

Cardiovascular and Genetic Determinants of Cognitive Deterioration in Alzheimer's Disease

Lorenzo Falsetti¹, Giovanna Viticchi², Laura Baratti²,
Alessandro Capucci³ and Mauro Silvestri²

(1) A.O. U.R. "Ospedali Riuniti", Ancona
Cardio-Nephro-Thoracic Sciences PhD School, Bologna

(2) Neurological Clinic, Università Politecnica delle Marche

(3) Cardiological Clinic, Università Politecnica delle Marche

L'Ipotesi dell'Eziopatogenesi "Plurifattoriale"

THE LANCET **Neurology**

Search for

in All Fields

GO

Advanced Search

[Home](#) | [Journals](#) | [Content Collections](#) | [Multimedia](#) | [Conferences](#) | [Information for](#) | [Submit](#)

The Lancet Neurology, [Volume 3, Issue 3](#), Pages 184 - 190, March 2004
doi:10.1016/S1474-4422(04)00683-0 [Cite or Link Using DOI](#)

[< Previous Article](#) | [Next Article >](#)

Copyright © 2004 Elsevier Ltd All rights reserved.

Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics

Reported risk factors for AD

Brain-related risk factors

- Ageing
- Ischaemic stroke
- Silent stroke
- Head injury
- Transient ischaemic attack
- Menopause
- Migraine
- Lower education
- Haemodynamic abnormalities
- Depression

Reported risk factors for AD

Peripheral risk factors

- Smoking
- Alcoholism
- High serum cholesterol
- High intake saturated fat
- Diabetes mellitus
- Haemorheological abnormalities
- High cholesterol concentrations in the plasma

Reported risk factors for AD

Heart-related risk factors

- Congestive heart failure
- Cardiac arrhythmia
- Hypertension
- Hypotension
- Thrombotic episodes
- High concentrations of homocysteine in the serum
- Atrial fibrillation
- Presence of APOE ϵ 4 allele
- Atherosclerosis

FATTORI MODIFICABILI E NON MODIFICABILI



FATTORI NON MODIFICABILI

FATTORI MODIFICABILI

FATTORI GENETICI
APOE $\epsilon 4$

FATTORI DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARE

$\epsilon 2/\epsilon 2$ $\epsilon 2/\epsilon 3$ $\epsilon 2/\epsilon 4$ $\epsilon 3/\epsilon 3$ $\epsilon 3/\epsilon 4$ $\epsilon 4/\epsilon 4$

IPOTESI AMILOIDE E IPOTESI VASCOLARE

AD

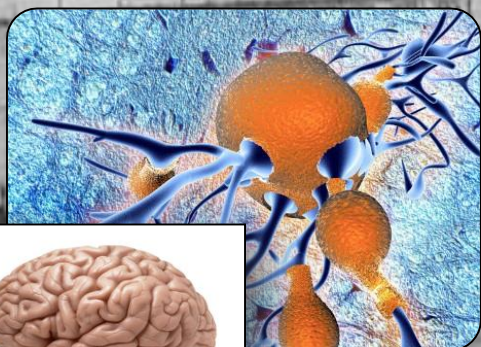
neuritic plaques
amyloid deposition
tau-related pathology
neurofibrillary tangles

white matter hyperintensities
microhemorrhages
atherosclerosis
microinfarcts
stroke

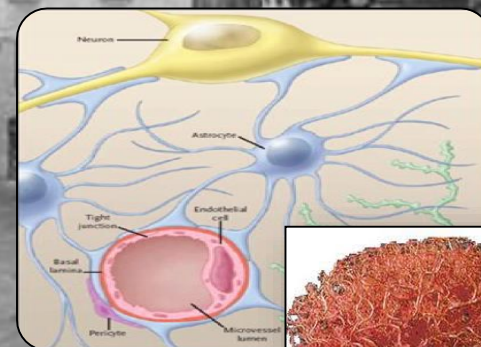
VaD

Pure AD

Pure VaD



Ipotesi "amiloide"



Ipotesi "vascolare"

Anticorpi Monoclonali Anti-A β -Amiloide



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

JNeurosci
THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE

Home Current Issue All Issues Letters to the Editor Email Alerts Author

HOME ARTICLES & MULTIMEDIA ISSUES SPECIALTIES & TOPICS FOR AUTHORS CME

ORIGINAL ARTICLE

Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Stephen Salloway, M.D., Reisa Sperling, M.D., Nick C. Fox, M.D., Kaj Blennow, M.D., William Klunk, M.D., Murray Raskind, M.D., Marwan Sabbagh, M.D., Lawrence S. Honig, M.D., Ph.D., Anton P. Porsteinsson, M.D., Steven Ferris, Ph.D., Marcel Reichert, M.D., Nzeera Ketter, M.D., Bijan Nejadnik, M.D., Volkmar Guenzler, M.D., Maja Miloslavsky, Ph.D., Daniel Wang, Ph.D., Yuan Lu, M.S., Julia Lull, M.A., Iulia Cristina Tudor, Ph.D., Enchi Liu, Ph.D., Michael Grundman, M.D., M.P.H., Eric Yuen, M.D., Ronald Black, M.D., and H. Robert Brashear, M.D., for the Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators*

N Engl J Med 2014; 370:322-333 | January 23, 2014 | DOI: 10.1056/NEJMoa1304839

Salloway S, NEJM, Jan 23, 2014

“..in preclinical studies, the murine form of the antibody (3D6) was shown to bind to fibrillar, oligomeric, and monomeric forms of A β , reduce the amount of A β in the brain, and improve memory in transgenic mice that overproduced A β ...”

« Previous Table of Contents Next Article »

Neurobiology of Disease

Reduced Efficacy of Anti-A β Immunotherapy in a Mouse Model of Amyloid Deposition and Vascular Cognitive Impairment Comorbidity

Erica M. Weekman^{1,2}, Tiffany L. Sudduth^{1,2}, Carly N. Caverly^{1,2}, Timothy J. Kopper², Oliver W. Phillips^{1,2}, Dave K. Powell^{3,4}, and Donna M. Wilcock^{1,2}

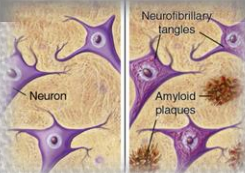
* Show Affiliations

Author contributions: E.M.W., D.K.P., and D.M.W. designed research; E.M.W., T.L.S., C.N.C., T.J.K., O.W.P., and D.K.P. performed research; E.M.W., T.L.S., T.J.K., O.W.P., and D.M.W. analyzed data; E.M.W. and D.M.W. wrote the paper.

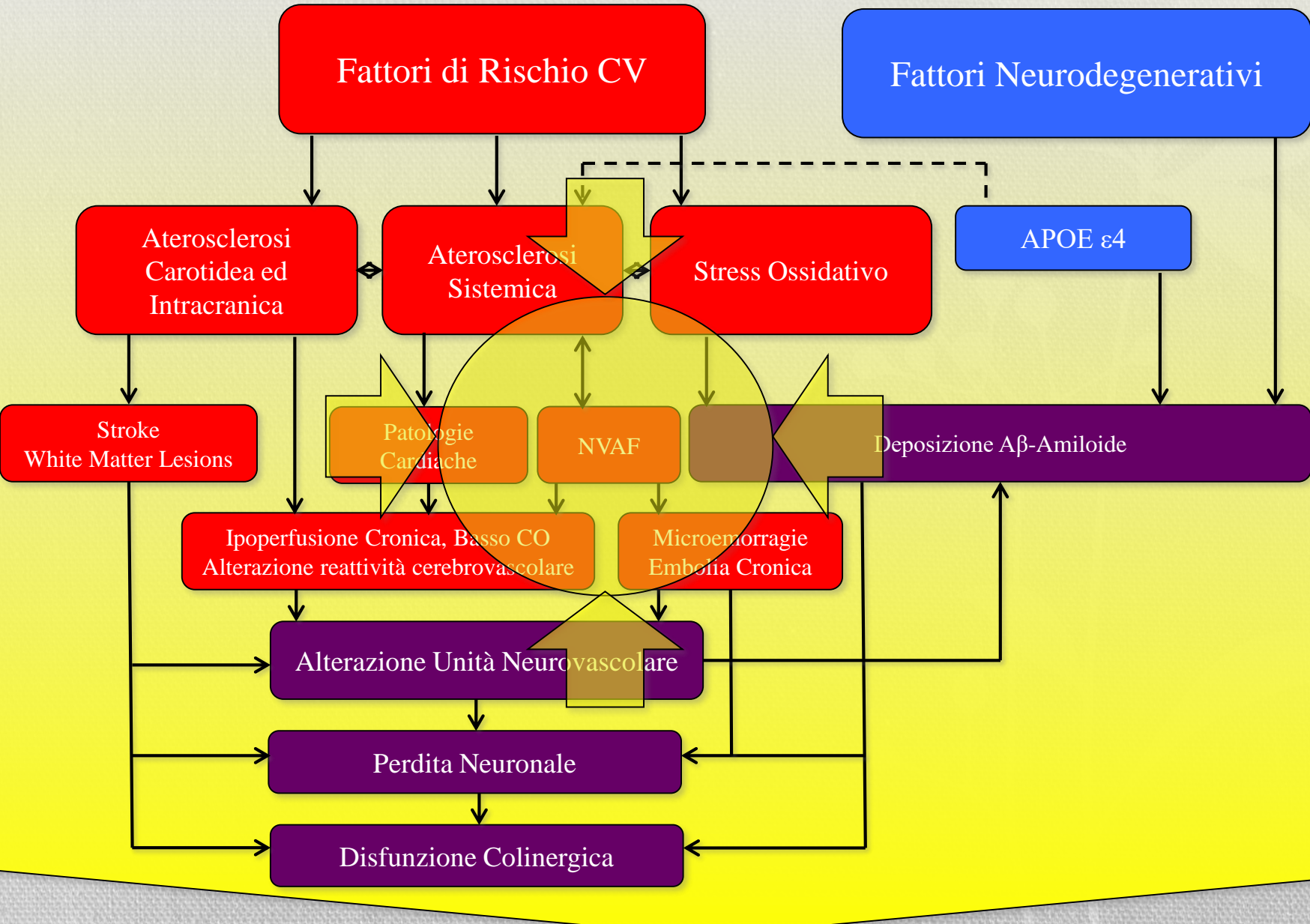
The Journal of Neuroscience, 21 September 2016, 36(38): 9896-9907; doi: 10.1523/JNEUROSCI.1762-16.2016

Weekman EM, J Neurosci., Sep 2016

“we show here that vascular cognitive impairment and dementia (VCID) comorbidity eliminates cognitive efficacy of anti-A β immunotherapy, despite amyloid clearance”



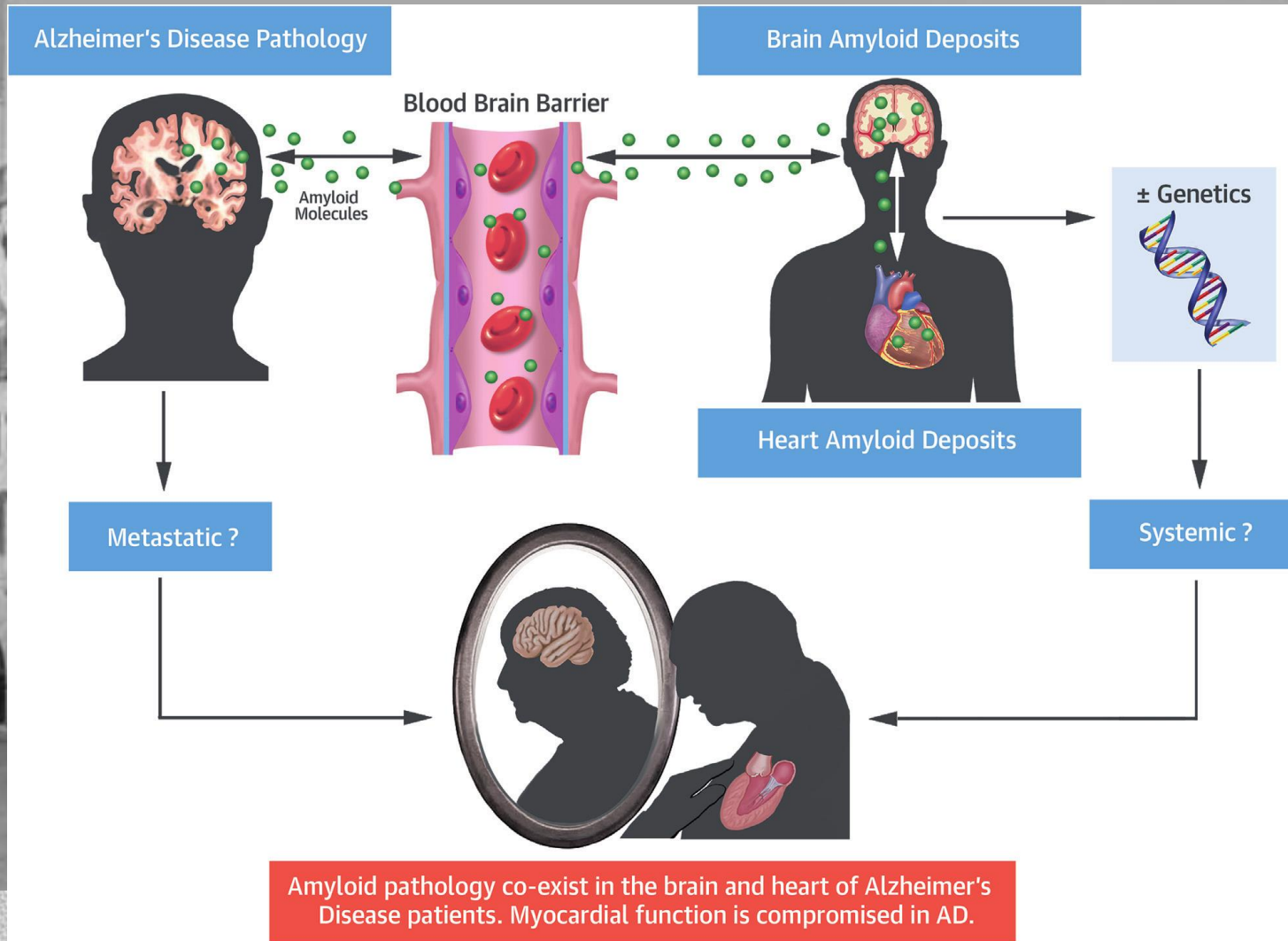
UN QUADRO COMPLESSO



COMPARS A E PROGRESSIONE AD

Un rapporto “bidirezionale”

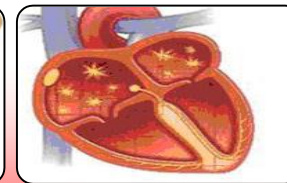
CENTRAL ILLUSTRATION Myocardial A β Amyloid Deposits in AD



OBIETTIVI DELLO STUDIO

Valutare, in una popolazione affetta da AD lieve-moderato...

Rapporto tra NVA, Fenotipo vascolare, genotipo ApoE e deterioramento cognitivo sintetizzato come evoluzione ad AD severo in 24 mesi



DISEGNO DELLO STUDIO

PAZIENTI AFFETTI DA AD LIEVE-MODERATO

BATTERIA
NEUROPSICOLOGICA
(CDR-SB, MMSE)

ANAMNESI
EON GENERALE
EON NEUROLOGICO

ECODOPPLER TSA
(IMT)

DETERMINAZIONE
APLOTIPO APO-E

CALCOLO
FCRP
CHA₂DS₂-VASC
TTR

ECG
CT/MRI

FOLLOW-UP (24 MESI)

RIVALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

161 PAZIENTI: CDR-SB STABILE (0.5-2)
(AD LIEVE-MODERATO)

149 PAZIENTI: CDR-SB PEGGIORATO (3)
(AD SEVERO)

CRITERI DI INCLUSIONE E DI ESCLUSIONE

Inclusi

- Pazienti affetti da Malattia di Alzheimer Probabile (sec. Criteri McKhann 2011)
- Clinical Dementia Rating Sum of Boxes = 0.5-2 (AD Lieve-Moderato)

Select the CDR Box Scores					
	0	0.5	1	2	3
Memory	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orientation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Judgement and Problem Solving	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Community Affairs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Home and Hobbies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Personal Care	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Coley N, Andrieu S, Jaros M, Weiner M, Cedarbaum J, Vellas B. **Suitability of the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes as a single primary endpoint for Alzheimer's disease trials.** *Alzheimers Dement.* 2011 Nov;7(6):602-610.e2. doi:10.1016/j.jalz.2011.01.005. Epub 2011 Jul 13. PubMed PMID: 21745761.

Esclusi

- Pazienti con malattia cerebrovascolare nota o pregresso stroke
- Esame obiettivo neurologico alterato in senso ischemico
- Presenza di stenosi carotidee o di alterazioni del circolo intracranico
- Alterazioni CT/MRI compatibili con White Matter Lesions (Wahlund score ≥ 1)
- Clinical Dementia Rating Sum of Boxes > 2 (AD Severo)
- Pazienti con Fibrillazione Atriale
 - Parossistica o Persistente
 - In trattamento con ASA o DOACs
 - In trattamento con Warfarin e Time in Therapeutic Range $< 70\%$

METODI STATISTICI

- **Power Analysis:** Modelli multivariati con 4 gruppi e 5 covariate
 - **Sample size di 300 pazienti:** ottimale per ottenere errore $\alpha \leq 0.05$, un potere statistico $(1 - \beta)$ del 95%, ed un f effect size di 0.29 per escludere l'ipotesi H_0 che le differenze nel modello fossero legate al caso
- **Modello di regressione binaria logistica**
 - Considerando evoluzione ad AD severo come outcome
 - Considerando mIMT, MMSE, FCRP, APOE/pNVAF, I singoli componenti dello score CHA2DS2-VASc, educazione e familiarità per AD come predittori
- **Modello GLM/Multivariato**
 - Considerando mIMT, MMSE and FCRP come outcomes, APOE/pNVAF come predittori, età, sesso ed educazione come covariate.

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

n=310

Variabili Demografiche

Uomini (%)	37,1%
Età, anni (\pm SD)	76.9 (\pm 7.49)
Scolarità (\pm SD)	6.00 (\pm 3.35)

Fattori di Rischio

Familiarità per AD (%)	27.1%
Ipertensione (%)	50.0%
Diabete (%)	20.3%
Dislipidemia (%)	60.3%
Fumo di sigaretta (%)	15.2%
ApoE ϵ 4 carrier (%)	41.3%

Scores Clinici

Framingham CV risk profile (\pm SD) 22.39 (\pm 7.04)

CHA₂DS₂-VASc, Median (Range) 3 (1-5)

NVAF, mIMT, MMSE

mIMT (\pm SD) 0.98 (\pm 0.20)

pNVAF (%) 11.3%

Time in Therapeutic Range (\pm SD) 73.83 (\pm 3.08)

MMSE (\pm SD) 18.30 (\pm 5.28)

Farmaci

Anti-Ipertensivi (%) 56.5%

Anti-Diabetici (%) 18.1%

Statine (%) 26.5%

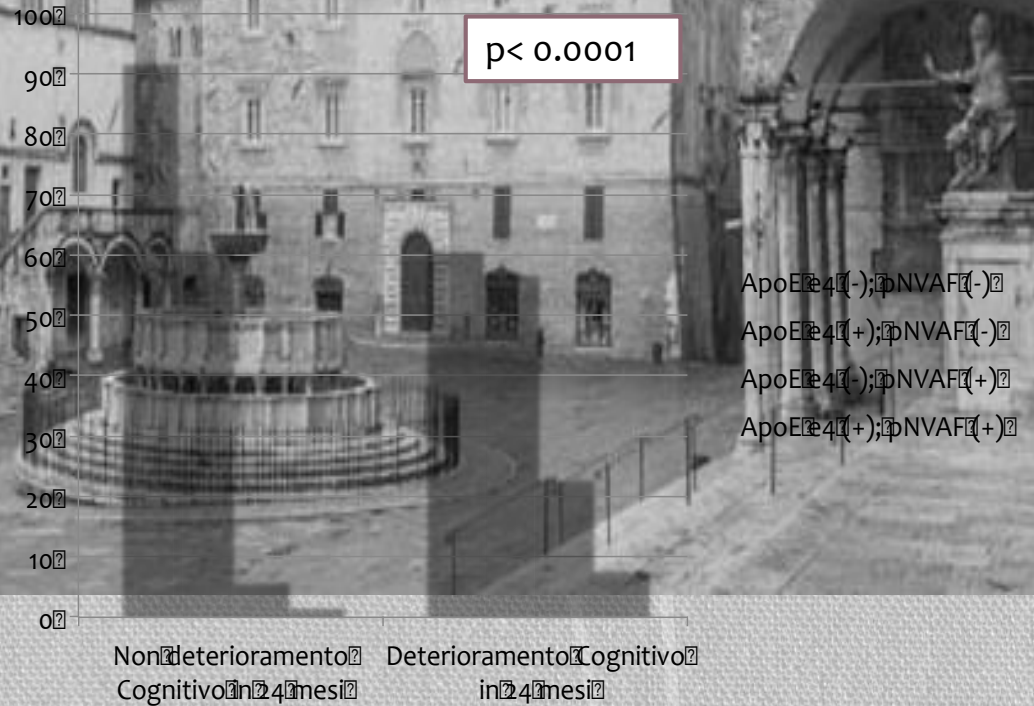
Anti-piastrinici (%) 35.5%

Warfarin (%) 11.3%

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE (2)

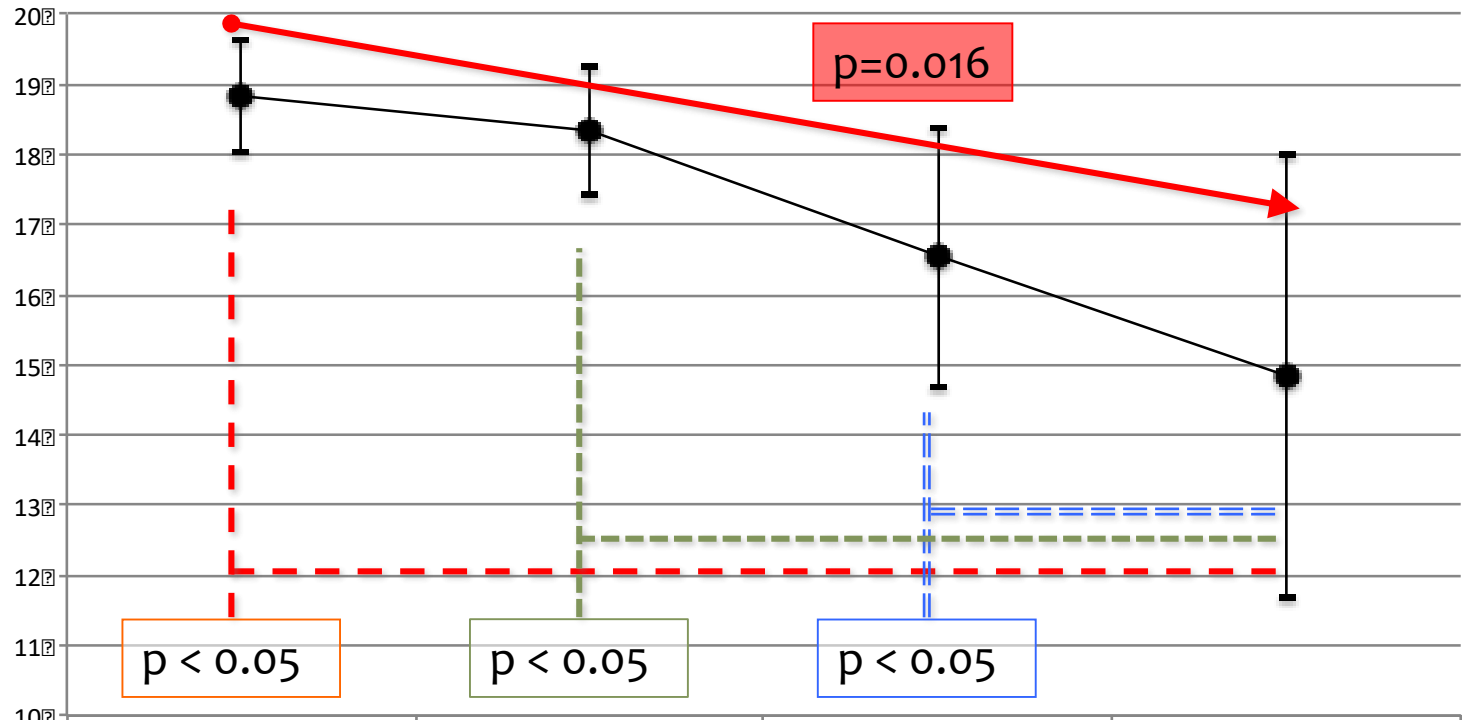


- ApoE4(-); NVAFT1(-)
- ApoE4(+); NVAFT1(-)
- ApoE4(-); NVAFT1(+)
- ApoE4(+); NVAFT1(+)



RISULTATI GLM (1)

Mini Mental State Examination (MMSE) Differences in MMSE according pNVAf and ApoE genotype



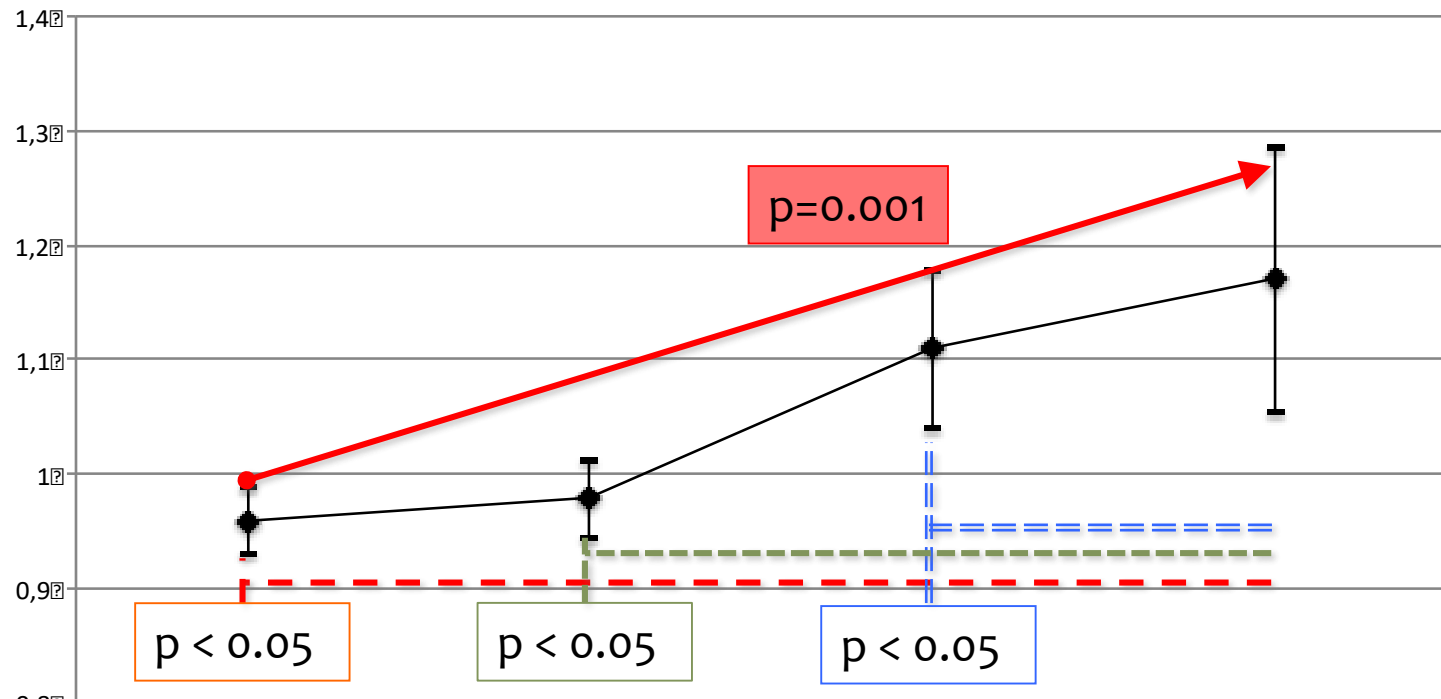
	No ApoE ε4; No pNVAf	ApoE ε4 carrier; No pNVAf	No ApoE ε4; pNVAf	ApoE ε4 carrier; pNVAf
- Upper 95%CI	19,639	19,256	18,397	17,997
- Lower 95%CI	18,027	17,413	14,682	11,697
● Mean	18,833	18,335	16,539	14,847

I pazienti pNVAf (+) hanno un MMSE significativamente minore dei pazienti pNVAf(-)

I pazienti pNVAf(+) ed APOE ε4(+) hanno la peggiore performance cognitiva

RISULTATI GLM (2)

Mean Intima-Media Thickness (mIMT) Differences in mIMT according to pNVA and ApoE genotype

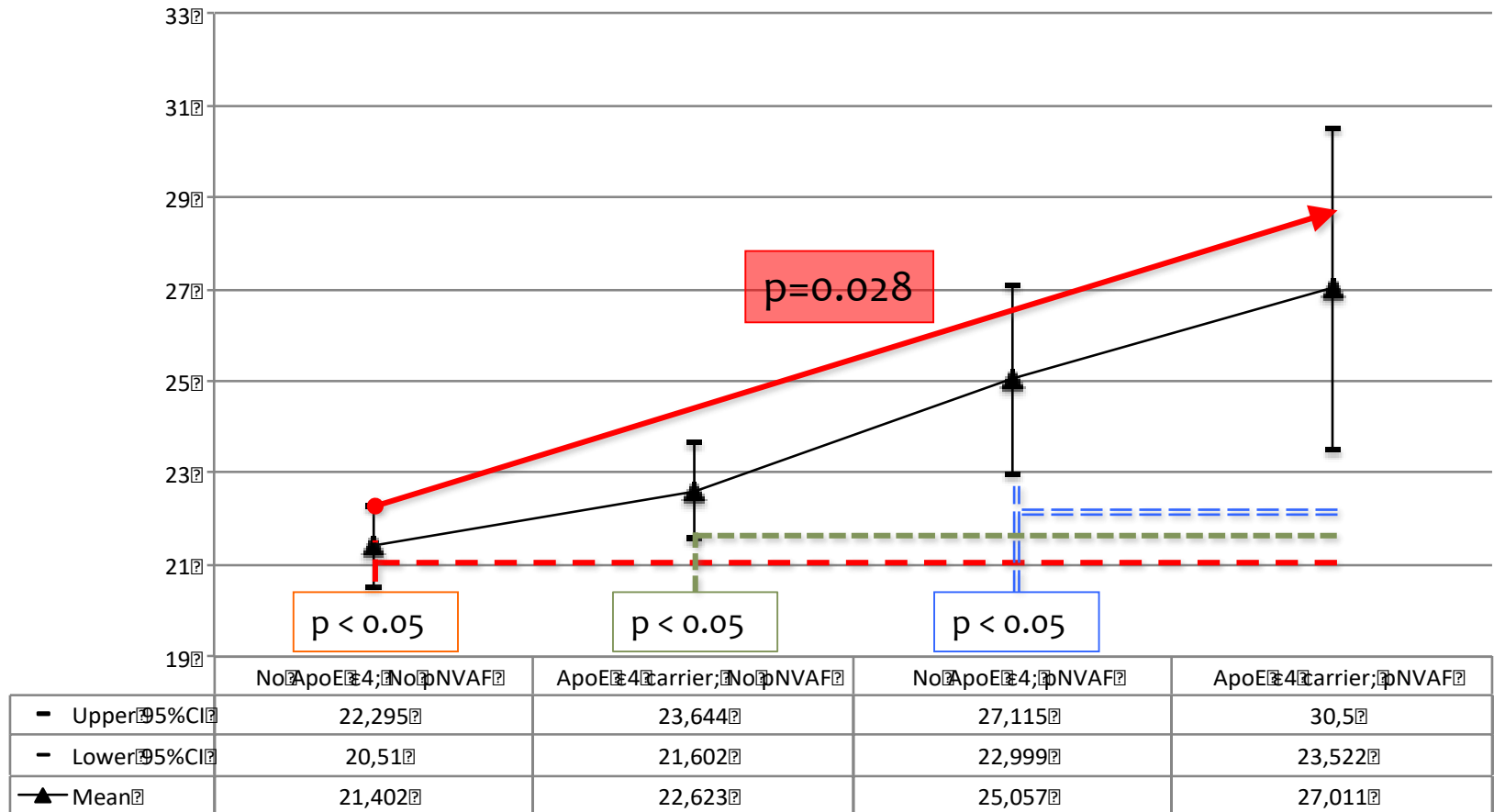


	No ApoE ε4; No pNVA	ApoE ε4 carrier; No pNVA	No ApoE ε4; pNVA	ApoE ε4 carrier; pNVA
Upper 95%CI	0,988	1,013	1,177	1,286
Lower 95%CI	0,929	0,945	1,04	1,054
Mean	0,959	0,979	1,109	1,17

I pazienti pNVA (+) hanno un mIMT significativamente maggiore dei pazienti pNVA(-)
I pazienti pNVA(+) ed APOE ε4(+) hanno il mIMT più elevato

RISULTATI GLM (3)

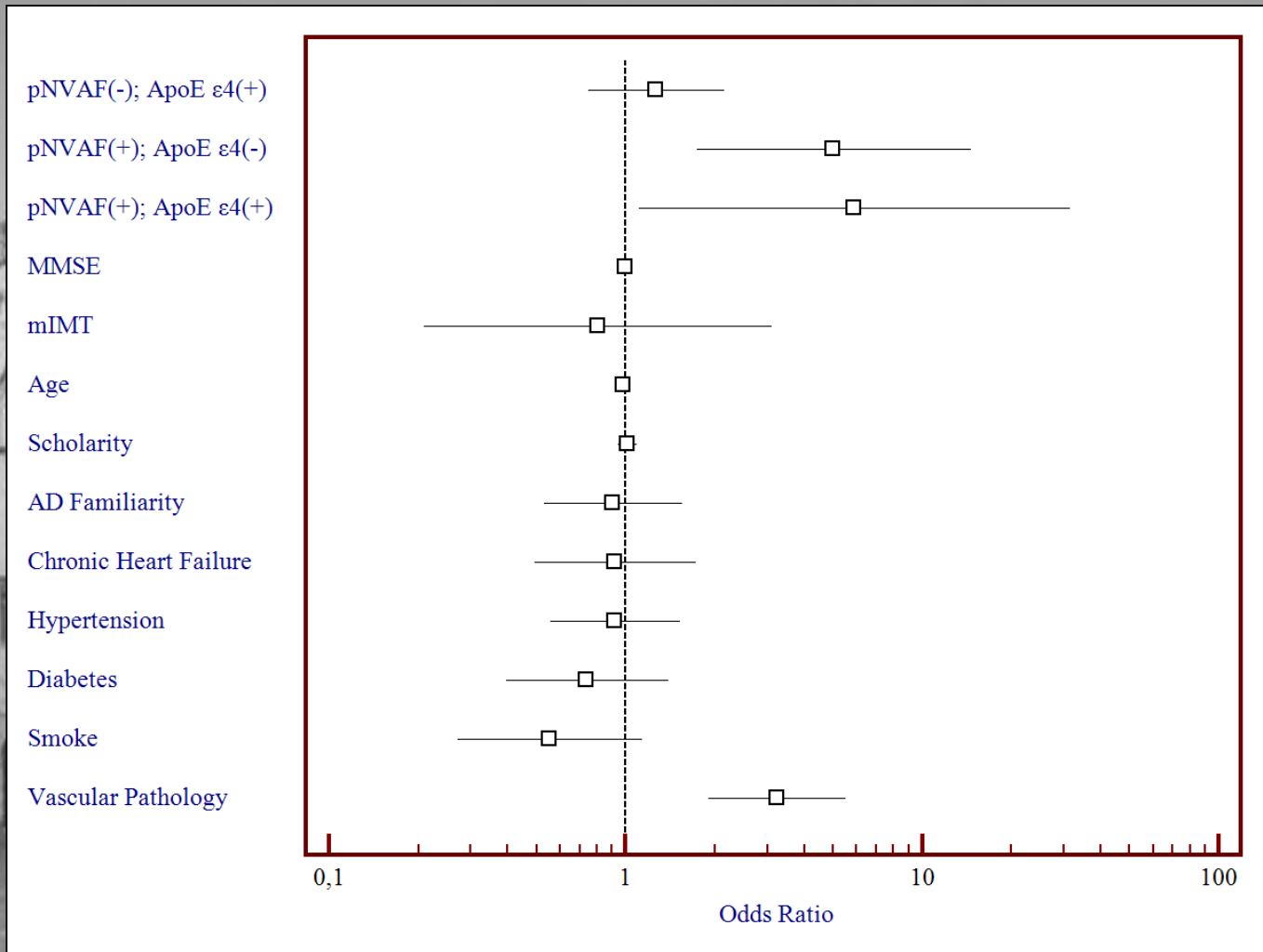
Framingham Risk Score Profile (FCRP) Differences in FCRP according to pNVAf and ApoE genotype



I pazienti pNVAf (+) hanno un FCRP significativamente maggiore dei pazienti pNVAf(-)

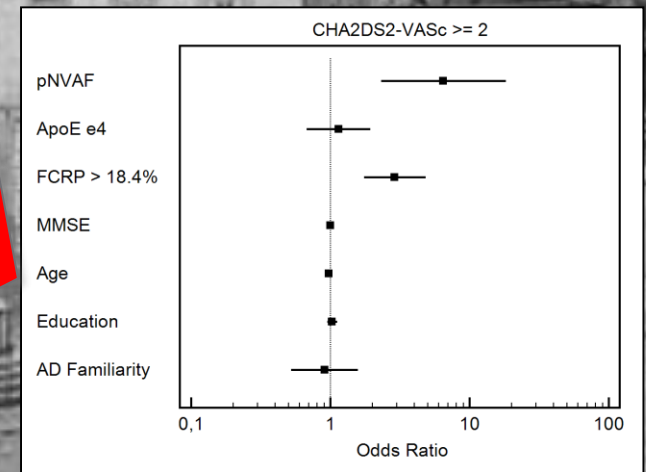
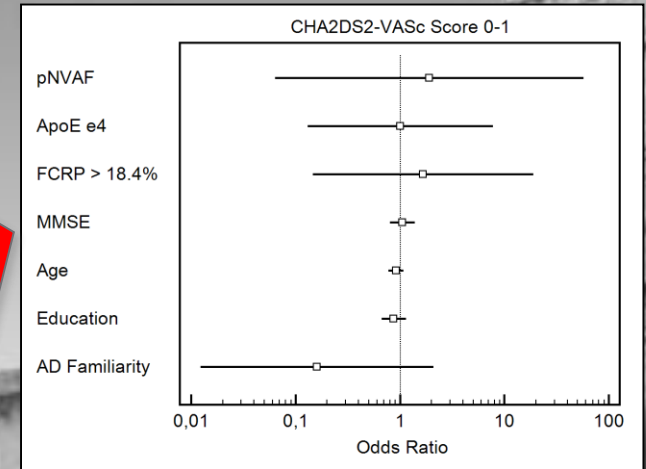
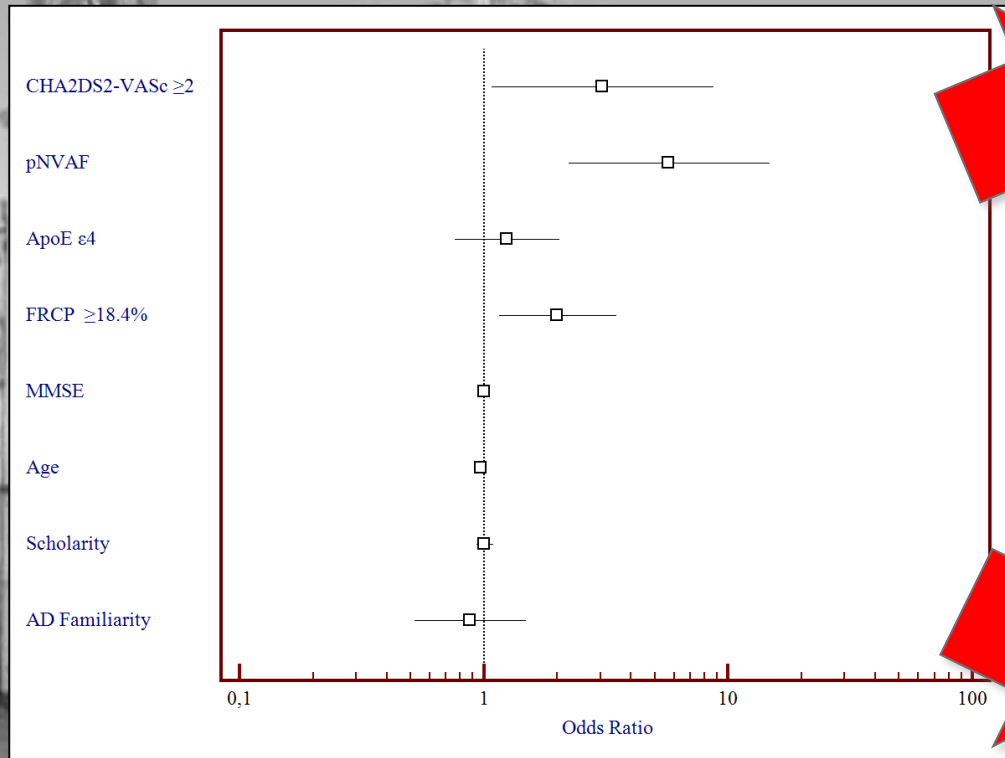
I pazienti pNVAf(+) ed APOE ε4(+) hanno il maggior rischio cardiovascolare

RISULTATI REGRESSIONE LOGISTICA (4)



La probabilità di conversione ad AD severo è massima nei pazienti con pNVA(+)
ed ApoE ε4(+)
Degli elementi dello score CHA2DS2-Vasc, la patologia vascolare è il predittore maggiore

RISULTATI REGRESSIONE LOGISTICA (5)



LA pNVAf ED IL FCRP MANTENGONO UN POTERE PREDITTIVO NEI PAZIENTI CON CHA2DS2-VASc ≥ 2

RISULTATI AGE/SEX/FCRP MATCH (6)

- **A conferma di quest'ultima osservazione:**
 - Abbiamo selezionato un subsample interno al campione, eseguendo un age/sex/FCRP match al subsample di pazienti con pNVAf, senza la caratteristica pNVAf
 - Non abbiamo rilevato una differenza statisticamente significativa nel rate di conversione ad AD severo a 24 mesi tra pazienti pNVAf (+) e pazienti pNVAf(-)

	pNVAf (+)	pNVAf (-)	p
Progression to AD (%)	82%	70%	0.392
Mean Age (\pm SD)	78.00 \pm 7.00	78.03 \pm 6.96	0.986
Sex (Females %)	70.5%	70.5%	1.000
Mean FCRP (\pm SD)	25.11 \pm 5.35	25.71 \pm 5.01	0.631

LA COMPONENTE VASCOLARE ED I FDR VASCOLARI SEMBRANO DETERMINANTI IN QUESTI PAZIENTI

CONCLUSIONI

- I pazienti affetti da pNVAF hanno un elevato rischio di deterioramento cognitivo ad AD severo a 24 mesi, indipendentemente dal TTR
- I pazienti affetti da pNVAF e portatori dell'allele ApoE $\epsilon 4$ rappresentano il sottogruppo di pazienti con:
 - Maggior rischio cardiovascolare e FCRP più elevato
 - Peggior punteggio MMSE all'ingresso nello studio
 - mIMT più elevato all'ingresso dello studio
 - Il più elevato rischio di evolvere ad una forma di AD severo in 24 mesi
- FRCP si conferma un predittore di deterioramento cognitivo nei pazienti con AD
- Il ruolo eziopatogenetico della pNVAF nel deterioramento cognitivo sembrerebbe comunque secondario alla patologia vascolare in pazienti ottimamente trattati

LA RICERCA DI POPOLAZIONI A MAGGIORE RISCHIO DI PROGRESSIONE DI MALATTIA POTREBBE IDENTIFICARE POSSIBILI GRUPPI DI PAZIENTI SU CUI APPLICARE UN APPROCCIO TERAPEUTICO MIRATO