

IL GLOBAL BURDEN OF DISEASE DELLE DEMENZE: IL CONTRIBUTO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ PER AFFINARE LA MISURAZIONE E L'ALLINEAMENTO ALLA REALTÀ ITALIANA



Lucia Galluzzo, Brigid Unim e Graziano Onder
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, ISS

RIASSUNTO - La demenza interessa almeno 50 milioni di individui nel mondo ed è riconosciuta come una delle patologie con il più alto costo sociale. Per indirizzare e programmare i servizi e gli interventi necessari, è indispensabile disporre di stime attendibili sulla sua frequenza e sui fattori di rischio modificabili. Tale urgenza è stata recepita dal Global Burden of Diseases (GBD) che coinvolge oltre 7.000 ricercatori di varie istituzioni internazionali, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il contributo ISS alle stime GBD sulle demenze è stato essenzialmente metodologico. Il coinvolgimento ha avuto inizio nel 2018 ed è attualmente parte delle attività coordinate dal Gruppo di lavoro ISS-GBD.

Parole chiave: demenza; Global Burden of Disease; epidemiologia

SUMMARY (*The Global Burden of Disease of dementia: ISS involvement in improving the estimation and alignment to the Italian context*) - Dementia is one of the conditions with the highest social cost, and affects at least 50 million individuals in the world. The availability of reliable data on its frequency and modifiable risk factors is essential to plan appropriate services and interventions. This urgent need has been recognized by the Global Burden of Diseases (GBD) research programme, which involves more than 7,000 researchers from various international institutions, including the Istituto Superiore di Sanità (ISS). Our involvement in improving the GBD estimates related to dementia started in 2018, and is currently part of the activities coordinated by the ISS-GBD working group.

Key words: dementia; Global Burden of Disease; epidemiology

lucia.galluzzo@iss.it

Nel corso degli ultimi decenni, parallelamente all'allungamento della speranza di vita, si è gradualmente passati da una preponderanza di malattie infettive e carenziali a una maggiore prevalenza di condizioni cronic-degenerative, quali le patologie cardiovascolari e quelle legate al deterioramento neuro-cognitivo, tra cui la malattia di Alzheimer (AD) e le altre forme di demenza. Tale transizione epidemiologica (dapprima evidente quasi esclusivamente nei Paesi a più alto reddito), sebbene caratterizzata da un livello di letalità relativamente ridotto, è contraddistinta da un elevato carico di disabilità e perdita di autosufficienza (1).

La demenza è la settima causa di morte nel mondo ed è riconosciuta come una delle condizioni patologiche con il più alto costo sociale a livello globale (2), responsabile di quasi il 12% degli anni di vita vissuti in condizioni di disabilità riconducibili alle patologie croniche (3). Si stima che i soggetti affetti

da demenza nel mondo siano oltre 50 milioni, e che tale numero sia destinato ad aumentare, soprattutto nei Paesi in condizioni socio-economiche più svantaggiate. Inoltre, a causa dello stigma sociale e dello scarso riconoscimento che contraddistingue questa condizione, si ipotizza che globalmente circa il 75% degli individui affetti da demenza non sia mai stato sottoposto a una procedura diagnostica; a essi dovrebbero aggiungersi anche le mancate diagnosi dovute ai problemi di accesso ai servizi durante la pandemia di COVID-19 (4).

È evidente che per far fronte a un problema di tali dimensioni e implicazioni a livello individuale e sociale, il primo passo è quello di disporre di stime attendibili sulla frequenza e sui fattori di rischio modificabili associati alle demenze, così da indirizzare e programmare i servizi e gli interventi più appropriati. Tale urgenza è stata correttamente recepita dal Global Burden ►



of Diseases (GBD) (5), un programma di ricerca globale - coordinato dall'Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) dell'Università di Washington (Seattle, USA), finanziato dalla fondazione Bill e Melissa Gates - che coinvolge oltre 7.000 ricercatori e ricercatrici provenienti da vari enti e istituzioni internazionali, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il programma ha lo scopo di raccogliere dati e analizzare il carico di malattia (*burden of disease*) di circa 400 condizioni patologiche (incluse le demenze), infortuni e fattori di rischio, rilevate in oltre 200 Paesi e aree geografiche. I dati prodotti e divulgati dal GBD consentono comparazioni per sesso, età e luogo, nonché l'osservazione di trend temporali a partire dal 1990, con lo scopo di favorire la corretta allocazione di risorse e il monitoraggio delle politiche socio-sanitarie, riducendo le disuguaglianze.

Il presente articolo descrive il contributo del Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento dell'ISS al miglioramento delle stime GBD sulle demenze. Tale attività ha avuto inizio nel 2018 articolandosi essenzialmente in:

- collaborazione diretta con l'IHME e la rete dei collaboratori coinvolti nelle stime GBD relative alle demenze;
- partecipazione alla COST Action CA18218 European Burden of Disease Network.

Entrambe le attività ricadono in un'ampia cooperazione tra ricercatori italiani e il GBD, che per l'ISS si è concretizzata dapprima con l'adesione all'Italian GBD Network (a oggi 25 enti di ricerca italiani aderenti, coordinati dall'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico materno infantile Burlo Garofalo di Trieste) e poi con l'adozione, nel febbraio 2021, del protocollo di intesa tra ISS e IHME e la conseguente costituzione del Gruppo di lavoro ISS-GBD (6).

Collaborazione diretta con l'IHME e il GBD dementia collaborators network

La nostra collaborazione prende le mosse da contatti diretti da parte dell'IHME favoriti dalle nostre precedenti esperienze scientifiche nell'ambito dell'epidemiologia delle demenze. Tra queste, il calcolo della prevalenza delle varie forme di demenza e il follow-up di mortalità, condotti per la prima volta in una popolazione italiana (7), lo studio longitudinale delle demenze e del deficit cognitivo nell'ambito della coorte di anziani ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) (8), fino alla collaborazione con il consorzio europeo DESCRIPA (DEvelopment of Screening guidelines and CRIteria for Predementia Alzheimer's disease). Quest'ultimo, attraverso l'armonizzazione in un unico database dei dati derivanti dai principali studi europei sulla demenza (tra cui l'ILSA) ha consentito di procedere all'analisi della capacità predittiva dell'indice LIBRA (Lifestyle for BRAin health) nella valutazione del potenziale di intervento preventivo in soggetti dementi, classificati per livelli di rischio nei fattori modificabili (9).

Come accennato, il GBD calcola e confronta stime di prevalenza, incidenza e mortalità per le varie condizioni indagate, e ne misura l'impatto utilizzando tre indicatori fondamentali: anni di vita persi per mortalità prematura (Years of Life Lost, YLLs), anni di vita vissuti in condizioni di disabilità (Years of Life lived with Disability, YLDs) e anni di vita aggiustati per disabilità (Disability Adjusted Life Years, DALYs). Quest'ultimo, determinato dalla somma dei due precedenti indicatori (YLLs e YLDs), è l'indicatore principale per misurare il carico di malattia sulla sopravvivenza sia in termini di mortalità prematura che di disabilità. L'intero progetto si basa quindi sulla disponibilità di dati affidabili sulla mortalità, la morbilità e i fattori di rischio, specifici per sesso ed età, relativi ai vari Paesi analizzati nel GBD. Una delle maggiori limitazioni nella produzione di stime sulle demenze è la carenza di dati attendibili, ossia derivanti da indagini condotte su ampi campioni rappresentativi della popolazione di riferimento, che adottino criteri diagnostici standardizzati e validati; problematica che diviene ancor più evidente nelle regioni geografiche meno agiate.

Il primo studio GBD nell'ambito delle demenze al quale abbiamo collaborato si proponeva appunto di arginare la carenza di fonti, mettendo a punto e testando la validità di una metodologia innovativa

per stimare la frequenza della demenza, in assenza di indagini campionarie specifiche (10). Lo studio prevedeva l'applicazione di un modello multidimensionale basato sulla teoria di risposta all'item (Item Response Theory, IRT), con lo scopo di calcolare il potenziale predittivo (tramite punteggi fattoriali) delle capacità cognitive e funzionale (intese come fattori latenti) rispetto alla prevalenza di demenza, e valutando la praticabilità e l'accuratezza di tale modello nello stimare la demenza attraverso variabili presumibilmente predittive. La procedura di analisi, schematizzata in Figura, utilizzava dati relativi a soggetti di età ≥ 70 selezionati da due studi: il primo (Health and Retirement Study, HRS) rappresentativo della popolazione ma non finalizzato alla diagnosi di demenza (n. 6.358); il secondo (Aging, Demographics and Memory Study, ADAMS), condotto su un sub-campione HRS, con una procedura diagnostica specifica, utilizzata per la validazione dell'algoritmo (n. 773).

In generale, la procedura ha mostrato un buon valore di discriminazione della demenza con un'area sotto la curva - Area Under the Curve (AUC) = 0,97 (il livello massimo di accuratezza di un test o procedura diagnostica è AUC = 1), rivelandosi in grado di individuare correttamente l'88% dei soggetti con diagnosi di demenza allo studio ADAMS.

A differenza dei modelli predittivi precedentemente testati nell'ambito dell'HRS, l'applicazione di questo algoritmo non richiede la disponibilità di dati longitudinali di confronto, ma solo la condivisione di un subset di item in comune con il campione di validazione, lasciando presupporre la possibilità di adattare il modello e impiegarlo in altri contesti epidemiologici con carenza di indagini specifiche sulle demenze.

Recentemente è stata pubblicata un'analisi del GBD sulla prevalenza globale di demenza stimata per il 2019 e il 2050; allo studio hanno collaborato ricercatori pro-

venienti da numerosi istituti internazionali di ricerca, tra cui l'ISS (11). Le proiezioni 2019-2050 evidenziano una prevalenza di demenza essenzialmente stabile (variazione percentuale stimata 0,1%, intervallo di confidenza 95% -7,5-10,8), a fronte di un aumento esponenziale nel numero assoluto di dementi (57,4 milioni nel 2019, 152,8 nel 2050), attribuibile all'incremento demografico e all'invecchiamento della popolazione, rispettivamente in area sub-sahariana e nell'Asia orientale.

In entrambe le ricerche il nostro apporto è stato essenzialmente metodologico e di verifica dei risultati, alla luce delle precedenti esperienze nell'ambito dell'epidemiologia delle demenze, con l'obiettivo di migliorare e uniformare gli strumenti per la quantificazione del carico di malattia attribuibile alle demenze a livello nazionale e internazionale.

Collaborazione alla COST Action CA18218 - European Burden of Disease Network

La COST Action CA18218 - European Burden of Disease Network è finanziata dall'Unione Europea, nell'ambito del programma Horizon 2020, per la durata di 48 mesi (2019-2023) ed è coordinata dall'Institute for Health Sciensano (Belgio). Il network mira a integrare e a rafforzare le competenze professionali nella valutazione del carico delle malattie in Europa e nei Paesi extra-europei, grazie alla collaborazione di più di 300 esperti provenienti da 38 Paesi (12).

Una risposta tempestiva, solida e completa alle domande sull'impatto delle malattie più rilevanti e sui principali fattori di rischio per la salute sta diventando sempre più pressante in quanto essenziale per informare il processo decisionale in sanità pubblica, individuando le priorità di utilizzo delle risorse disponibili. Tuttavia, la metodologia del GBD è complessa, richiede una grande quantità di dati e una notevole ►

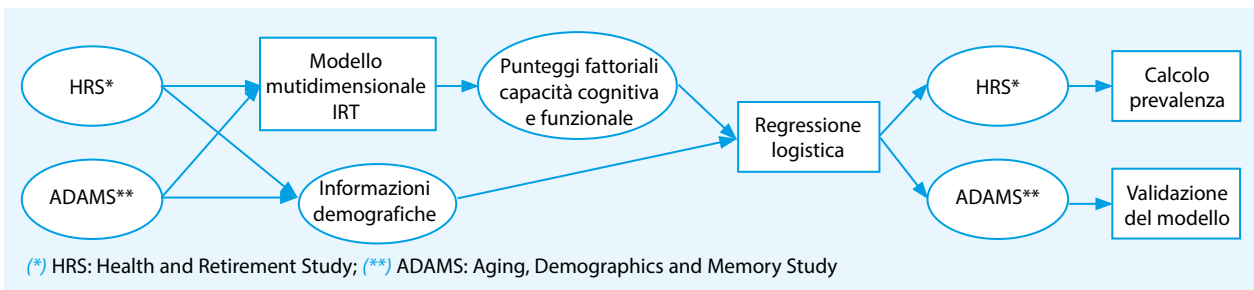


Figura - Flow chart procedura utilizzata per stimare la prevalenza di demenza e valutare il modello applicato (10)

capacità analitica, creando grandi disparità tra i ricercatori e le nazioni nella loro possibilità di condurre gli studi sul GBD in totale autonomia e di interpretare correttamente le stime prodotte da IHME o da altri istituti di ricerca (13). La COST Action CA18218 affronta queste sfide, favorendo la collaborazione tra ricercatori, sostenendo lo sviluppo di competenze tecnico scientifiche nei vari Paesi, e fornendo una piattaforma per supportare i progressi metodologici e l'applicazione delle conoscenze.

L'azione è strutturata in tre pilastri verticali e due orizzontali, e dai corrispondenti Working Groups (WG). I pilastri verticali sono focalizzati sul carico di malattia relativo a: malattie non trasmissibili e infortuni (WG1), malattie trasmissibili (WG2) e fattori di rischio (WG3); i pilastri orizzontali sono incentrati sulle attività trasversali e olistiche, ovvero sulla metodologia GBD (WG4) e sul trasferimento della conoscenza (WG5). I ricercatori del Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento sono coinvolti sia nel comitato per la gestione complessiva, che nelle attività dei diversi WG (ad eccezione del WG2) e partecipa a diverse task force, tra cui quella sulle demenze, di recentissima costituzione. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. World Health Organization. *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. *World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable risk factors*. London: Alzheimer's Disease International; 2014.
4. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, et al. *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. London: Alzheimer's Disease International; 2021.
5. Institute of Health Metrics and Evaluation. *About GBD. The Global Burden of Disease: a critical resource for informed policymaking* (<https://www.healthdata.org/gbd/about>).
6. Carinci A, Loreto G, D'Errigo P, et al. Il nuovo network ISS per il Global Burden of Disease. *Not Ist Super Sanità* 2022;35(5):8-12.
7. Bonaiuto S, Mele M, Galluzzo L, et al. Survival and dementia: a 7-year follow-up of an Italian elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1995;20(1):105-13. doi: 10.1016/0167-4943(94)00612-b.
8. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement* 2013;9(2):113-22. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.223.
9. Vos SJB, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Modifiable risk factors for prevention of dementia in midlife, late life and the oldest-old: validation of the LIBRA Index. *J Alzheimers Dis* 2017;58(2):537-47. doi: 10.3233/JAD-161208.
10. GBD 2019 Dementia Collaborators. Use of multidimensional item response theory methods for dementia prevalence prediction: an example using the Health and Retirement Survey and the Aging, Demographics, and Memory Study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021;21(1):241. doi: 10.1186/s12911-021-01590-y.
11. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022;7(2):e105-25. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
12. COST Action CA18218. European Burden of Disease Network (<https://www.burden-eu.net/>).
13. O'Donovan MR, Gapp C, Stein C. Burden of disease studies in the WHO European Region—a mapping exercise. *Eur J Public Health* 2018;28(4):773-8. doi: 10.1093/eurpub/cky060.

TAKE HOME MESSAGES

Oltre 50 milioni di individui nel mondo sono dementi. Per affrontare efficacemente la demenza è indispensabile disporre di stime attendibili sulla sua frequenza e sui fattori di rischio modificabili.

L'ISS fornisce il suo contributo metodologico al miglioramento delle stime del Global Burden of Disease (GBD) sulle demenze e partecipa alla COST Action European Burden of Disease Network.

È stata testata e validata una metodologia innovativa per stimare la frequenza della demenza in assenza di indagini campionarie specifiche, particolarmente promettente per i Paesi a più basso reddito.

Le proiezioni GBD 2019-2050, a cui l'ISS ha contribuito, evidenziano una prevalenza globale di demenza presoché stabile, a fronte di un numero assoluto di dementi più che triplicato.