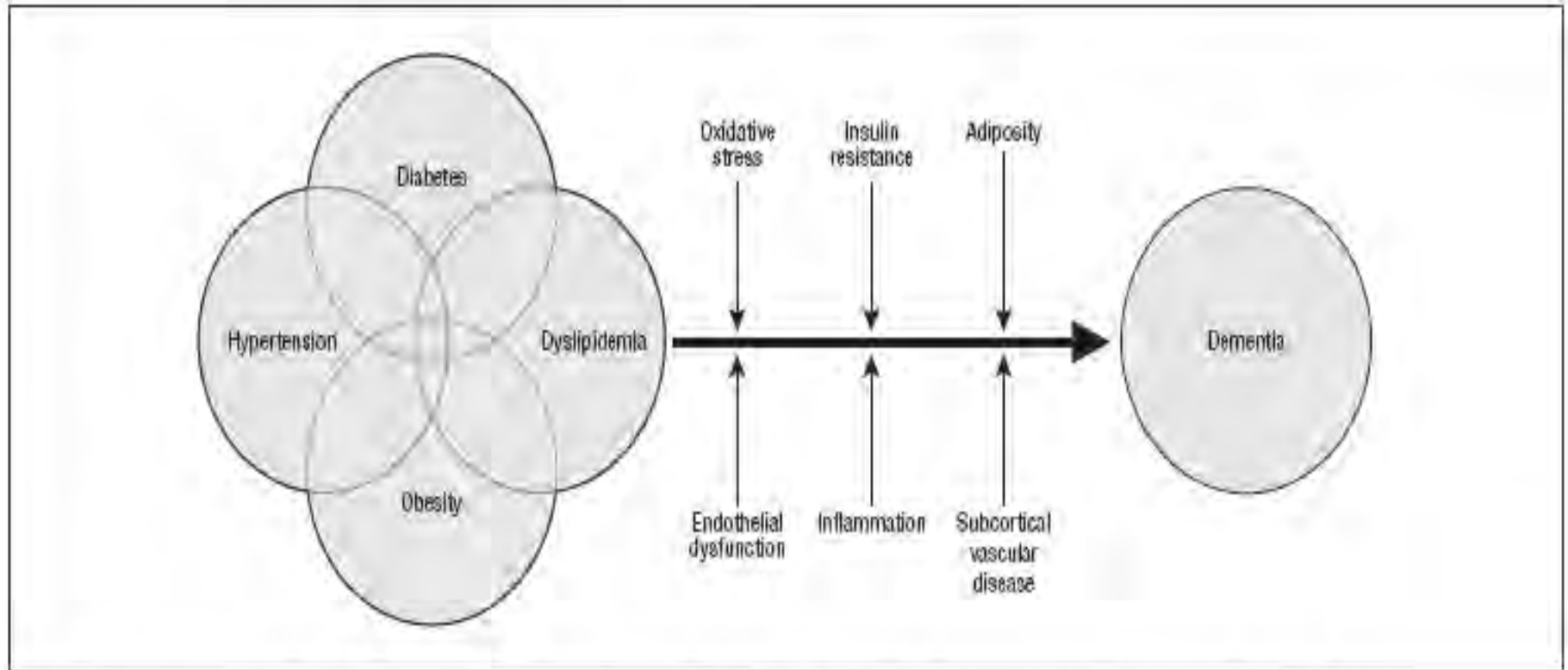


Figure. Possible mechanisms that may explain the association between vascular risk factors and an increased risk of developing dementia.

Systematic Review: NIH State-of-the-Science Conference: Factors Associated With Risk for and Possible Prevention of Cognitive Decline in Later Life

B. L. Plassman, J. W. Williams Jr., J. R. Burke, T. Holsinger, S. Benjamin,

14 June 2010

- **Background:** Many biological, behavioral, social, and environmental factors may contribute to the delay or prevention of cognitive decline.
- **Purpose:** To summarize evidence about putative risk and protective factors for cognitive decline in older adults and the effects of interventions for preserving cognition.
- **Data Sources:** English-language publications in MEDLINE, HUGO, ALZGene, and the Cochrane Database of Systematic Reviews from 1984 through 27 October 2009.
- **Study Selection:** Observational studies with 300 or more participants and randomized, controlled trials (RCTs) with 50 or more adult participants who were 50 years or older, drawn from general populations, and followed for at least 1 year were included. Relevant, good-quality systematic reviews were also eligible.
- **Data Synthesis:** 127 observational studies, 22 RCTs, and 16 systematic reviews were reviewed in the areas of nutritional factors; medical factors and medications; social, economic, or behavioral factors; toxic environmental exposures; and genetics. Few of the factors had sufficient evidence to support an association with cognitive decline. On the basis of observational studies, evidence that supported the benefits of selected nutritional factors or of cognitive, physical, or other leisure activities was limited. **Current tobacco use, the apolipoprotein E e4 genotype, and certain medical conditions were associated with increased risk. One RCT found a small, sustained benefit from cognitive training (high quality of evidence) and a small RCT reported that physical exercise helps to maintain cognitive function.**
- **Conclusion:** Few potentially beneficial factors were identified from the evidence on risk or protective factors associated with cognitive decline, but the overall quality of the evidence was low.

NIH Conferences

**National Institutes of Health State-of-the-
Science Conference Statement:
Preventing Alzheimer Disease and
Cognitive Decline**

14 June 2010,

**10.1059/0003-4819-153-3-201008030-
00260**

Question 1

What factors are associated with the reduction of risk of Alzheimer disease?

- Strong evidence indicates that genetic factors, particularly the apolipoprotein E (ApoE) gene variation, are associated with risk for Alzheimer disease
- Chronic diseases and conditions, such as diabetes, elevated blood cholesterol level in midlife, and depression, have been associated with increased risk for Alzheimer disease. Several dietary and lifestyle factors and medications have also been linked to a decreased risk for Alzheimer disease; these include adequate folic acid intake, low saturated fat consumption, high fruit and vegetable consumption, use of statins, light to moderate alcohol consumption, educational attainment, cognitive engagement, and participation in physical activities.
- Current smoking, never having been married, and having low social support are all reported to be associated with increased risk for Alzheimer disease.

Question 3

What are the therapeutic and adverse effects of interventions to delay the onset of Alzheimer disease? Are there differences in outcomes among identifiable subgroups?

- Although numerous interventions have been suggested to delay Alzheimer disease, the evidence is inadequate to conclude that any are effective.
- Vitamin E: no evidence
- Other nutritional factors (such as other vitamins or the Mediterranean diet) may be beneficial, but evidence to support this conclusion is insufficient. It has been suggested that patients with vitamin deficiency may demonstrate a greater response.
- Gingko biloba: evidence insufficient
- Cholinesterase inhibitors: not effectively prevent Alzheimer disease.
- Evidence from RCTs of antihypertensive medications and hormone replacement (conjugated equine estrogen) is insufficient to indicate that these agents protect against Alzheimer disease.
- Two RCTs of specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs—rofecoxib, naproxen, and celecoxib—suggested an increased incidence of Alzheimer disease with treatment. However, these studies were limited by high dropout rates and early termination because of concerns about toxicity.
- No known medication can be said to reliably delay the onset of Alzheimer disease.
- No RCTs were identified that evaluated the effects of cognitive engagement, physical activities, or other leisure activities for delaying the onset of Alzheimer disease.

E' possibile definire una "storia naturale" dell'AD?

- La **sopravvivenza media** dall'esordio della demenza alla morte è di 4.1 anni (IR 2.5-7.6) per gli uomini e di 4.6 (IR 2.9-7.0) per le donne. (*BMJ 2008;336:258-262*)
- Il **declino medio annuo del MMSE** varia da 2 a 5 punti (*Arch Neurol. 2001;58:449-454; Neurology 2005;65:397-403*)
- Il **declino funzionale** (misurato con la Disability Assessment for Dementia scale, composta da 40 item, 17 relativi ad ADL e 23 a IADL) è di circa 10 punti all'anno (un item ogni 2 mesi) (*Suh GH et al Int J Ger Psychiatr 2004;19:817*)
- Dal 20 al 40% dei pazienti è ricoverato in **NH** a 5 anni (*J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:600-607*)

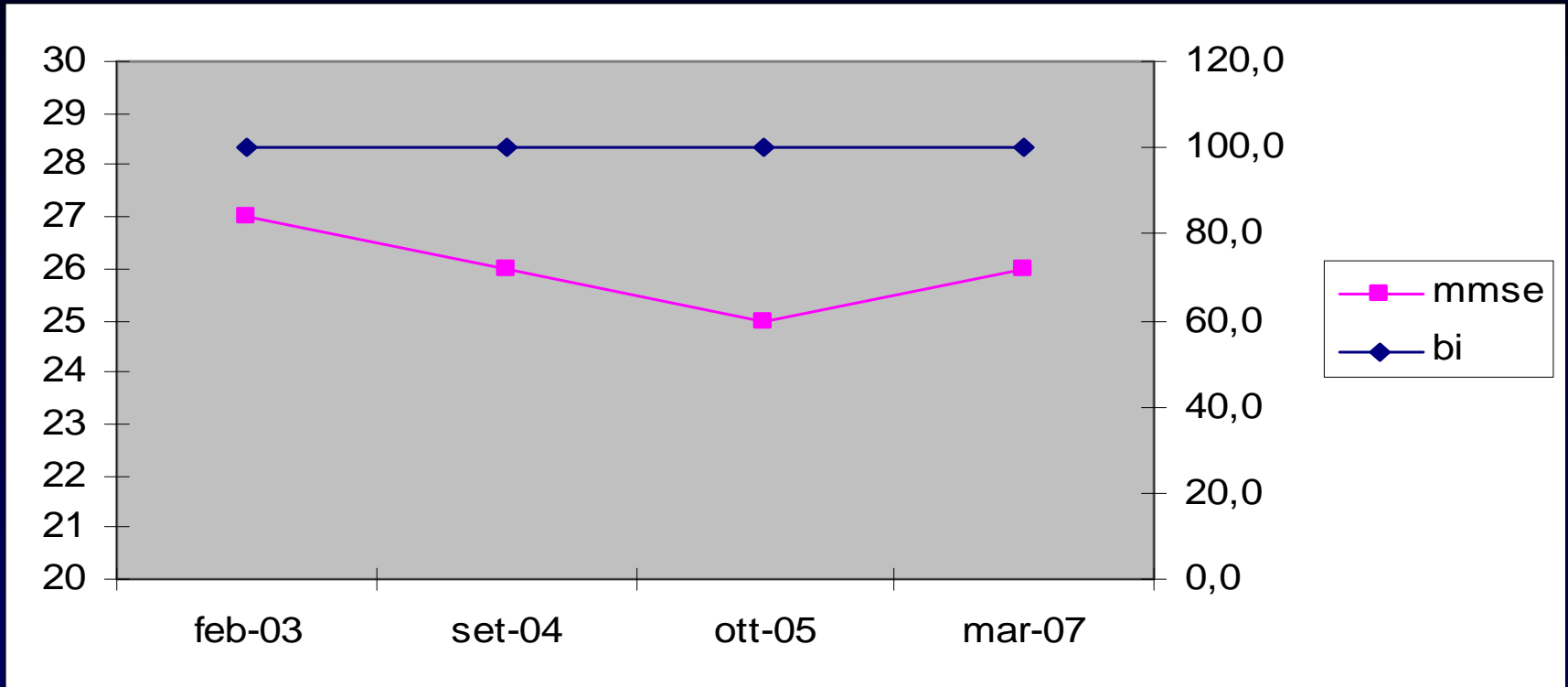
E' possibile definire una "storia naturale" dell'AD?

- In AD mortality rates were higher among those diagnosed at older ages, and among Hispanics; history of diabetes and history of hypertension were independently associated with a shorter lifespan. (Helzner, EP, *Neurology* 2008;71:1489–1495)
- Atrial fibrillation, hypertension, and angina were associated with a greater rate of decline in Alzheimer disease. (Mielke MM *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1850-8.)
- In a population-based study of individuals with incident AD, **use of statins and beta-blockers** was associated with **delay of functional decline**. (Rosenberg PB et al, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:883-92)
- In higher-functioning NH residents, **dual use of ChIs and bladder anticholinergics** may result in **greater rates of functional decline** than use of ChIs alone. (Sink KM et al. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:847-53.)
- In patients who have Alzheimer disease without CVD, **treatment of vascular risk factors** is associated with a **slower decline in Mini-Mental State Examination score**. (Deschaintre Y et al 2009;73:674–680)

Un caso...

- FM, maschio, 82 anni, scolarità 18 anni, coniugato, 2 figli maschi
- Esordio sintomi 2002
- Diagnosi di AD ed inizio terapia con ache-i 2003
- MMSE febbraio 2003= 27
- MMSE marzo 2007= 26
- BI marzo 2007=100
- MMSE agosto 2007= 20; aggiunge memantina

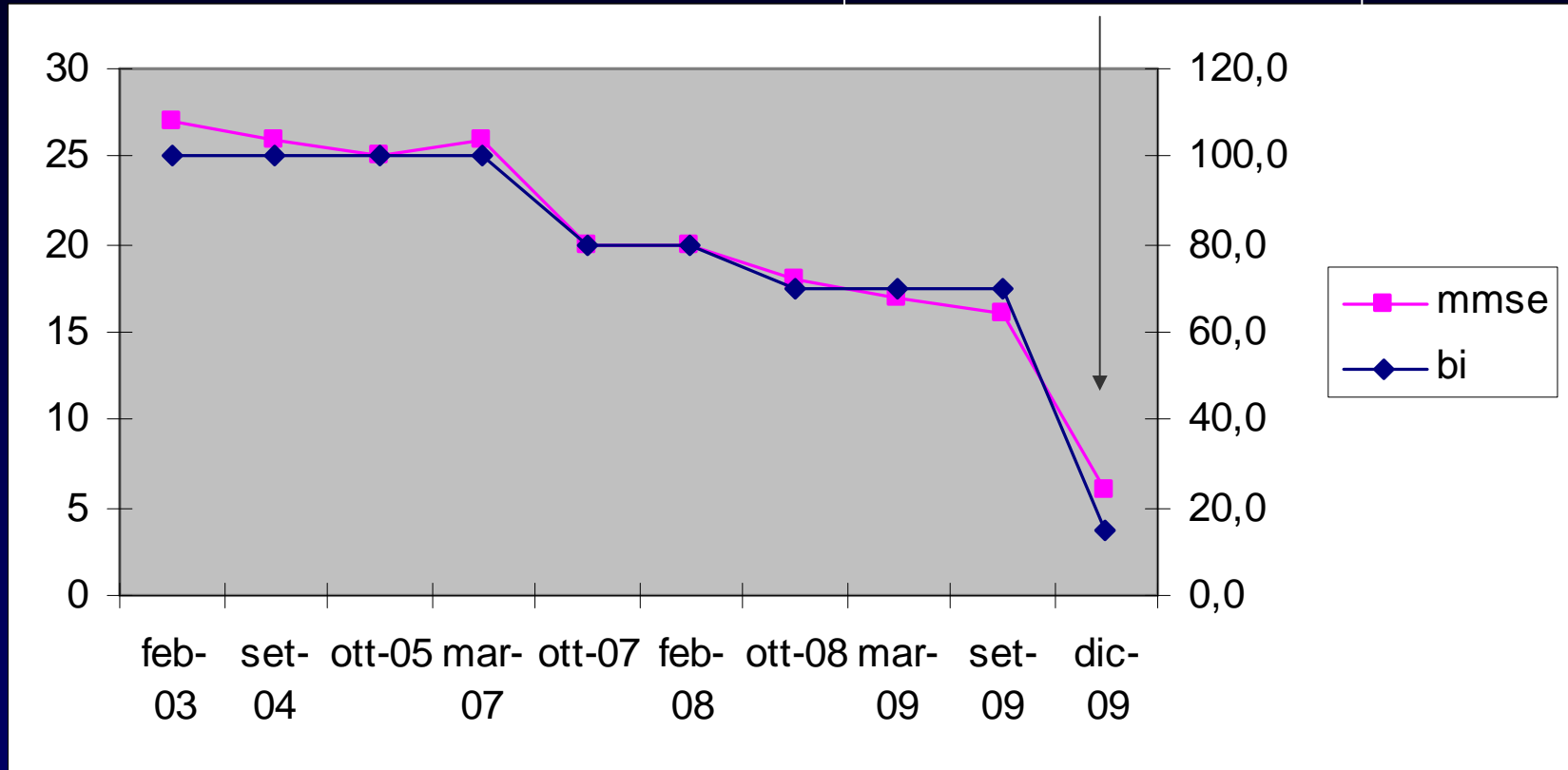
Quale outcome?



Colloquio con il caregiver (moglie): *“...non è più lui... non ce la faccio più ad ascoltarlo: ripete sempre le stesse cose... ho l'impressione che non stiamo facendo nulla per la sua malattia... il futuro mi spaventa... non possiamo renderlo più “calmo”...”*

Quale outcome?

Delirium in sepsi.
Ricovero H.
Ricovero RSA.

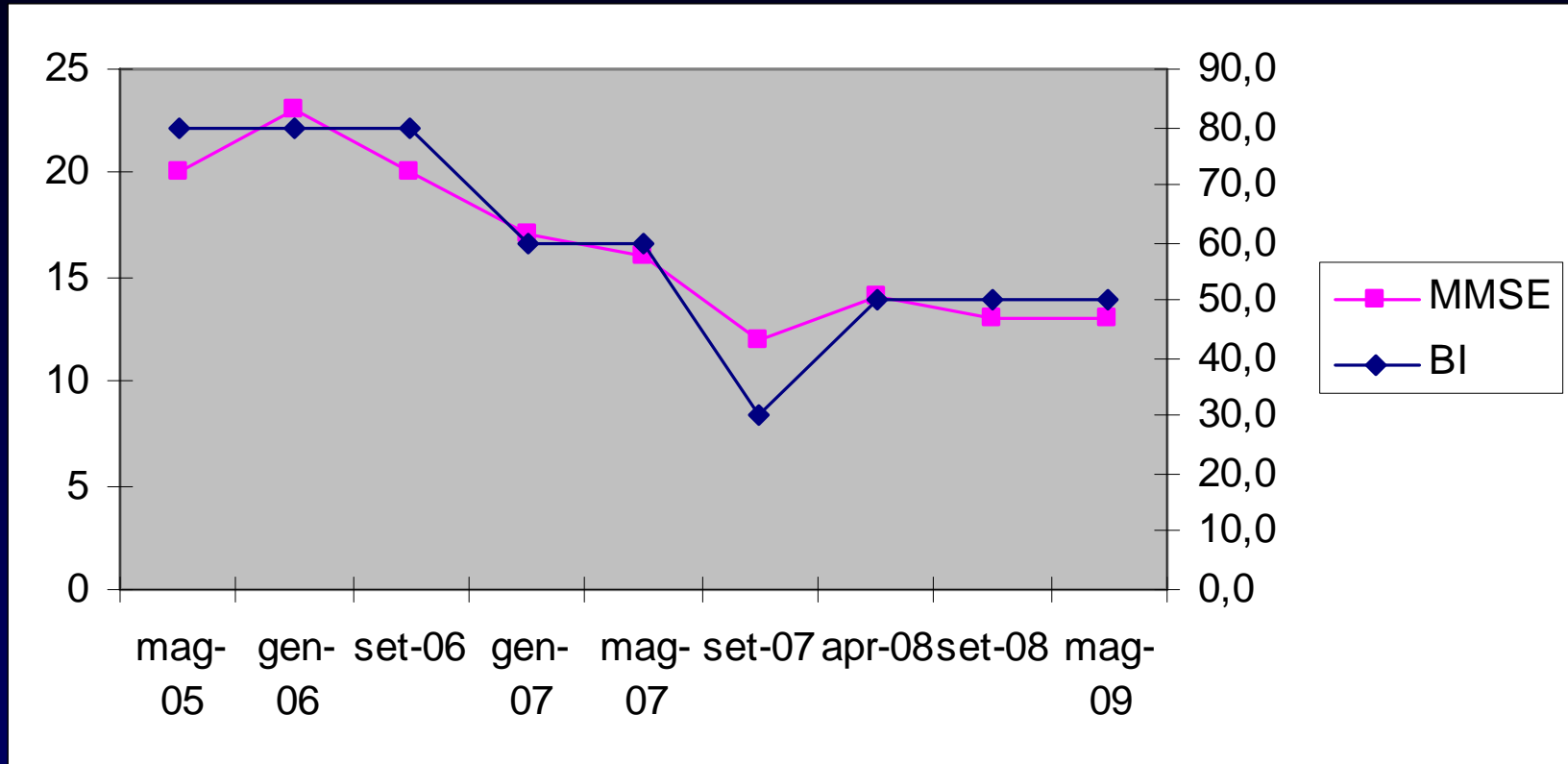


Colloquio con il caregiver (moglie): *“...lo vedo più calmo... mi sembra sereno... ora sono più tranquilla per lui perché so che è protetto per il suo futuro...”*

Un caso...

- ZC, femmina, 80 anni, scolarità 5 anni, coniugata, 3 figlie femmine e 2 maschi
- Esordio sintomi 2003
- Diagnosi di AD ed inizio terapia con ache-i maggio 2005
- MMSE maggio 2005= 20
- MMSE maggio 2009= 13

Quale outcome?



- All'esordio: ideazione paranoidea, irritabilità, notevole sofferenza della famiglia.
- Con la terapia (ache-i e SSRI) buona risposta clinica per due anni.
- Maggio 2007 morte del coniuge; si prova con badante con accentuazione sintomi psicotici. Inizia antipsicotico con peggioramento complessivo.
- Settembre 2007: inserimento in CDI nelle ore diurne; di notte i figli e i nipoti a turno dormono con la paziente. Netta riduzione dei sintomi psicotici.

Perché riconoscere precocemente l'AD

Entro i prossimi 5-10 anni, potrebbero essere disponibili per l'AD dei farmaci 'disease modifying' e tecniche avanzate (imaging, biologia) per la diagnosi precoce

