

EPIDEMIOLOGIA DELLE DEMENZE

La demenza è una delle cause di disabilità più importanti nella popolazione anziana, responsabile di oltre la metà dei ricoveri in casa di riposo (Hofmann et al, 1991). Dato l'aumento della proporzione di soggetti anziani in molti paesi del mondo occidentale, anche il numero di persone affette da demenza è aumentato negli ultimi decenni, ed è probabilmente destinato ad aumentare nei prossimi anni, con impatto crescente sull'organizzazione della società e sul sistema sanitario di molte nazioni (Bianchetti e Trabucchi, 1999). In Italia è stato calcolato che il costo annuale, comprensivo di costi indiretti e diretti, per ogni paziente affetto da malattia di Alzheimer supera i 90 milioni di lire ed è, almeno per ora, per gran parte a carico delle famiglie (Bianchetti et al, 1998).

L'approccio epidemiologico rappresenta, per una malattia cronica come la demenza, un passo molto importante non solo per la descrizione del fenomeno, ma anche per la comprensione dei fattori determinanti e dei fattori di rischio.

Epidemiologia descrittiva

La maggior parte dei lavori di epidemiologia descrittiva ha considerato la *prevalenza* delle demenze -cioè, la proporzione di soggetti affetti da demenza viventi in una popolazione nel momento in cui avviene l'osservazione-. La prevalenza dipende sia dal numero di soggetti colpiti che dal tempo di sopravvivenza degli affetti: la stima della prevalenza di una malattia è, quindi, in grado di fornire un'indicazione solo approssimativa e indiretta dell'*incidenza* -intesa come numero soggetti che sviluppano la malattia in un determinato lasso di tempo (1 anno): coinciderebbe con la prevalenza per una malattia con un tempo di sopravvivenza di 1 anno dalla diagnosi-. La demenza, tuttavia, è una sindrome in cui si riconoscono delle caratteristiche comuni, ma che può essere determinata da un numero rilevante di malattie (oltre 60) con decorso e tempi di sopravvivenza diversi (Small et al, 1997) Inoltre, anche nell'ambito di una stessa malattia demenziale (si pensi, in particolare, all'AD e alle Demenze Vascolari, che, insieme, rappresentano la proporzione più consistente delle demenze, e di cui si parlerà più diffusamente in seguito) il tempo di sopravvivenza è estremamente eterogeneo e varia, da paziente a paziente, in un range che va dai 3 ai 20 anni, circa (Geldmacher e Withehouse, 1996). Per questi motivi, gli studi di prevalenza non sono in grado di distinguere con sufficiente precisione la reale incidenza della sindrome demenziale dal tempo di sopravvivenza dei soggetti affetti, e sono di scarso valore nello studio dei fattori di rischio, che richiedono studi diretti alla valutazione dell'incidenza (studi longitudinali, che seguono una popolazione nel tempo, e non si limitano ad una osservazione puntiforme) (Maggi et al, 1994).

Prevalenza.

I dati più completi sulla prevalenza della demenza in Europa provengono da uno studio collaborativo (Eurodem Prevalence Research Group) che ha selezionato 12 dataset di studi di popolazione condotti in differenti regioni europee, in cui la diagnosi di demenza è stata fatta secondo criteri internazionalmente riconosciuti (criteri del DSM III o equivalenti) (Hofmann et al, 1991). Come si vede dalla tabella 1, la prevalenza della demenza (in questo caso sono comprese sia l'AD che le altre forme di demenza) è molto bassa nelle fasce di età giovanili e, a partire dai 65 anni, raddoppia ogni 5 anni. Nel segmento di popolazione di età più elevata - quello cioè destinato ad aumentare sia in termini relativi che assoluti nei prossimi anni - la prevalenza è molto significativa e supera il 30% oltre i 90 anni. Al disotto dei 75 anni di età risulta lievemente più alta nella popolazione di sesso maschile, mentre il dato si inverte in età più avanzata.

Per ciò che riguarda la popolazione italiana i dati più recenti sono in linea con quanto osservato nel resto d'Europa (Di Caro et al, 1999).

Incidenza.

Gli studi di incidenza della demenza nella popolazione generale attualmente disponibili sono ancora pochi. In tabella 2 sono riportate le caratteristiche principali degli studi longitudinali condotti in Europa e negli Stati Uniti d'America: tutti confermano la tendenza dell'incidenza della demenza ad aumentare esponenzialmente con l'età (Van Duijn et al, 1996). Se, tuttavia, nei soggetti appartenenti al gruppo di età più giovane (65-70 anni) l'incidenza della sindrome risulta essere piuttosto omogenea nei differenti studi (< 1000 nuovi casi l'anno ogni 100.000 abitanti), nelle età più avanzate l'incidenza riscontrata è estremamente variabile da studio a studio: negli ultraottantacinquenni varia dai 2000 casi l'anno ogni 100.000 abitanti di Nottingham, fino agli oltre 8000 casi l'anno di Cambridge.

Uno studio epidemiologico condotto su una coorte di circa 5000 soggetti dai 65 agli 84 anni di età, in 8 centri italiani (Maggi, 1994) ha fornito i primi dati italiani di incidenza della demenza (Maggi et al, 1994; Baldereschi et al, 1999). Anche in Italia la demenza colpisce ogni anno circa l'1,2% della popolazione ultrasessantacinquenne, con un sostanziale aumento del tasso di incidenza con l'età, da circa lo 0,4% tra i soggetti di 65-69 anni fino al 3,2% tra gli individui di 80-84 anni. Proiettando questi tassi sulla popolazione italiana, dobbiamo aspettarci ogni anno 96.000 nuovi casi di demenza.

L'incremento con l'età dei tassi di incidenza appare dovuto negli uomini alla demenza vascolare e alla malattia di Alzheimer, nelle donne prevalentemente alla malattia di Alzheimer (Fratiglioni et al, 1997; Launer et al, 1999; Rocca et al, 1998).

Gli studi disponibili offrono comunque dati relativamente incostanti relativamente alla prevalenza di AD e VD in rapporto all'età ed al sesso (si veda la tabella 3). La differente distribuzione delle malattie dementi tra maschi e femmine suggerisce, comunque, che fattori ormonali e/o di stile di vita legati al sesso possano avere un ruolo etio-patogenetico importante nel determinare la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare.

Cosa succede nei "molto vecchi"?

Il decadimento cognitivo demenziale è così frequente -cioè: la prevalenza della demenza è così alta- nelle popolazioni di età più avanzata, da aver indotto alcuni ricercatori a suggerire che la demenza fosse un correlato inevitabile dell'invecchiamento (Drachman, 1994). I sostenitori di tale ipotesi, partendo dall'osservazione che non esistono markers biologici sicuri e patognomonici per demenza, hanno concluso che questo tipo di disordine sia un continuum con l'invecchiamento normale e rappresenti solo il grado estremo del declino cognitivo che si riscontra anche nell'invecchiamento fisiologico normale. Tale ipotesi suggerisce che la demenza sia solo l'"end point" dei normali processi di invecchiamento cerebrale, e che tutti svilupperebbero demenza se vivessero abbastanza a lungo per permettere ai sintomi di esprimersi. In realtà, gli studi di prevalenza e -a maggior ragione- di incidenza che comprendano dati su soggetti ultraottantenni sono scarsi, e la stima della prevalenza della demenza in età molto avanzata è solo una proiezione di ciò che avviene nelle età precedenti, con l'assunzione che il trend di incremento sia costante (Di Caro et al, 1999). Su questa base, alcuni autori, partendo da studi epidemiologici condotti su popolazioni di età inferiori, hanno previsto una prevalenza di demenza di oltre il 60% (62 e 77%, rispettivamente) nei soggetti di età superiore ai 95 anni (Jorm et al, 1987; Preston, 1986). La possibilità di un asintoto nella curva della prevalenza della demenza in corrispondenza delle fasce di età più avanzate non è ancora stata sufficientemente considerata. Esistono, tuttavia, evidenze recenti che di un appiattimento della curva a partire dai 90 anni: il trend di aumento della prevalenza,

in altre parole, tenderebbe ad assestarsi intorno al 42-44%, suggerendo che la demenza non rappresenta, quindi, né l'invecchiamento normale, né una semplice variante accentuata dell'invecchiamento, ma una malattia che colpisce in un range di età ampio ma definito e limitato, età-correlata, ma non determinata dall'età in sé ("age related disease", e non "ageing related disease") (Ritchie et al, 1995). Questo punto sarà senz'altro un importante argomento di studio nei prossimi anni, perché la fascia di età al di sopra degli 85 anni sembra rappresentare la porzione di popolazione in più rapido aumento nel mondo occidentale.

Le demenze: cause differenti per sindromi differenti

Le malattie che si esprimono con una demenza sono oltre 60 (Small et al, 1997). La malattia di Alzheimer è la forma più frequente, responsabile di circa il 50-70% dei casi di demenza, il 10-20% è su base vascolare, mentre altre patologie neurodegenerative, quali la demenza a corpi di Lewy e la malattia di Pick, costituiscono la causa della demenza nel 10-30% dei casi; il 5-20% è secondario a patologie potenzialmente reversibili (tabella 4) (Boller et al, 1999).

Demenza di Alzheimer

È la forma più frequente, responsabile di circa il 50 - 60% delle demenze, con una prevalenza che è maggiore nel sesso femminile e -come tutte le demenze, in generale- aumenta con l'aumentare dell'età: meno dell'1% dei soggetti al di sotto dei 60 anni risulta esserne affetto, mentre la malattia colpisce il 5 -10% degli ultrasessantacinquenni, ed oltre il 20% dei soggetti dopo gli 80 anni (Bianchetti et al. 2000). La prevalenza negli istituti per non autosufficienti varia dal 15 al 60%. In Italia è stata calcolata una prevalenza di circa il 6% tra gli individui di oltre 65 anni di età, con un'incidenza di 2.4 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti per la fascia d'età tra i 40 e i 60 anni, e di 127 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti per i soggetti di età superiore a 60.

Le conoscenze sull'epidemiologia della malattia di Alzheimer sono rapidamente aumentate nell'ultimo decennio. Studi di popolazione svolti in diverse aree del mondo occidentale hanno dimostrato che la prevalenza della Demenza di Alzheimer aumenta in maniera esponenziale in soggetti tra i 65 e gli 85 anni di età, raddoppiando ogni 5-6 anni di età; l'aumento di prevalenza età correlato è simile in differenti popolazioni studiate (Cina, Giappone, Gran Bretagna, Francia, Italia, Stati Uniti) (Di Caro et al, 1999). Oltre all'età, anche altre variabili socio-demografiche e ambientali (sesso, scolarità, professione, familiarità, storia di traumi cranici ripetuti malattia coronarica) sono state generalmente riconosciute come probabili fattori di rischio indipendentemente dalla popolazione (Bianchetti et al, 2000). Da queste osservazioni, associate alle attuali conoscenze sulle caratteristiche molecolari, genetiche ed anatomopatologiche sull'AD, emerge un quadro che indica l'interazione nel tempo di fattori di rischio ambientali o culturali e fattori biologici nella determinazione della malattia.

Demenza vascolare

Studi epidemiologici svolti in paesi del mondo occidentale indicano che il 20-30% di tutte le forme di demenza è costituito da Demenza Vascolare (Hebert et al, 1995). Alcuni autori affermano, tuttavia, che la diagnosi di demenza vascolare sarebbe sottostimata, e che la prevalenza delle forme demenziali vascolari sarebbe più elevata -cosa senz'altro vera in paesi come Cina e Giappone, dove la demenza vascolare costituisce circa il 50% di tutte le forme di demenza (Yoshitake et al, 1995). Anche nel caso della Demenza Vascolare, l'epidemiologia della malattia è mutata dopo la pubblicazione e l'adozione, negli studi clinici, dei criteri diagnostici NINDS-AIREN (Roman et al, 1993); in passato, nella maggior parte degli studi, il concetto di Demenza Vascolare coincideva con quello di

Demenza Multiinfartuale, e altre cause di demenza vascolare diverse dagli infarti cerebrali erano poco studiate (Erkinjuntti, 1997).

I criteri diagnostici NINDS-AIREN definiscono e descrivono le lesioni vascolari potenzialmente responsabili di demenza vascolare, soffermandosi e sottolineando, in particolare, l'importanza dell'estensione e sede delle lesioni stesse. Complessivamente, forniscono un quadro complesso, in cui l'entità "demenza vascolare" è descritta come una sindrome legata a differenti cause e con manifestazioni cliniche variabili, che non rappresenta, dunque, un'entità unitaria e omogenea (Nyenhuis et al, 1998).

Serie cliniche neuropatologiche recenti, hanno stimato un'accuratezza diagnostica di circa il 90% con i criteri diagnostici NINDS-AIREN (Ransmayr et al, 1998).

Angelo Bianchetti
Ospedale Ancelle della Carità - Cremona
Gruppo di Ricerca Geriatrica - Brescia

Tabella 1.

Prevalenza della demenza in 12 regioni dell'Europa (Eurodem Prevalence Research Group, 1991)

Classi di età	Prevalenza
60 64 anni	1.0%
65 69 anni	1.4%
70 74 anni	4.1%
75 79 anni	5.7%
80 84 anni	13.0%
85 89 anni	21.6%
90 94 anni	32.2%

Tabella 2

Caratteristiche generali degli studi di incidenza di demenza e della Malattia di Alzheimer nella popolazione generale.

	Numero di soggetti studiati	Periodo di follow-up (anni)	Range di età
Europa			
Lundby (Svezia) (C)	3563	25	Tutte
Gothenburg (Svezia) (D)	385	4-5	70-79
Mannheim (Germania) (E)	1912	7-8	>65
Bordeaux (Francia) (F)	2792	3	>65
Liverpool (Gran Bretagna) (G)	1070	3	>65
Nottingham (Gran Bretagna) (H)	1042	4	>65
Cambridge (Gran Bretagna) (I)	1195	2.4	>75
Londra (Gran Bretagna) (J)	705	3	>65
Stati Uniti			
Rochester (K)	55000	25	Tutte
New York (L)	488	8	>75
Framingham (M)	2117	10	>65
East Boston (N)	2321	4.3	>65

Modificata da van Duijn, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:478-488.

Tabella 4

Frequenza delle varie forme di demenza

Demenza di Alzheimer	50-60%
Demenza vascolare	10-20%
Demenza a corpi di Lewy	7-25%
Malattia di Pick e demenza fronto-temporale	2-9%
Altre forme di demenza	5-15%
Demenze reversibili	5-20%

Bibliografia

- Baldereschi M., Di Carlo A., Lepore V., et al. Sex differences in the incidence of dementing diseases in the Italian elderly: the ILSA Study. *Neurology* 52(Suppl. 2): A436; 1999.
- Bianchetti A, Trabucchi M: Alzheimer's disease. In: Govoni S, Bolis CL, Trabucchi M (eds): *Dementias. Biological bases and clinical approach to treatment*. Springer-Verlag Italia, Milano, pp 77-102, 1999
- Bianchetti A, Trabucchi M: La valutazione del paziente. In: Trabucchi M (a cura di). *Le demenze*. UTET Ed., Torino, 2000.
- Bianchetti A., Geroldi C., Trabucchi M. La malattia di Alzheimer in Italia: qualità e costi dell'assistenza. *Science Adv Ed*, Milano. 1998.
- Boller F, Traykov L. Classification and diagnosis of dementias. In: Govoni S, Bolis CL, Trabucchi M: *Dementias. Biological bases and clinical approach*. Springer-Verlag Italia, Milano, pp 51-76, 1999
- Di Carlo A., Baldereschi M., Inzitari D., Amaducci L. Dementias, the dimension of the problem: epidemiology notes. In: Govoni S., Bolis C.L., Trabucchi M. (Eds) *Dementias. Biological bases and clinical approach to treatment*. Springer-Verlag Italia, Milano pp 1-18; 1999
- Drachman DA: If we live long enough, will we all be demented? *Neurology* 1994;44:1563-1565.
- Erkinjuntti T. Vascular dementia: challenge of clinical diagnosis. *Int Psychogeriatr* 1997;9(S1):51-8
- Fratiglioni L: Epidemiology of Alzheimer's disease. Issues of etiology and validity. *Acta Neurol Scand* 1993; 145:1-70.
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med*, 335:330-336, 1996
- Hebert R. Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology*. 1995;14:240-57
- Hofmann A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR, Dartigues JF, da Silva Droux A, Hagnell O: The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 20:736-48, 1991.
- Jorm A, Korten A, Henderson A. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-479.
- Launer L.J., Andersen K., Dewey M.E., et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52: 78-84.
- Maggi S., Zucchetto M., Grigoletto F., et al. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging Clin Exp Res* 6: 464-473; 1994.
- Nyenhuis DL, Gorelick PB. Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Geriatr Soc*, 46:1437-1448; 1998
- Preston GAN. Dementia in elderly adults: prevalence and institutionalization. *J Gerontol* 1986;41:261-267.
- Ransmayr G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer type--comparison of clinical classifications. *J Neural Transm Suppl* 1998;53:79-90
- Ritchie RK, Kildea D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? --evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995;346:931-934.
- Rocca W.A., Cha R.H., Waring S.C., Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease: a reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 51-62.

- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. *Neurology* 1993;43:250-260
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, Finkel SI et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus Statement of the American Association for Geriatric psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 278:1363-1371, 1997
- Van Duijn CM. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:478-488.
- Yoshitake T. Kiyohara Y. Kato I. Ohmura T. Iwamoto H. Nakayama K. Ohmori S. Nomiyama K. Kawano H. Ueda K. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*. 1995;45:1161-8.