

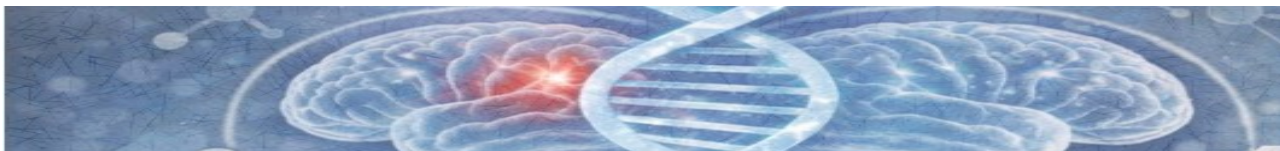


BREVE RAPPORTO

Studio gemellare per l'identificazione di nuovi fattori di rischio e biomarcatori del declino cognitivo e della demenza

Responsabili scientifici Dott.ssa Emanuela Medda e Dott. Corrado Fagnani

Progetto PNRR - From prevention to the etiopathogenetic and pathophysiological mechanisms of dementia: a paradigm shift in the biological continuum of cognitive decline. The PREV-ITA-DEM study



OBIETTIVO

Identificare i fattori genetici, ambientali e psicologici associati al rischio individuale di declino cognitivo e demenza



QUANDO

Lo studio è stato avviato a maggio 2023 e terminerà a maggio 2026



PARTECIPANTI

Coppie di gemelli (età 60-85 anni) iscritte al RNG e residenti a Milano, Torino, Roma o Napoli



COLLABORAZIONI

Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze di Roma, Milano, Napoli e Torino

INTRUDUZIONE

Contesto scientifico e rationale dello studio

La demenza rappresenta una delle principali sfide di sanità pubblica nei paesi europei, con una prevalenza in costante aumento nella popolazione anziana. Il declino cognitivo è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, ambientali, biologici e psicologici. Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca si è spostata dal concetto di età cronologica a quello di età biologica, misurabile attraverso biomarcatori come la lunghezza dei telomeri, la funzionalità mitocondriale, lo stress ossidativo e specifici profili metabolomici. Questi meccanismi sono strettamente legati ai processi di invecchiamento cellulare e alla neurodegenerazione. Inoltre, la letteratura recente evidenzia l'importanza di studiare sia i fattori di rischio legati agli stili di vita e alle patologie pregresse, sia il livello di benessere psicologico degli individui.

Perché uno studio sui gemelli

Lo studio gemellare rappresenta uno strumento particolarmente potente per distinguere il contributo genetico da quello ambientale nello sviluppo del declino cognitivo e della demenza. Confrontando i gemelli monozigoti con quelli dizigoti e analizzando coppie discordanti per presenza o gravità di caratteristiche patologiche, è possibile stimare l'ereditabilità di tali caratteristiche e identificare nuovi biomarcatori o fattori di rischio modificabili. Lo studio è stato possibile grazie alla disponibilità dei gemelli iscritti al Registro Nazionale dei Gemelli (RNG), che si conferma una solida infrastruttura di ricerca per studi sulla popolazione generale.

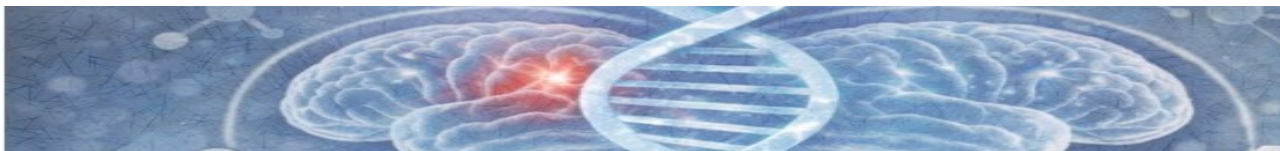
Disegno dello studio

Lo studio coinvolge gemelli italiani di età compresa tra 60 e 85 anni. La raccolta dei dati avviene attraverso questionari auto-compilati (Fase 1) e visite neurologiche specialistiche (Fase 2). Una componente centrale dello studio è la raccolta di campioni biologici (sangue, saliva e feci), di cui una parte viene immediatamente analizzata per gli obiettivi dello studio, mentre la porzione rimanente viene conservata presso la biobanca dell'Istituto Superiore di Sanità per future analisi.

Impatto e prospettive future

I risultati attesi contribuiranno a una migliore comprensione dei meccanismi eziopatogenetici della demenza e potranno costituire la base per strategie innovative di prevenzione, diagnosi precoce e promozione dell'invecchiamento in salute, con rilevanti ricadute in ambito clinico e di sanità pubblica.





DESCRIZIONE DEL CAMPIONE E RISULTATI PRELIMINARI

Hanno partecipato allo studio **520 gemelli**, di cui il 63% di sesso femminile e il 37% di sesso maschile, con un'età media pari a 69.4 anni (range: 60–85 anni). La distribuzione per fasce di età evidenzia che circa un terzo dei partecipanti ha meno di 66 anni (31.5%), poco più di un quarto ha un'età compresa tra 66 e 70 anni (28.3%), mentre la restante porzione (40.2%) ha 71 anni o più.

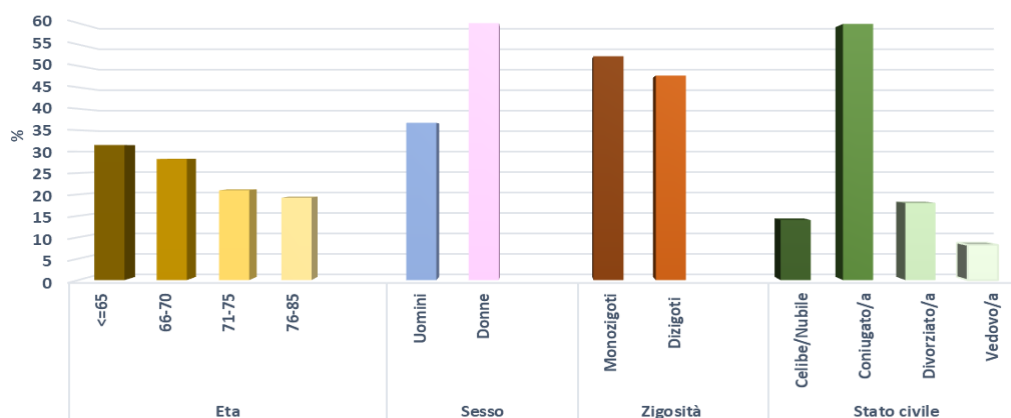


Figura 1: caratteristiche del campione

Per quanto riguarda la **zigosità**, il 52.3% dei gemelli che hanno partecipato è monozigote (MZ), il 28.5% dizigote dello stesso sesso (DZ-SS) e il 19.3% dizigote di sesso opposto (DZ-OS). Considerando la categorizzazione semplificata, il 52.3% dei gemelli è MZ e il 47.7% DZ, confermando una distribuzione bilanciata tra gemelli monozigoti e dizigoti nel campione. Il numero di anni di **istruzione** completati dai gemelli è in media pari a 13.7 anni. L'analisi dello **stato civile** mostra che la maggior parte dei partecipanti è coniugata (59.8%), mentre il 14% è celibe o nubile e l'8.2% è vedovo.

La maggioranza dei gemelli reclutati nello studio risiede nella provincia di Roma (51.7%), seguita da Milano (21.2%), Torino (20.4%) e Napoli (5%). I soggetti provenienti dalle altre province rappresentano una quota marginale e corrispondono ai co-gemelli di alcuni partecipanti residenti a Milano, Torino, Roma o Napoli (Figura 2).

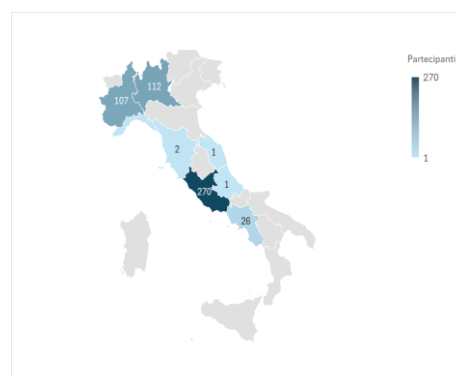
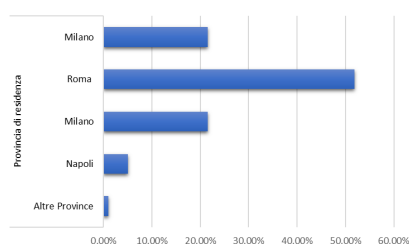
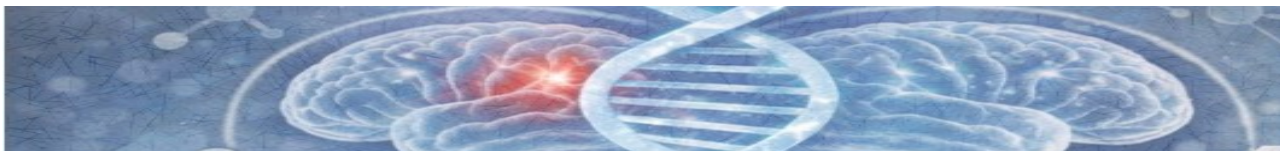
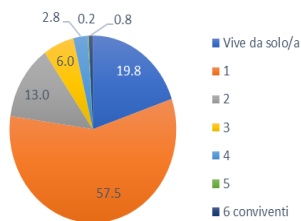
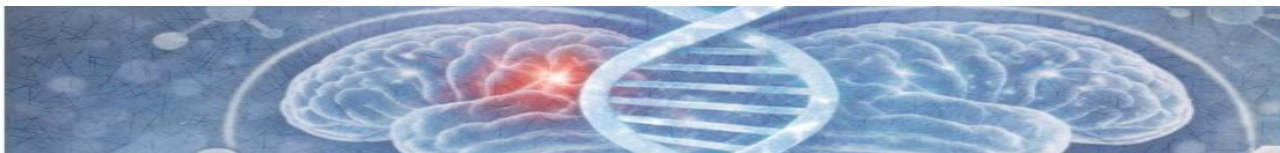


Figura 2: Distribuzione dei partecipanti per provincia di residenza



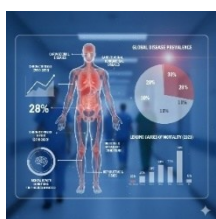




I dati relativi al numero di conviventi indicano che la maggior parte dei partecipanti convive con una sola persona (57.5%), mentre il 19.8% vive da solo. Una quota minore convive con due persone (13%), tre persone (6%) o quattro persone (2.8%), e solo una piccola percentuale ha dichiarato di vivere con cinque o sei persone (0.2% e 0.8%, rispettivamente).

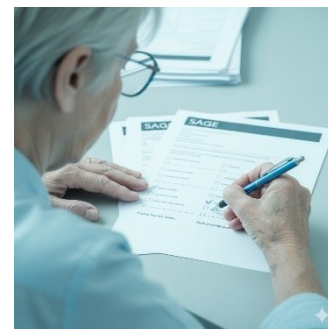
Figura 3: Distribuzione percentuale del numero di conviventi

Dal punto di vista antropometrico, la distribuzione dell'indice di massa corporea (IMC) mostra che il 44% dei partecipanti è normopeso, il 40% sovrappeso, il 14.9% obeso e una minima percentuale (1%) sottopeso.

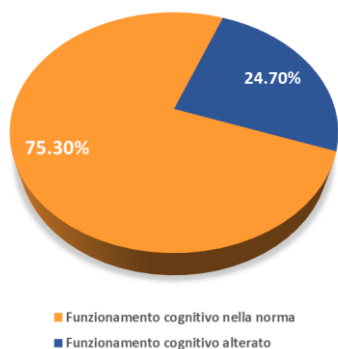


L'analisi delle **patologie riferite** dagli stessi gemelli evidenzia che nel campione le condizioni più frequentemente riportate sono l'ipertensione, il diabete e l'osteoporosi. Tra le malattie cardiovascolari si rilevano anche fibrillazione atriale, cardiopatie e aritmie in diverse forme cliniche. Le patologie tiroidee (ipotiroidismo e tiroidite di Hashimoto) interessano un numero limitato di partecipanti. Altri disturbi segnalati includono colesterolo elevato, artrite e artrosi, problemi gastrointestinali e problemi alla vista. Nel complesso, la presenza di patologie croniche è distribuita in modo eterogeneo e in linea con la fascia di età studiata.

Tutti i partecipanti hanno compilato il questionario **SAGE (Self-Administered Gerocognitive Examination)**, uno strumento validato per lo screening precoce delle capacità cognitive. Il punteggio totale del questionario SAGE varia da 0 a 22; valori ≥ 17 indicano una **performance cognitiva nella norma**, mentre punteggi ≤ 16 suggeriscono una **possibile compromissione cognitiva**.



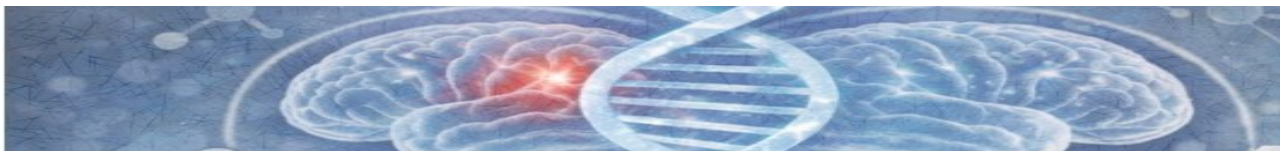
Complessivamente i gemelli non hanno mostrato segni rilevanti di compromissione cognitiva. Non possiamo, però, escludere che alcuni gemelli con un marcato decadimento cognitivo, sebbene invitati a partecipare allo studio, abbiano scelto di non aderire.



Il punteggio medio ottenuto dai gemelli alla compilazione del questionario SAGE è stato pari a 18.3, con un valore minimo di 8 e un massimo di 22. In base al cut-off adottato, il 75.3% dei soggetti (n = 391) ha riportato un punteggio nella norma, mentre il 24.7% (n = 128) ha presentato un punteggio indicativo di un possibile deficit cognitivo (Figura 4). Un solo gemello non è stato in grado di compilare il questionario.

Figura 4: Percentuale di partecipanti con funzionamento cognitivo nella norma o alterato





Il punteggio medio al **SAGE non ha mostrato differenze rilevanti** in relazione al sesso, risultando pari a 18.31 nei maschi (n = 191) e 18.33 nelle femmine (n = 328). Analogamente, non sono emerse differenze significative per zigosità (gemelli monozigoti vs dizigoti) o per provincia di residenza, e i valori medi sono ampiamente sovrapponibili tra i diversi sottogruppi analizzati.

Uno dei questionari somministrati raccoglieva informazioni sui diversi **fattori di rischio** per un alterato funzionamento cognitivo. I fattori di rischio in studio sono stati definiti da un gruppo di esperti riconosciuti a livello internazionale ("The Lancet Commission"), che hanno valutato criticamente quali condizioni possono giocare un ruolo nell'insorgenza della demenza. Nella Figura 5 sono mostrati i principali risultati.

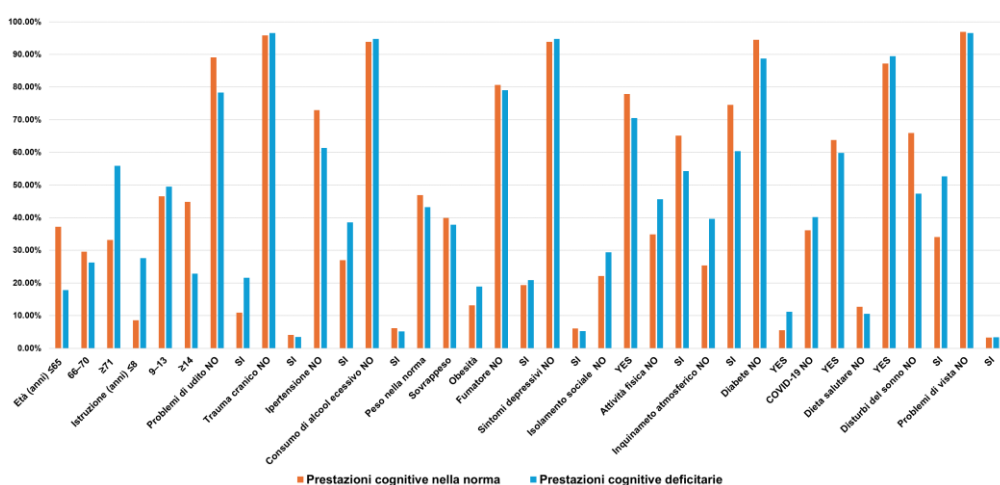


Figura 5. Prevalenza dei fattori di rischio in gemelli con prestazioni cognitive nella norma e deficitarie

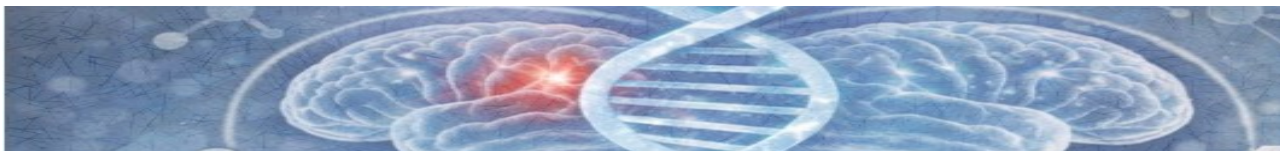
Il grafico confronta due gruppi di soggetti, e cioè gemelli con prestazioni cognitive nella norma (barre arancioni) e gemelli con prestazioni cognitive deficitarie (barre azzurre), e mostra, all'interno di ciascun gruppo (con e senza declino cognitivo), quanti soggetti in percentuale presentano ciascun fattore di rischio.

Le analisi condotte evidenziano, in primo luogo, che **l'età** è associata ad un deterioramento cognitivo: tra i soggetti con prestazioni cognitive deficitarie, il 55.93% ha più di 71 anni, a fronte del 33.15% tra i soggetti con prestazioni nella norma. Questo suggerisce che **l'invecchiamento** rappresenta un fattore di rischio rilevante per il declino cognitivo.



L'istruzione emerge come un potenziale fattore protettivo nei confronti del decadimento cognitivo. In particolare, solo l'8.57% dei partecipanti con prestazioni cognitive nella norma ha riportato un livello di scolarizzazione inferiore agli 8 anni, a fronte di una percentuale più elevata (27.62%) tra i soggetti con deficit cognitivo. Al contrario, una scolarizzazione superiore ai 14 anni è stata osservata in quasi la metà dei partecipanti con prestazioni cognitive nella norma (44.9%), mentre tale livello di istruzione caratterizza solo il 22.9% dei soggetti con deficit cognitivo. Poiché i punteggi cognitivi tendono ad essere più bassi nei soggetti con minore istruzione, probabilmente perché hanno avuto meno esposizione a compiti linguistici, matematici e di ragionamento presenti nei test, tutti i risultati dovranno essere interpretati tenendo conto del livello di istruzione dei partecipanti.





Per quanto riguarda lo **stato di salute**, problemi di udito e ipertensione sono più frequenti tra i soggetti con deficit cognitivi. In particolare, il 38.60% dei soggetti con deficit cognitivo soffre di ipertensione, rispetto al 27.02% di coloro che hanno prestazioni nella norma. Anche il diabete è leggermente più comune tra chi presenta deficit cognitivi (11.21% vs 5.52%).



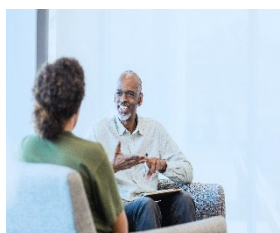
Lo **stile di vita** mostra risultati interessanti: attività fisica regolare, dieta salutare e non avere la percezione di vivere socialmente isolati sono fattori associati a prestazioni cognitive migliori. Ad esempio, il 65.10% dei partecipanti con prestazioni nella norma pratica attività fisica, rispetto al 54.31% di quelli con deficit. Il consumo di alcool e il fumo non sembrano differire in maniera significativa tra i due gruppi.



Infine, altri fattori come **disturbi del sonno** e **obesità** mostrano una maggiore prevalenza tra i soggetti con deficit cognitivi: il 52.63% dei partecipanti con deficit riferisce problemi del sonno (contro 34.07% dei soggetti nella norma) e l'obesità riguarda il 18.92% dei soggetti con deficit, rispetto al 13.13% tra chi ha prestazioni cognitive normali.



In sintesi, si evidenzia come l'età avanzata, il basso livello di istruzione, l'ipertensione, il diabete, l'obesità, i disturbi del sonno e la ridotta attività fisica si associano a un rischio maggiore di prestazioni cognitive deficitarie, mentre l'istruzione più elevata, l'attività fisica regolare e una dieta salutare sembrano avere un effetto protettivo.

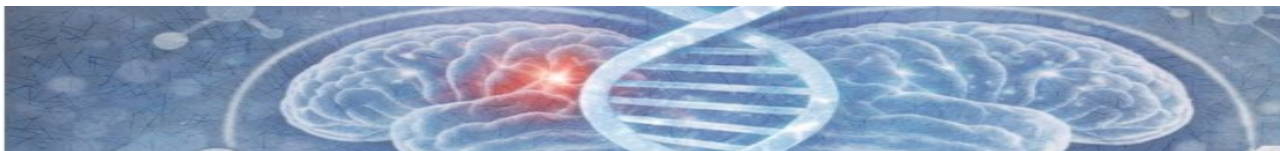


Per quanto riguarda lo **stato psicologico**, secondo quanto riferito dagli stessi partecipanti, emerge che la grande maggioranza del campione (89.4%) non presenta disturbi psicologici rilevanti. Tra coloro che riferiscono sintomatologia psicologica, le condizioni più frequenti sono ansia e depressione, generalmente in forma lieve o isolata. La varietà dei disturbi osservati è ampia, ma ciascun tipo specifico è rappresentato in modo limitato, indicando una prevalenza complessivamente bassa di problematiche psicologiche.

I gemelli hanno inoltre compilato alcuni questionari per valutare il **benessere psicologico globale della persona**, lo **stato emotivo** e il **supporto sociale percepito**. In generale i dati evidenziano per tutte le scale punteggi medi in linea con i valori attesi nella popolazione adulta.

In dettaglio, sono stati considerati: (i) il livello globale di **autostima** (Scala di Rosenberg, CTV), valutando atteggiamenti positivi e negativi verso se stessi; (ii) la **soddisfazione per la propria vita** (Scala di Diener, SWLS), cioè quanto una persona giudica positivamente la propria esistenza nel complesso; (iii) la **resilienza** (Dispositional Resilience Scale, DRS), ossia la capacità di fronteggiare lo stress; (iv) il livello di **ottimismo**, cioè la tendenza generale ad aspettarsi esiti positivi o negativi dagli eventi (Life Orientation Test-Revised, LOT-R); (v) la **presenza di sintomi depressivi** nelle ultime due settimane (Patient Health Questionnaire, PHQ-9); (vi) il **benessere psicologico**, inteso come la capacità della persona di vivere in modo soddisfacente e realizzato (Ryff's Psychological Well-Being Scale, PWB); (vii) il livello di **supporto sociale percepito** (Multidimensional Scale of Perceived Social Support, MSPSS).





Da una prima analisi descrittiva emerge che i soggetti con funzionamento cognitivo alterato (punteggio SAGE ≤ 16) presentano **livelli lievemente inferiori** di benessere psicologico (PWB) rispetto al gruppo con prestazioni cognitive nella norma, mentre mostrano punteggi più elevati per i sintomi depressivi (PHQ-9) (Figure 6 e 7). Non si osservano invece differenze sostanziali per le altre scale. Sono in corso analisi più approfondite per studiare le differenze tra gruppi tenendo conto del livello di istruzione dei partecipanti e di altre variabili potenzialmente influenti.

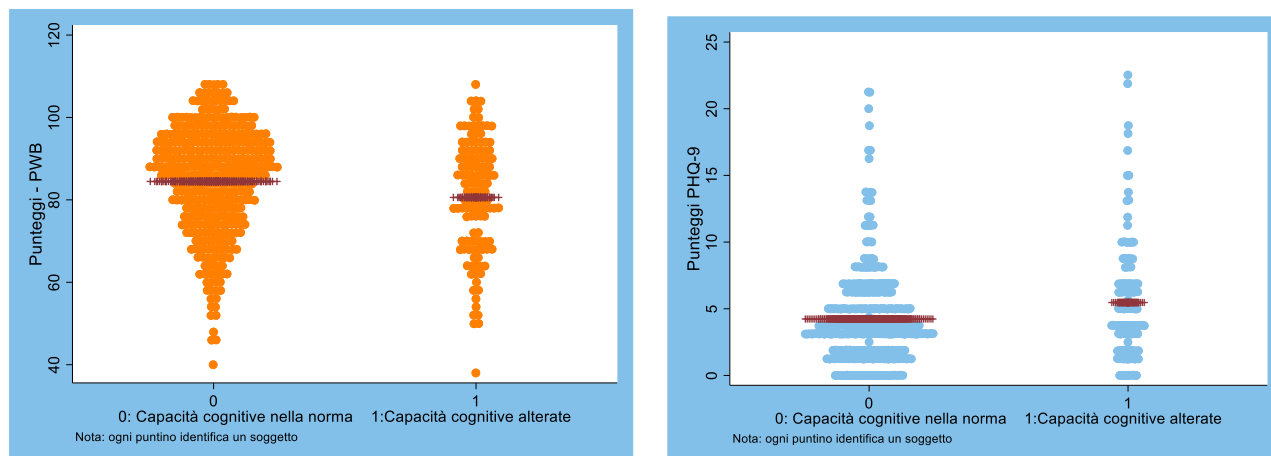


Figura 6 e 7. Distribuzione dei punteggi individuali dei gemelli e valore medio della scala (linea rossa) per soggetti con capacità cognitive nella norma o alterate

È attualmente in corso la **seconda fase dello studio**, che prevede la partecipazione esclusiva di **coppie di gemelli discordanti per capacità cognitive**, ovvero coppie in cui è stata rilevata una certa differenza nelle capacità cognitive tra i due gemelli (in base al punteggio totalizzato al questionario SAGE).

Nel dettaglio, sono state individuate **72 coppie discordanti**: 46 residenti a Roma, 14 a Milano, 2 a Napoli e 10 a Torino. Queste coppie sono state invitate a sottoporsi a una **visita neurologica presso** il CDCD della città di residenza e a donare un **campione di sangue, feci e saliva**. Ad oggi, **30 coppie** hanno preso parte alla seconda fase dello studio.

Nel corso dei prossimi mesi verranno approfondite le analisi già mostrate in questo report, si concluderanno le visite presso i CDCD e inizieranno le determinazioni sui campioni biologici raccolti.

GRAZIE a tutti i gemelli per la preziosa collaborazione!

