



**Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
"Saverio de Bellis"**

Ente Ospedaliero Specializzato in Gastroenterologia
via Turi n°27 - 70013 Castellana Grotte - Bari
C.F. - P.IVA: 00565330727
Ente di diritto pubblico D.M. del 31-3-1982



Dasa-Räger
EN ISO 9001:2008
IQ-1208-14

Allegato 1

“GreatAge- Aging in populations: Follow Up”

Progetto per lo studio dell’invecchiamento nella Regione
Puglia.

Proponente:

I.R.C.C.S. “S. De Bellis” di Castellana Grotte

Responsabile Scientifico Prof. Giancarlo Logroscino

Contesto e razionale del progetto

Negli ultimi decenni l'Italia è stata interessata da profonde trasformazioni di carattere demografico: la popolazione è progressivamente invecchiata e le classi di età superiore hanno acquisito nel tempo attenzione sempre crescente. I dati ISTAT ci informano come negli ultimi 5 anni la popolazione pugliese sia passata da 4.069.869 a 4.091.259 con un incremento relativo dei soggetti con età > di 65 anni ed un aumento dell'indice di vecchiaia da 113,3% a 125,2%. Ne consegue che l'impatto socio-economico delle malattie neurodegenerative è destinato a crescere in maniera allarmante nei prossimi anni. Ogni sette secondi un individuo nel mondo sviluppa demenza, con costi di circa 610 miliardi di dollari nel 2009. Si stima che entro il 2050 il numero globale dei pazienti affetti da Demenza sarà più che quadruplicato rispetto ad oggi, passando da 25 milioni di individui a circa 120 milioni. Una parte sostanziale di studio, è quindi rivolta verso l'individuazione di strumenti e strategie che consentano una diagnosi di malattia quanto più possibile precoce, idealmente in fase pre-sintomatica. In quest'ottica si collocano gli enormi sforzi compiuti nell'ambito di ricerca, mirati all'indagine di specifici fattori di rischio genetici, ambientali o biologici, che consentano la caratterizzazione di particolari classi di rischio con maggiore probabilità di sviluppare una patologia neurodegenerativa. Ciò consentirebbe, nell'ambito di un programma di prevenzione primaria, di agire sui fattori di rischio noti e modificabili e di cominciare un trattamento patogenetico precoce.

Uno studio di popolazione che indaghi in maniera sistematica i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di malattie neurodegenerative e che consenta l'identificazione di specifiche classi di rischio potrebbe rappresentare la base per la pianificazione del bilancio sanitario regionale e il disegno e la attuazione di campagne di prevenzione, mirate, attraverso l'azione sui fattori di rischio modificabili, a rallentare l'insorgenza di malattia, spostandola nelle età più tardive.

Coerenza ed integrazione

Il progetto GreatAge Aging si pone in continuità con un progetto sull'invecchiamento già in atto presso l'I.R.C.C.S. di Castellana Grotte ovvero il progetto "Impatto dei deficit uditivi centrale e periferico sul rischio di esordio di disturbi cognitivi soggettivi, impairment cognitivo lieve, demenza, malattia di Alzheimer, Demenza vascolare e depressione ad esordio tardivo" (Programmi di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale- D.M. - 19 marzo 2010 n. 51- anno 2009- Coordinatore Scientifico Prof. Giancarlo Logroscino) e successivamente trasformato in "Great Age Study: Aging in Populations" approvato con progetto speciale di Regione Puglia DGR 751\14 e conclusa il 15.01.2018, reclutando 2287 partecipanti all'interno della popolazione over 65 anni di Castellana Grotte.

Il progetto “GreatAge Aging in populations” è coerente con gli obiettivi del Piano nazionale di Prevenzione relativamente alle aree di prevenzione delle complicanze e la disabilità delle patologie cronico-degenerative.

Obiettivo finale

- Indagare la prevalenza e l’incidenza delle patologie neurodegenerative collegate all’invecchiamento, depressione ad esordio tardivo, comorbidità con focus su malattie metaboliche e vascolari, fragilità nell’anziano, deficit sensoriale e instabilità posturale legata al rischio di cadute in uno studio di popolazione.
- Individuare nuovi biomarcatori precoci multidimensionali al fine di delineare delle soglie pre-cliniche di intervento delle principali malattie neurodegenerative e del sistema cardio-circolatorio

Obiettivi specifici

1. Indagare, attraverso l’utilizzo di specifici questionari strutturati e mirati, possibili fattori di rischio su larga scala, per lo sviluppo di malattie neurodegenerative.
2. Valutare come un approccio al paziente di tipo multidisciplinare e multidimensionale, in cui il dato anamnestico-clinico è affiancato dallo studio di possibili biomarcatori possa consentire lo sviluppo di uno score di rischio individuale per la futura comparsa di decadimento cognitivo ed altre malattie neurodegenerative.
3. Indagare il valore predittivo di ‘un punteggio di rischio’ quale il Framingham score, il CAIDE score, sullo sviluppo di demenza ed altre patologie neurodegenerative, attraverso la stratificazione in “classi di rischio”.
4. Indagare l’influenza della dieta (assunzione di differenti quantità di specifici nutrienti) sul rischio di sviluppare malattie neurodegenerative e sul livello ematico di differenti biomarcatori di neurodegenerazione.
5. Indagare la correlazione tra politerapie complesse, e lo sviluppo di patologie neurodegenerative.
6. Indagare specifiche categorie terapeutiche correlate al rischio neurodegenerativo secondo i meccanismi d’azione e i dati noti in letteratura.
7. Quantificare la tendenza dei pazienti all’autosomministrazione incontrollata e se questa corrisponde ad un incrementato rischio.

8. Definire e quantificare i disturbi dell'equilibrio e della marcia , quali fattori di rischio per le cadute nell'anziano.
9. Offrire un quadro farmacoepidemiologico di una coorte anziana rappresentativa della Regione Puglia.
10. Avviare i cittadini ad un percorso di educazione sanitaria, in termini di prevenzione, corretto uso dei farmaci e farmacovigilanza.
11. Indagare l'impatto dell'isolamento sociale sullo sviluppo delle patologie su elencate.

Popolazione target

Lo studio continuerà ad interessare il solo comune di Castellana, come da precedente progetto DGR 751/14 includendo i soli soggetti che abbiano compiuto i 65 anni di età entro il 01.01.2016. I partecipanti verranno reclutati inviando una lettera di invito alla partecipazione allo studio. Nei primi 6 mesi si completerà il reclutamento dei soggetti dal campione residuo dal precedente progetto. Successivamente si procederà al reclutamento in follow up dei soggetti già valutati nelle precedenti fasi dello studio. Si calcola di arruolare ulteriori 500 soggetti nell'arco temporale di 7 mesi e successivamente di completare il follow-up del 50% dei soggetti già reclutati (1500/3000).

Procedure

I soggetti che acconsentiranno a partecipare allo studio saranno sottoposti a:

- 1) Anamnesi (familiare, fisiologica, patologica remota e prossima) attraverso l'utilizzo di specifici questionari strutturati;
- 2) Indagine di Farmacoutilizzazione mediante un questionario studiato ad hoc ed integrazione dei dati di prescrizione medica attraverso il coinvolgimento dei medici di medicina generale;
- 3) Indagine di utilizzazione di sostanze e farmaci in auto somministrazione o usati off-label mediante un questionario studiato ad hoc;
- 4) Prelievo ematico per indagine genetica, dosaggio di biomarcatori di neurodegenerazione (beta-amiloide 1-42) e di biomarcatori nutrizionali (livelli ematici di carboidrati e lipidi complessi, AGEs). I campioni ematici prelevati saranno centrifugati ed aliquotati (se necessario) e congelati a -80° C fino al momento dell'analisi. Il dosaggio dei biomarcatori di neurodegenerazione sarà effettuato solo in un sottogruppo di soggetti (n. 500);

- 5) Visita neurologica, con esecuzione di un esame neurologico esteso e la somministrazione di scale standardizzate;
- 6) Visita geriatrica: attraverso un'intervista standardizzata verranno valutati fattori demografici, stili di vita, perdita di peso, terapie farmacologica, diagnosi di eventi cardiovascolari, enfisema, asma, artriti, malattie renali, neoplasie e deficit visivi ed uditivi. I casi sospetti saranno confermati con un esame clinico standardizzato da uno specialista geriatra. Il Physical Activities Questionnaire sarà somministrato per accertare le attività fisiche nelle precedenti due settimane oltre alla frequenza ed alla durata. I livelli di attività fisica nell'anno precedente all'intervista saranno riportati su una scala ordinale sulla base delle risposte ad un questionario standard. Verrà quindi identificato un fenotipo di "fragilità"; e verrà inoltre effettuata una valutazione dello stato sociale del paziente attraverso un questionario autosomministrato (DiPCare-Q: Deprivation in primary care-Questionnaire);
- 7) Visita psichiatrica, mirata ad indagare la presenza di alterazioni del tono dell'umore, psicosi, o altre patologie psichiatriche; particolare interesse sarà la valutazione dell'isolamento sociale;
- 8) Valutazione Pneumologica e dei disturbi del sonno, tramite spirometria computerizzata, analisi anamnestica e strumentale (polisonnigrafia domiciliare) della qualità del sonno;
- 9) Valutazione oftalmologica con esecuzione di esami strumentali standardizzati (lampada a fessura ed oftalmoscopia) e speciali per l'individuazione precoce di alterazioni retiniche e maculari (retinoscopia computerizzata e Angio-OCT) legate alla neurodegenerazione e ai disturbi del microcircolo;
- 10) Visita Otorinolaringoiatrica in cui i soggetti saranno sottoposti ad esame otoscopico, audiometrico ed impedenziometrico e ad un test che studia le vie e i nuclei bulbo-pontini, per valutare la presenza di un eventuale deficit uditivo sia centrale che periferico; verrà valutata anche la percezione olfattiva tramite sniff-test.
- 11) Valutazione neuropsicologica ad ampio spettro costituita da una batteria standardizzata di test, che mira ad esplorare l'aspetto neuro-cognitivo, ma anche l'aspetto neuro-psichiatrico;
- 12) Valutazione nutrizionale con rilevazione di misure antropometriche ed attraverso la somministrazione di un questionario relativo alle abitudini dietetiche del soggetto (Food Frequency Questionnaire – FFQ), analisi della composizione corporea mediante bioimpedenziometria e del metabolismo basale attraverso calorimetria indiretta, esame forza arti superiori mediante hand-grip.

Le informazioni acquisite (anamnestiche, clinico-neuropsicologiche, nutrizionali, genetiche e di laboratorio) saranno quindi processate ed elaborate da personale esperto nel campo della biostatistica in modo da ottenere uno "score di rischio" individuale. In base al punteggio di rischio i

soggetti saranno quindi stratificati in 3 differenti classi di rischio (“basso”, “medio” e “alto”) e verrà sviluppato un software elder-friendly (su app per smartphone) per l’auto valutazione del rischio.

Risultati/prodotti attesi e loro trasferibilità

Risultati attesi:

- Arruolamento di 3000 soggetti di età superiore a 65 anni, appartenenti ad un’area geografica ben definita (Comune di Castellana Grotte) in un arco temporale di 36 mesi, secondo la metodologia descritta. Ci si attende un tasso di risposta non inferiore al 65% (response rate) nelle valutazioni al tempo 0 e non inferior al 50% nel follow-up.
- Valutazione multidisciplinare dei soggetti arruolati attraverso visite specialistiche, esami strumentali e questionari ad hoc standardizzati, secondo la metodologia descritta.
- Inserimento delle informazioni acquisite su un database dedicato, disponibile in rete.
- Analisi preliminare dei dati ed identificazione di differenti “classi di rischio” per sviluppo di patologie neurodegenerative, depressione ad esordio tardivo, comorbidità con focus su malattie metaboliche e vascolari, fragilità nell’anziano.
- Indagine farmaco-epidemiologica di una coorte anziana della Regione Puglia.

Questo studio costituirà la base strutturale per concorrere a finanziamenti europei con le calls relative a “Horizon 2020”, bandi della comunità Europea per il periodo 2014-2020. In Horizon 2020 parte sostanziale dei finanziamenti sarà rivolta all’aging ed in particolare alle patologie neurodegenerative tipiche dell’invecchiamento e quindi la presenza di uno studio di popolazione su tali tematiche rappresenterà una spinta importante per la creazione di partnerships europee con altri studi di popolazione e quindi l’accesso ai finanziamenti della Comunità Europea.

Criteri ed indicatori per la verifica dei risultati raggiunti

- Numero di soggetti arruolati a intervalli trimestrali con response rate non inferiore al 65% al t0 e 50% al t1;
- Report semestrali alla Regione Puglia da parte del responsabile del progetto (prof. G. Logroscino) e da parte dell’I.R.C.C.S. De Bellis;
- Database delle valutazioni effettuate nel progetto GreatAge curato dall’IRCCS De Bellis;

- Pagina riservata al sito web <http://www.greatage.it/>
- Pubblicazioni scientifiche.

Partners coinvolti nel progetto e relativi ruoli in funzione del raggiungimento degli obiettivi previsti.

1. **IRCSS “S. De Bellis”:** sede di svolgimento del progetto. Presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica saranno effettuate sui soggetti reclutati tutte le valutazioni previste dal progetto. Dal personale dell’I.R.C.C.S. De Bellis inoltre verrà effettuata nello specifico la valutazione nutrizionale, il prelievo di sangue venoso, le indagini ematochimiche di routine e la conservazione dei campioni di plasma e siero per il dosaggio dei biomarcatori.
2. **Università degli Studi di Bari – Scuola di Medicina:**
 - a) **Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso:** si occuperà del coordinamento scientifico/organizzativo del progetto e del coordinamento ed esecuzione delle sezioni neurologica, psichiatrica ed otorinolaringoiatrica del progetto.
 - b) **Dipartimento Interdisciplinare di Medicina e Oncologia Umana (DIMO); sezione di medicina interna, geriatria, endocrinologia, malattie rare:** si occuperà del coordinamento e della esecuzione della sezione geriatrica e nefrologica del progetto.
 - c) **Scuole di Specializzazione in Medicina di: Otorinolaringoiatria, Nefrologia, Oftalmologia, Neurologia, Malattie dell’apparato respiratorio, Medicina Fisica e Riabilitativa, Psichiatria, Ortopedia, Psichiatria.**
 - d) **Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Tecniche Audiometriche e Audioprotesiche, Logopedia e Tecniche di Neurofisiopatologia, Tecniche della Prevenzione nell’ambiente e nei luoghi di lavoro**
3. **Università di Foggia, Scuola di specializzazione in Psichiatria;**
4. **Azienda Ospedaliera Card. “G. Panico”, Tricase:** il Dipartimento di Ricerca Clinica in Neurologia, Unità di Malattie Neurodegenerative presso il cui laboratorio analisi saranno effettuate le analisi dei biomarcatori di neurodegenerazione sui campioni plasmatici prelevati ai soggetti;
5. **IRCSS “Casa Sollievo della Sofferenza”, S. Giovanni Rotondo:** presso il Laboratorio di Ricerca di Geriatria e Gerontologia saranno effettuate le analisi genetiche sui campioni ematici.
6. **Boston University and National Institute for Heart, Lung and Blood,** presso Framingham Heart Study – Boston University Medical Center –Boston- MA – USA,
7. **Azienda Sanitaria Locale di Bari, Distretto Socio-Sanitario 14.**

Mesi	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Reclutamento Risorse Umane	■	■											
Valutazione multidisciplinare dei pazienti		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Reclutamento partecipanti		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Prelievo ematico		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Dosaggio plasmatico marcatori di neurodegenerazione		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Indagini genetiche		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Inserimento dati ottenuti nel database elettronico				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Analisi dei dati							■	■	■	■	■	■	■
Elaborazione degli score di rischio											■	■	■
Scrittura lavori scientifici												■	■

Cronoprogramma (GANTT Diagram)

ALLEGATO 1

VOCI DI SPESA	ANNO 1	%	ANNO 2	%	TOTALE	%	DESCRIZIONE
PERSONALE	€180.000,00	76.5	€180.000,00	76.5	€ 360.000,00	76.5	Contratti di lavoro a tempo determinato, co.co.co o di consulenza per i ricercatori ed il personale di supporto che lavoreranno al progetto.
BENI E SERVIZI	€ 43.000,00	18.2	€ 43.000,00	18.2	€ 86.00,00	18.2	Beni, accessori, forniture e servizi strumentali connessi alla realizzazione del progetto (Materiale di consumo, cancelleria, stampa, organizzazioni di corsi formativi, gestione sito web, noleggio delle apparecchiature necessarie per le visite ai soggetti arruolati, ecc.).
MISSIONI	€ 12.000,00	5.1	€ 12.000,00	5.1	€ 24.00,00	5.1	Spese sostenute dal personale coinvolto nel progetto per trasferte in Italia ed all'estero. Tali spese possono essere sostenute anche da personale appartenente ad altro ente convenzionato ma che viene coinvolto per un periodo limitato nel progetto (esperti internazionali, docenti/ricercatori esterni etc.).
	€ 270.000,00		€ 200.000,00		€ 470.000,00	100	