

# GERIATRIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

*Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web*

*<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o  
spedisci una lettera a Creative Commons, 171  
Second Street, Suite 300, San Francisco, California,  
94105, USA.*

## Cap 1 La Medicina Tradizionale e la Medicina Geriatrica

L'insegnamento medico (e la medicina in generale) sta vivendo una fase in cui si evidenzia la sua incapacità di far fronte alle importanti modificazioni della nostra società negli ultimi 50 anni.

A fronte di una società sempre più vecchia, infatti, la medicina tradizionale:

- Ignora le problematiche fisiologiche e cliniche dell'invecchiamento
- Non si cura di formare gli operatori riguardo alle strutture geriatriche (riabilitazione, residenze protette, assistenza domiciliare)

Il paziente anziano è infatti considerato scomodo, irrecuperabile, non scientificamente interessante. Infatti in alcuni studi si evidenzia che il tempo dedicato alla visita dell'anziano è minore di quello dedicato alla visita dell'adulto e del giovane, mentre per la complessità delle problematiche geriatriche deve essere l'opposto.

Anche le ricerche condotte su anziani cronici, disabili, non autosufficienti sono meno del 3%, nonostante la popolazione geriatrica sia spesso la maggioranza dei pazienti. Soltanto adesso si sta iniziando a comprendere la necessità di assumere esperti gerontologi per la formazione medica.

### EBM E GERIATRIA

La medicina basata sull'evidenza (EBM) si basa su risultati scientifici rigorosi e controllati.

I suoi risultati sono espressi in vari livelli di evidenza (e quindi di affidabilità) sulla base del tipo di controllo che hanno avuto:

- **Grado I:** risultati di studi scientifici rigorosi e controllati (doppio cieco randomizzati)
- **Grado II:** risultati di studi ben disegnati ma non randomizzati (caso controllo o per coorte), osservazioni su serie numerose di paziente, risultati inconfutabili di studi non controllati
- **Grado III:** opinioni non controllate di esperti autorevoli o comitati di esperti

La EBM riduce il valore dell'intuizione, dell'esperienza individuale, del razionale fisiopatologico come guida per il comportamento clinico, e riduce il rischio dell'autoreferenzialità.

Fra gli studi randomizzati, i più importanti, si distinguono:

- Explanatory trial (i più usati)
- Pragmatic trial (meno usati)

La principale differenza fra i due è che i primi sono riferiti a gruppi selezionati di popolazione, con lo scopo di verificare dati clinici o farmacologici. Facendo riferimento a popolazioni con determinate caratteristiche (età, sesso, mortalità, morbilità) è più facile che riescano a confermare i dati desiderati.

I secondi invece sono riferiti ad una popolazione il più possibile vicina a quella generale.

Dai primi studi, che sono la maggior parte, vengono sistematicamente esclusi gli anziani, per molti motivi:

- Scarsa compliance
- Maggiore sensibilità all'azione dei farmaci (modificazioni età dipendenza della farmacodinamica e cinetica, comorbilità)
- Difficoltà nel portare a termine uno studio lungo (alta mortalità)
- Comorbilità e disabilità (spesso criteri di esclusione dai trial, per difficoltà a individuare i pazienti affetti solo dalla malattia in esame)
- Rischi elevati
- Complessità dei risultati ottenuti
- Problemi specifici dell'anziano (sintomi vaghi e indefiniti)

Molti autori hanno messo in evidenza i limiti dell'uso dei trial randomizzati; essi rimuovono dalla popolazione quei fattori e caratteristiche che differenziano il gruppo, non si occupano della popolazione ai margini della curva gaussiana dei valori presi a modello (anche quando questa popolazione è la maggioranza); la EBM risponde solo a quesiti accessibili alle sue tecniche e al proprio modo di organizzare il

lavoro, e naturalmente le risposte prodotte per la popolazione non sono necessariamente adattabili anche al paziente.

Gli studi trasversali hanno dato una immagine distorta dell'invecchiamento perché analizzando alcuni parametri mettono in evidenza il loro declino dall'età adulta all'età avanzata, cosa che non è dovuta solo all'invecchiamento ma anche alle patologie.

DISEGNO DELLO STUDIO	LIMITAZIONI
Studi trasversali	Effetto coorte Effetto di sopravvivenza
Studi di serie temporali	Effetto di selezione Modificazioni della metodologia Effetto periodo storico
Studi longitudinali (più attendibile)	Effetto periodo storico Effetto drop-poit Modificazioni delle metodologie

Alcuni esempi di come l'applicazione dei trials di popolazione all'età geriatrica sia fonte di errori e problemi:

TIPO DI STUDIO	RIFERIMENTO	PROBLEMA
Metanalisi	214 trials	Gli studi sull'efficacia della terapia tromboembolica nell'IMA nel 60% dei casi escludono sistematicamente la popolazione sopra i 75 anni, che è invece quella più interessata al problema
Popolazione selezionata	Sottogruppi di popolazione fra 60 e 75 ricavati da precedenti studi	Si è dimostrato che, contrariamente a quanto si crede, la simvastatina e la pravastatina sono ugualmente efficaci nel giovane e nell'anziano sono ugualmente efficaci nel diminuire la mortalità nella cardiopatia ischemica
Studio di sopravvivenza	Pazienti ultra 85enni selezionati in classi di colesterolemia	Si è visto che i valori più bassi di colesterolemia nell'anziano sono associati ad una mortalità maggiore per malattie infettive e cancro. Il gruppo a maggior sopravvivenza ha una colesterolemia totale superiore a 250 mg/dl
Studio di sopravvivenza	Donne sopra 85 anni selezionate per valori di pressione arteriosa	Il tasso di sopravvivenza è maggiore nel gruppo con pressione arteriosa sia sistolica che diastolica più alta. Questo studio però è stato corretto dal fatto che, una volta eliminati quei soggetti in cui la PA bassa era dovuta a fragilità e comorbilità, la pressione arteriosa è risultata correlata agli eventi CV esattamente come nell'adulto

Quello che emerge dunque è che la realtà dell'anziano è complessa, e soprattutto lontana dal quadro che emerge dalla EBM.

## MEDICINA GERIATRICA E RAZIONALIZZAZIONE DELLA SPESA

L'invecchiamento della popolazione pone rilevanti problemi di spesa sanitaria. In Olanda il 28% della spesa sanitaria è asorbito dagli over 65, che sono il 5,5% della popolazione totale.

Esiste il concetto che, in condizioni di scarsità di risorse destinabili alla sanità, sia corretto privilegiare la popolazione giovane con lunga aspettativa di vita. Tale politica contrasta naturalmente con i principi della deontologia medica in generale e della gerontologia in particolare.

Percorrendo questa strada, potrebbe essere allora lecito affermare che non è opportuno curare un handicappato o un giovane con una malattia terminale, destinando risorse ai soggetti con più possibilità di sopravvivenza.

### Il sistema dei DRG

Dal 1 gennaio 1995 è in funzione in Italia una modalità di risarcimento delle attività ospedaliere centrata non più sulle effettive giornate di degenza, ma su un sistema classificativo basato sulla diagnosi (DRG = diagnosis related groups), che individua 492 categorie diagnostiche.

In altri Paesi, dove il sistema è usato da più tempo, sono maturate diverse critiche sul funzionamento effettivo di questo sistema. Risulta infatti che:

→ è utile per le situazioni acute, ma del tutto inadatto per gli anziani, non tenendo conto di diversi fattori confondenti:

- Elevata comorbilità e disabilità (per un anziano con BPCO, scompenso, epostasi polmonare, che si ricovera per polmonite **non possono bastare 7 giornate di degenza** come per un ventenne...)
- Fattori confondenti come povertà, solitudine...

→ Il grado di disabilità fisica e psichica pesa enormemente sul carico assistenziale: finisce così che se i DRG fanno diminuire il costo ospedaliero, aumentano di più le spese dei servizi territoriali

→ La conseguenza dell'introduzione dei DRG è stata, negli USA, la riduzione della durata della degenza a fronte di un aumento della disabilità alla dimissione e quindi dell'istituzionalizzazione del malato, con le conseguenze anche economiche che si possono immaginare.

Questo è stato notato anche in Italia.

→ Il problema del DRG è che, essendo un sistema per razionalizzare la spesa dell'evento acuto, per funzionare bene deve essere affiancato da strutture assistenziali territoriali integrate, che possano poi gestire il paziente nella convalescenza. Questo non succede, e quindi il sistema non funziona.

→ Alcuni Paesi, come l'Inghilterra, hanno approntato invece un metodo diverso, basato sul raggruppamento dei pazienti in categorie di stato funzionale e autosufficienza (FRG, funzional related groups)

## LA SPECIFICITÀ DELLA MEDICINA GERIATRICA

Pediatria e geriatria sono nate nel corso del XX secolo in risposta a due esigenze: la mortalità infantile prima, e l'invecchiamento della popolazione poi.

Esse sono discipline trasversali, ossia che si occupano della persona in tutta la sua globalità, in contrapposizione alle specificità verticali che si occupano di un solo aspetto.

La gerontologia è lo studio dei molteplici aspetti dell'invecchiamento, ed è la premessa indispensabile della geriatria.

La metodologia geriatrica è diversa da quella della medicina tradizionale, che si basa sulla guarigione della singola malattia. Nel paziente anziano, infatti, la guarigione da un evento acuto non consente di recuperare lo stato di salute, ma si devono considerare anche tutte le altre patologie croniche che porta con sé.

Il paziente geriatrico quindi non è solo un paziente acuto, ma è una persona con una riduzione della sua autonomia, efficienza, riserva biologica che prende il nome di **anziano fragile**, che richiede una valutazione multidimensionale da parte di una équipe di lavoro interdisciplinare. Questo atteggiamento permette di recuperare la centralità del malato rispetto alla malattia, atteggiamento che rende la medicina geriatrica una proposta innovativa per riportare l'attenzione sul malato e dare importanza al principio olistico della medicina.

Infatti il malato geriatrico, molto più dell'adulto, richiede un approccio globale; in esso attraverso piccoli e mirati interventi (piccoli guadagni o "small gains") si possono ottenere grandi risultati soprattutto in relazione all'autosufficienza.

Gli obiettivi della medicina geriatrica si possono quindi riassumere in questi termini:

- Assistenza globale al paziente
- Prevenzione della disabilità
- Miglioramento e mantenimento delle capacità funzionali del paziente e della qualità di vita

- Assistenza al malato terminale

## CAP 2 INVECCHIAMENTO E SUE CONSEGUENZE

### CONSEGUENZE SULLA POPOLAZIONE E SULLA SANITÀ

Negli ultimi 100 anni l'aspettativa di vita media alla nascita è aumentata di 25 anni, fino a raggiungere i 73 anni per l'uomo e gli 80 per la donna. Non è aumentata invece la longevità (ossia la vita massima per una specie, che per l'uomo è di 122 anni).

Di conseguenza è cambiata la demografia della popolazione, così che il 6,2% della popolazione mondiale è oltre i 65 anni, con una previsione, per il 2050, del 25%.

La "piramide" della popolazione è diventata un cilindro.

Prima della scoperta degli antibiotici, la mortalità elevata infantile rendeva il grafico di popolazione una piramide rovesciata, poi la base si è allargata, e adesso, con la prevalenza delle malattie cronico degenerative su quelle infettive, si sta allargando anche la punta.

In Italia, gli ultra sessantenni sono il 22,3%: la popolazione anziana aumenta, mentre quella generale no; nel 1996 il numero degli ultra 60enni è superato quello dei minori di 20 anni.

L'Italia ha il più basso indice di natalità e la più alta percentuale di ultra 60enni del mondo.

Naturalmente, questa popolazione è soggetta ad un gran numero di malattie e disabilità, con il risultato quindi di una vita più lunga ma vissuta peggio, in condizioni di malattia e disabilità funzionale.

Il numero dei disabili conosce un aumento esponenziale dopo i 75 anni, fino a raggiungere il 40-50% degli individui fra gli 80 e i 90 anni: a 65 anni, la previsione di vita disabile è circa un terzo della vita residua.

Oggi si tende a distinguere tre gruppi di anziani:

- **Young old:** fra 65 e 75 anni, spesso non distinguibili clinicamente e biologicamente dagli adulti
- **Old old:** fra 75 e 85 anni, con una mortalità e disabilità maggiore di quella degli adulti
- **Oldest old:** oltre 85 anni, dove si concentrano la maggior parte dei problemi di disabilità e mortalità, tanto da essere considerati una categoria a sé stante.

In questo ultimo gruppo le donne sono 2,6 volte più degli uomini: il 25% di loro vive in residenze protette (contro l'1,4% degli ultrasessantacinquenni). Il 50% ha problemi di udito e vista, e sono comuni:

- Cadute
- Fratture di femore
- Icuts
- Tumori
- Malattie CV
- Demenza

Molto spesso queste persone hanno la sindrome della **fragilità**.

La popolazione colpita dall'invecchiamento, inoltre, è per lo più femminile: più si avanza nell'età e maggiore è il rapporto F/M. Le donne presentano una mortalità, a tutte le età, inferiore a quella dei maschi, soprattutto per:

→ costituzione biologica: la donna serve per il mantenimento della specie (protezione degli estrogeni)

→ minor rischio ambientale: la donna è meno esposta a fattori di rischio

Rispetto all'uomo, una donna invecchiando ha maggiori probabilità di andare incontro alla disabilità, perché:

- Demenza, osteoporosi e atrofi (le principali malattie ad alta invalidità e lungo decorso) sono più frequenti nella donna, mentre nell'uomo prevalgono le malattie cerebrovascolari che portano più spesso all'exitus
- La donna sopravvive più a lungo alle malattie debilitanti (frattura di femore, scompenso cardiaco)
- La donna raggiunge più facilmente la soglia della disabilità per una minore capacità muscolare e areobia rispetto all'uomo.

Per la donna inoltre è frequente la vedovanza, mentre l'uomo in genere vive la vecchiaia in coppia.

## BIOLOGIA DELL'INVECCHIAMENTO

L'invecchiamento è un processo che induce a livello di tutti gli organi modificazioni tali da ridurre sempre più la capacità di adattarsi all'ambiente (**omeostasi**), e conseguentemente aumenta la probabilità di morire.

Da un punto di vista biologico-evolutivo, l'invecchiamento e la morte sono processi naturali che servono per far sì che l'individuo, esaurito il suo compito (riprodursi e accudire la prole), lasci spazio alle nuove generazioni.

Le caratteristiche di questo processo sono:

- **Continuità e progressività**
- **Eterogenicità** sia a livello degli individui (non tutti invecchiano allo stesso modo) che degli apparati (alcuni organi invecchiano prima) → da cui il principio che l'**anziano è soggetto alla massima individualità biologica e clinica**, ed è quindi impossibile identificare un modello di riferimento "normale". Inoltre non esistono "markers" di invecchiamento, che aiutino a quantificare l'invecchiamento in quanto tale
- **Modulabilità**: all'invecchiamento partecipano una serie di fattori ambientali, in grado di determinarne il rallentamento o l'accelerazione

Esistono almeno tre tipi di invecchiamento:

- **Invecchiamento di tipo I**: progressiva riduzione delle capacità psico-fisiche del soggetto e presenza di malattie (maggioranza degli anziani)
- **Invecchiamento di tipo II**: progressiva riduzione delle capacità psico-fisiche del soggetto, assenza di malattie (anziani sani)
- **Invecchiamento di tipo III**: anziano con prestazioni psicofisiche eccezionali per l'età (raro), detto anche *successful aging*

### Cause dell'invecchiamento

L'invecchiamento è il risultato della somma di due fattori: **genetica** e **ambiente**. La *longevità* è influenzata dalla genetica, mentre l'*aspettativa di vita* è il risultato delle condizioni ambientali che ogni soggetto incontra.

Questo vale anche per gli animali.

### **Basi genetiche dell'invecchiamento**

Sono stati fatti diversi tipi di studi sull'invecchiamento, alcuni osservazionali, altri sperimentali:

#### → **Studi osservazionali (risultati)**

- Ogni animale ha una propria durata massima di vita (longevità)
- Il *peso corporeo* è correlato con la durata della vita in relazione diretta.
- Il *peso del cervello* è correlato alla durata della vita: le specie più longeve hanno un ↑ rapporto fra peso del cervello e del corpo. Le spiegazioni di questo sono il fatto che una maggiore complessità cerebrale si correla con meccanismi omeostatici più efficienti, e il fatto che il cervello più evoluto è maggiormente capace di acquisire esperienza e conoscenze che agevolano la sopravvivenza.
- Alcune caratteristiche dell'invecchiamento (tipo di calvizie, aspetto delle rughe...) sono simili nei gemelli omozigoti
- Le donne hanno a tutte l'età un'aspettativa di vita maggiore degli uomini

Un altro gruppo di osservazioni viene dalle così dette *sindromi progenoidi*, ossia condizioni in cui la senescenza e l'insorgenza di malattie correlate all'età è accelerata.

- **Sindrome di Hutchinson-Gilford (progeria)**: difetto del metabolismo dell'acido ialuronico che porta a inibizione dell'angiogenesi. Aterosclerosi precoce, calcificazioni valvolari, cardiomiopatia, aneurismi arteriosi, degenerazione ossea

**Sindromedi Werner**: autosomica recessiva, cromosoma 8, si sviluppa più tardivamente e consiste nell'aumento dell'incidenza di malattie correlate alla vecchiaia: diabete, tumori, osteoporosi, aterosclerosi e cataratta.

Queste malattie genetiche hanno eziopatogenesi sconosciuta; attualmente la ricerca si orienta sullo studio dei telomeri che nel corso della divisione cellulare tendono a perdersi con perdita di materiale genico.

Esiste però una **telomerasi** che serve a ricucire i telomeri, e se questa non funziona correttamente si verifica un accorciamento dei cromosomi che alla fine porta all'incompatibilità con la sopravvivenza della cellula.

Un altro enzima importante è l'**elicasi** che è un enzima che serve ad aprire l'elica (quando vi è una frammentazione del DNA) per permettere la riparazione del frammento che si è rotto.

Un alterazione dell'elicasi porta ad un mancato funzionamento del DNA per alterazione della sua riparazione.

#### → Studi sperimentali

- Fibroblasti messi in coltura si dividono un certo numero di volte per alcuni mesi, poi però perdono questa capacità fino a morire; contemporaneamente vengono progressivamente meno altre funzioni, ad indicare che l'invecchiamento è una caratteristica innata della cellula. Questi fenomeni, inoltre sono tanto più accelerati, quanto maggiore è l'età del soggetto donatore di cellule
- Nei moscerini della frutta è stata identificata una isoforma più efficace di SOD (superossidodismutasi) che è presente negli individui che vivono più a lungo.
- La mutazione con inattivazione del gene age-1 che codifica per una proteina che inibisce alcuni agenti antiossidanti assicura ad alcuni nematodi una longevità maggiore del 70%. Questo ha dimostrato che vi sono anche geni che promuovono l'invecchiamento.
- Mutazioni del gene proto che permette la sintesi di una glicosidasi si associano ad invecchiamento precoce.

#### Basi ambientali dell'invecchiamento

Anche qui, sono stati fatti studi di osservazione e sperimentali

#### → Studi osservazionali

- Negli animali a sangue freddo la vita media è inversamente correlata alla temperatura ambientale
- Negli animali a sangue caldo è l'opposto
- Le popolazioni umane vivono in relazione diretta al loro grado di civilizzazione e sviluppo
- La cute esposta al sole invecchia di più di quella protetta
- Le modalità di invecchiamento e la morbilità "age-related" sono correlate al tipo e al grado di attività fisica svolta durante la vita

#### → Studi sperimentali

- La privazione calorica (del 30%) si associa a maggiore longevità nei ratti
- Le radiazioni ionizzanti accorciano notevolmente la quantità di vita

#### Teorie sull'invecchiamento

Ci sono due linee di pensiero:

- **Teoria del processo controllato:** esistono specifici geni gerontogeni che provocano l'invecchiamento
- **Teoria del processo stocastico di deterioramento:** l'invecchiamento è il risultato del progressivo accumularsi di errori a livello di RNA, DNA, proteine, come conseguenza di esposizione ad agenti tossici esogeni ed endogeni.

Queste linee di pensiero hanno portato a diverse teorie, alcune delle quali di interesse storico:

→ teorie dell'orologio biologico (vi sono sistemi che smettono di funzionare come il sistema neuroendocrino, sistema immunitario)

→ teoria dei geni pleiotropi (sono positivi nei primi anni di vita e diventano negativi con l'avanzare dell'età)

→ teoria dei geni di longevità,

→ teoria dei legami crociati (con l'invecchiamento le proteine gli acidi nucleici o altre molecole strutturali vanno incontro alla formazione di eccessivi legami crociati che riducono la motilità e la funzionalità delle molecole)



- teoria dell'usura (danno progressivo molecolare che si riflette a livello cellulare per aumento dell'entropia)
- teoria della velocità delle reazioni metaboliche (ogni organismo possiede una quota di energia spendibile nel corso della vita)

Sono invece di interesse più recente tre teorie.

**Teoria dello stress ossidativo**

Proposta da Harman nel 1956, si basa sul fatto che tutti gli organismi aerobi producono, con il loro metabolismo, radicali liberi, cioè molecole con un elettrone spaiato che sono instabili e tendono ad acquisire elettroni da altre molecole. I più comuni sono quelli dell'ossigeno (**ROS, reactive oxygene species**) ma esistono anche radicali di azoto, zolfo e carbonio.

I radicali liberi prodotti dalle perossidasi non sono solo prodotti di scarto, ma hanno un ruolo importante nella lisi dei microrganismi. Hanno inoltre un ruolo di fattori di trascrizione.

La sorgente cellulare dei radicali liberi principale sono i **mitocondri** dove viene prodotto ossigeno tramite la fosforilazione ossidativa in cui si forma un flusso di elettroni che vengono accettati uno alla volta dalla molecola di ossigeno; se l'ossigeno con un singolo elettrone sfugge al sistema si forma il radicale libero. L'ossigeno può formare l'acqua ossigenata che una molecola altamente lipofila che può reagire con Fe e Cu trasformandosi in radicale libero.

Altra sede di produzione sono i sistemi microsomiali di ossidazione delle sostanze xenobiotiche (MEOS).

Prodotti di scarto o meno, questi radicali devono essere controllati e a tal proposito esistono dei sistemi enzimatici e non enzimatici di detossificazione:

ENZIMATICI	NON ENZIMATICI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOD → trasforma il radicale superossido in perossido di idrogeno</li> <li>• GPX, catalasi → rimuovono il perossido di idrogeni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina E, carotene: rimuovono i radicali liberi</li> <li>• Acido urico, vit. C: reagiscono nel citoplasma con i radicali</li> <li>• Chelanti dei metalli: bloccano i metalli di transizione</li> </ul>

Quando questi meccanismi non sono sufficienti, si formano danni di vario tipo:

- Perossidazione dei lipidi insaturi → perdita della fluidità di membrana e alterazione delle sue funzioni
- Perdita di struttura secondaria e terziaria delle proteine
- Alterazione del DNA di vario tipo

Il progressivo accumularsi nel tempo di queste alterazioni provoca, alla fine, l'invecchiamento, come anche suggerito da studi di longevità sul moscerino della frutta con il gene alterato della SOD.

In effetti, alcuni marker di ossidazione (come la 8 idrossiguanosina) aumentano in maniera sorrelata all'età; inoltre, si è capito che la cataratta è provocata anche dall'accumulo di alterazioni strutturali (formazioni di ponti disolfuro) nelle proteine a lento turn-over della sua matrice, provocata dalla luce solare per fenomeni di foto-ossidazione; infine, si ricorda il ben noto ruolo dell'ossidazione delle LDL nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Il danno da radicali liberi si verifica anche in condizioni patologiche non strettamente legate all'invecchiamento, come ad esempio il danno da riperfusione post-ischemica, provocato dall'arrivo in un tessuto sub-vitale di grandi quantità di ossigeno, che i mitocondri danneggiati non riescono a smaltire.

Numerose malattie (prime fra tutte il Parkinson e l'Alzheimer) sembrano avere una relazione importante con i radicali liberi.

- **Parkinson:** aumenta con l'età e com'è noto è provocata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera. Studi ricavati dai casi di parkinson secondario da intossicazione con MPTP (che viene captata dai neuroni dopaminergici e metabolizzata con produzione di radicali liberi) hanno portato alla conclusione che nei malati di P c'è un eccesso di metabolismo ossidativo della dopa.

- **Alzheimer:** la beta amiloide genera radicali liberi; nel cervello dei malati di A aumentano significativamente i marker di danno ossidativo nel DNA, e c'è una correlazione fra la malattia e l'attività ridotta della citocromo ossidasi (la cui inattivazione provoca aumento dei radicali liberi).

### **Teoria neuroendocrina**

La senescenza viene considerata una disregolazione del sistema neuroendocrino, e si ipotizza che il pacemaker dell'invecchiamento sia a livello ipofisario (da cui partono gli stimoli primitivi).

In effetti, la rimozione dell'adenoipofisi nel ratto allunga la durata della vita.

Inoltre, molte altre evidenze indicano che nella vecchiaia i sistemi di feedback (ipotalamo-ipofisi-ghiandole periferiche) vengono progressivamente meno, compromettendo praticamente tutte le funzioni organiche.

Espressione della cessazione di questi assi biologici sono:

- La menopausa e l'andropausa → ipofisi-gonadi
- La "somatopausa" → GH
- L'adrenopausa → riduzione della secrezione corticosurrenalica di DHEA e DHEAS

Invece il cortisolo aumenta, e questo sembra dovuto al fatto che l'ippocampo in condizioni normali mantiene basso il livello di cortisolo. Nella vecchiaia le funzioni omeostatiche vengono meno e anche questo ormone si alza: livelli elevati di cortisolo possono danneggiare ulteriormente i neuroni, in un circolo vizioso.

Il sistema neuroendocrino è inoltre connesso con il sistema immune (sia anatomicamente che tramite neuropeptidi derivati dalla POMC), e quindi può accelerare i processi di invecchiamento anche con questo meccanismo. Questo è confermato dall'esistenza di stretti legami fra stati di stress e condizione immunitaria.

### **L'invecchiamento delle cellule**

- **Teoria delle Membrane:** aumento del rapporto colesterolo/fosfolipidi, con conseguente riduzione della fluidità e della permeabilità agli elettroliti (specie potassio) che provoca disidratazione del citoplasma e diminuzione dell'attività di numerosi enzimi
- **Teoria dei mitocondri:** maggior permeabilità e vulnerabilità delle strutture mitocondriali, che perdono gradualmente capacità ossidative e sono a lungo andare responsabili della perdita di funzione cellulare. Analoghe modificazioni si hanno a carico di lisosomi (accumuli di pigmento di lipufucsina dalla perossidazione dei lipidi) e del Golgi (frammentazione).
- **Alterazioni nucleari:** addensamento di cromatina, comparsa di vescicole. Il DNA va incontro a irrigidimento strutturale per la comparsa di legami covalenti con le proteine.

→ **Teoria delle mutazioni somatiche:** sono soprattutto ritenute interessanti le teorie sui danni del DNA, il quale è sede di un accumulo di errori che potrebbero essere alla base dell'invecchiamento: quando questi errori raggiungono un livello critico, si ha la perdita dell'omeostasi cellulare. Il progressivo accumulo di cellule non funzionanti è alla base dell'invecchiamento.

Queste mutazioni delle cellule somatiche avverrebbero continuamente nell'organismo come risultato delle varie noxe ambientali, e con il tempo provocano ripercussioni a livello dei tessuti, soprattutto:

- Nelle cellule *perenni*, come nel SNC che nel corso dell'invecchiamento può vedere il numero di cellule ridotto del 50-60%,
- Nelle cellule *stabili*, come nel rene o nel fegato, dove il danno è la riduzione della capacità rigenerativa dell'organo
- Nelle cellule *labili*, dove il ritmo di turn over diminuisce.

### **Invecchiamento dei connettivi**

Tutti i connettivi hanno la stessa matrice, composta dalla sostanza intercellulare amorfa (acqua, lipidi, proteine e sostanze disciolte) e dalla sostanza intercellulare fibrosa (collagene, fibre reticolari e fibre elastiche).

Le modificazioni delle macromolecole connettivali sono alla base delle così dette *teorie extracellulari della senescenza*, che considerano l'invecchiamento come un processo riconducibile alle mutazioni della sintesi di suddette molecole, soprattutto il collagene.

Le molecole implicate in queste teorie sono:

- I 19 tipi di collagene
- Le fibre reticolari
- Le fibre elastiche
- I proteoglicani
- Le glicoproteine di struttura

Queste sostanze vanno incontro a notevoli modificazioni nella vecchiaia:

- Le molecole di collagene aumentano di numero e formano legami intercatena che ne riducono la solubilità e la stabilità
- Le fibre elastiche perdono elasticità per via della produzione di una elastina anomala, meno elastica e più attaccabile dalle elastasi
- I proteoglicani si riducono di numero, e per la riduzione di glucidi (GAG) nella loro catena perdono la capacità di trattenere acqua (disidratazione dei connettivi)

Le conseguenze sono l'irrigidimento e l'idrofobie delle membrane epiteliali, e quindi la perdita della funzione trofica del connettivo. Da qui la riduzione della vita e dell'attività cellulare che è alla base dell'invecchiamento, assieme a tutti quei fenomeni che caratterizzano la senescenza (fibrosi, assottigliamento e fragilità della cute, perdita di elasticità di vasi, osso, cartilagini).

### Conclusione

L'invecchiamento è sicuramente un fenomeno multifattoriale.

### **CAP 3 FISILOGIA DELL'INVECCHIAMENTO**

L'invecchiamento fisiologico non può essere sempre distinguibile dalla patologia; perciò in gerontologia si definisce normale quello che è presente in tutti gli individui di una certa età, nella norma quello che è comune in molti individui di una certa età.

Esempi:

→ presbiopia a 70 anni: normale (tutti ce l'hanno)

→ edentulia a 70 anni: nella norma (molti anziani sono edentuli)

Di conseguenza, la norma è variabile a seconda dei contesti socio culturali (l'aterosclerosi è nella norma nei Paesi ricchi, ma non in quelli poveri).

Purtroppo però la maggior parte degli studi che descrivono questi fenomeni sono "trasversali" (ossia analizzano soltanto la distribuzione delle variabili della popolazione, e non l'andamento di queste variabili con l'età, come invece fanno gli studi "longitudinali").

Come già ricordato prima, gli studi trasversali hanno diversi limiti:

- Momento storico nel quale viene effettuato lo studio (effetto periodo)
- Differenti condizioni ambientali, sociali, culturali dei pazienti (effetto coorte)
- Il fatto che i soggetti anziani costituiscono un campione già selezionato (effetto sopravvivenza)

Questo rende difficile capire nell'anziano ciò che è normale per la sua età, ciò che è nella norma e ciò invece che è anormale.

In generale, dal punto di vista fisiologico **l'invecchiamento si traduce in una riduzione della capacità omeostatica**, che rende l'anziano più fragile rispetto a qualsiasi evento stressante (fisico, psichico, sociale, affettivo...)

Questo avviene per due fattori:

- Riduzione delle riserve funzionali (difficoltà a ristabilire l'equilibrio alterato, per effetto della perdita di funzione degli organi e apparati)
- Instabilità dei meccanismi omeostatici (difficoltà a mantenere l'equilibrio corretto, per effetto della perdita di efficienza dei sistemi di integrazione nervoso, endocrino e immunitario)

### **INVECCHIAMENTO CARDIOVASCOLARE**

#### Modifiche anatomiche

→ Aumento di peso e spessore parietale del VS, con riduzione della cavità. **Ipertrofia ventricolare SX** nella norma nel soggetto anziano

→ Ingrandimento dell'atrio: aumento di incidenza di **fibrillazione atriale**

→ Riduzione dei miociti e aumento di dimensioni di quelli residui, aumento del tessuto adiposo, collagene, accumulo di lipofuscina, amiloide, aumento della tendenza alle aritmie per modificazioni del sistema di conduzione

#### Modifiche funzionali

→ Prolungamento dei tempi di contrazione per alterazione della regolazione citoplasmatica del calcio. La sensibilità al calcio (e quindi alla digitale) è aumentata, la frequenza del nodo del seno diminuisce.

→ Riduzione del riempimento ventricolare precoce e aumento di quello tardivo (per aumento dell'attività atriale), con conseguente mantenimento del precarico

→ Aumento del postcarico per irrigidimento delle pareti vasali

Per queste modifiche il cuore senile, che a riposo ha valori cinetici paragonabili a quelli dell'adulto, si adatta allo sforzo in maniera diversa. All'acme dello sforzo osserviamo, rispetto all'adulto:

- Frequenza ridotta
- Gittata sistolica aumentata

- Portata cardiaca (F X GS) invariata
- Volumi ventricolari aumentati
- Frazione di eiezione invariate

Il **sistema di conduzione** si modifica, diminuendo il numero delle cellule pacemaker che vengono sostituite da tessuto adiposo e calcificato. Questo provoca la suddetta riduzione del ritmo sinusale e la suscettibilità al calcio, provocando frequenti aritmie come la sindrome del nodo del seno. Spesso si ha anche atrofia e fibrosi della branca interventricolare SX, mentre sono invece meno frequenti le modificazioni a carico del fascio di His. Questo provoca aumento dell'incidenza di disturbi di conduzione AV e di blocchi di branca.

Le **valvole** hanno alcuni fenomeni peculiari:

- Calcificazioni dell'anulus mitralico
- Degenerazione calcifica delle semilune aortiche
- Aumento del diametro dell'orifizio aortico
- Invecchiamento della media aortica (diminuzione del collagene tessuto elastico e aumento di collagene)

Nei vasi coronarici, invece, si ha:

- Aumento della tortuosità del percorso
- Irregolarità delle cellule endoteliali
- Ispessimento della media
- Calcificazione della parete

Questo complesso di manifestazioni non è di per sé una malattia ma predispone ad essa, favorendo la comparsa di:

→ aritmie (sick sinus syndrome)

→ scompenso in tutte le condizioni di aumento della volemia, del precarico e del postcarico

### Il cuore del grande vecchio

I pochi studi effettuati indicano che in questi pazienti si perde la linearità fra presenza e gravità di cardiopatia e durata della vita.

Questo indica che probabilmente, nelle persone che arrivano ad età avanzata pur in presenza di danni cardiaci importanti, c'è una innata resistenza agli effetti negativi della cardiopatia.

### Invecchiamento vascolare

Le arterie invecchiano in modo diverso a seconda della loro struttura.

→ Quelle *elastiche* aumentando di spessore aumentano anche di diametro

→ Quelle *muscolari*, invece, divengono progressivamente stenotiche

Tali modifiche dipendono dalla progressiva collagenizzazione dell'intima, ialinizzazione delle fibre connettivali, progressivo accumulo lipidico, e soprattutto da alterazioni distrofiche della tonaca media dei vasi (incremento di connettivo, degenerazione dell'elastina, deposizione di calcio).

Questa diminuzione di compliance ed elasticità provoca un incremento della pressione sistolica (per aumento del postcarico) e una diminuzione della diastolica (per una più precoce propagazione dell'onda riflessa). E' soprattutto l'aumento del postcarico che danneggia il cuore; il ridotto apporto di sale e l'attività fisica regolare riducono la rapidità di questi processi.

Infine, il microcircolo subisce una progressiva fibrosi, di intensità assai variabile: capillari e artiriole diventano rigidi, irregolari e tortuosi.

Queste alterazioni, assieme ad una **diminuita sensibilità ai beta recettori**, rendono la risposta vasodilatatoria dell'anziano meno efficace. Invece la diminuzione dell'attività del seno carotideo (sempre da fibrosi) è responsabile della **ipotensione ortostatica**.

## **INVECCHIAMENTO DELL'APPARATO RESPIRATORIO**

Alcune delle differenze che si osservano oggi fra i soggetti anziani e quelli giovani sono anche dipendenti dalle abitudini di vita differenti.

Il fumo, l'inquinamento, l'uso di antibiotici e il diverso decorso delle infezioni respiratorie, modificano in maniera significativa la funzione respiratoria.

In generale, comunque, nell'anziano si hanno molte modifiche alla funzione respiratoria.

#### Modificazioni anatomiche e strutturali

- **Gabbia toracica:** riduzione del diametro laterale, aumento di quello AP, riduzione degli spazi intercostali, aumento della cifosi dorsale (tutti fenomeni secondari alla degenerazione delle vertebre). L'osso aumenta nella componente inorganica, la cartilagine diminuisce la sua elasticità, la muscolatura si riduce in massa e funzioni. Le articolazioni del torace diventano più rigide. *Risultato: riduzione di elasticità del torace, diminuzione dell'espandibilità polmonare.*
- **Polmone:**
  - Aumento della rigidità di trachea e bronchi, con **maggiore tendenza al collasso delle vie aeree** (BPCO)
  - Impoverimento della quota glicololare con riduzione della produzione di muco e aumento di viscosità (infezioni, BPCO)
  - Aumento del connettivo nel parenchima polmonare, distruzione dei setti alveolari (enfisema)
- **Albero vascolare:** ispessimento delle pareti dei vasi arteriosi e venosi, con riduzione del diametro, e quindi incremento della pressione (ipertensione polmonare).
- **Sistema immunitario locale:** aumento di suscettibilità alle infezioni, aggravamento della prognosi, per:
  - riduzione di efficienza delle mucose e delle vie aeree prossimali
  - riduzione di fattori immuni non specifici (lisozima e lattoferrina)
  - minor capacità ossidativa dei macrofagi alveolari
  - minor risposta cellulo-mediata
  - diminuita attività citotossica

Le conseguenze ultime di queste modifiche sono:

- **incremento del lavoro respiratorio**
- **aumento della suscettibilità alle infezioni**
- **riduzione della PO<sub>2</sub>**

#### Modifiche funzionali

Si ritiene che l'aumento della rigidità della parete toracica e la riduzione delle forze di ritorno elastico della parete polmonare siano i principali determinanti delle alterazioni funzionali che si verificano.

Queste sono:

- aumento del VR, riduzione della CV, con sostanziale stabilità della CPT
- diminuzione del VEMS (o FEV<sub>1</sub>)
- diminuzione del PEF
- diminuzione degli scambi gassosi alveolari per tendenza al collasso delle vie aeree durante l'espiazione, che interessa soprattutto le basi, con riduzione del rapporto V/Q
- diminuzione della forza e resistenza dei muscoli respiratori (pump failure), e riduzione delle pressioni di espiazione a livello orale e transdiaframmatico

Nel complesso, quindi, si osserva un tratto ostruttivo con riduzione dell'indice di Tiffeneau (VEMS/CV). Queste modificazioni, che possono instaurarsi in maniera differente nei due sessi, avvengono con una progressione significativamente più rapida che nell'adulto.

Dal punto di vista clinico avremo quindi una riduzione della funzione respiratoria molto modesta a riposo e in parte durante l'attività fisica, l'aumento di suscettibilità alle infezioni.

Quello che è il vero pericolo, quindi non è la diminuzione di funzione in condizioni basali, (la PO<sub>2</sub> media a 70 anni è di 75 mmHg, contro i 95 del 20enne, ma questo non provoca significative variazioni della saturazione dell'emoglobina), bensì la **riduzione della resistenza ai fattori stressanti o particolari:**

- asma
- embolia polmonari

- scompenso cardiaco
- infezioni

Inoltre diminuisce la capacità di percepire la **broncoostrizione acuta** e l'**ipossia**, cosa che provoca spesso un importante ritardo nella diagnosi e nella terapia.

## INVECCHIAMENTO DEL RENE

### Modifiche anatomo-strutturali

- **riduzione di massa:** da 250g passa a 180-200 negli 80enni. Il decremento di volume corrispondente è di circa il 25%. E' la corticale la zona più interessata dal fenomeno
- **Aumento della consistenza dell'organo:** "rene grinzoso aterosclerotico", con zone infossate di sclerosi. Aumenta soprattutto il contenuto di connettivo e di fibre
- **Glomeruli:** riduzione di numero (ridotto al 50-70% ad 80 anni) e quindi ↓ la superficie di filtrazione glomerulare, anche perché aumenta il mesangio e si ispessisce la MB
- **Tubuli:** soprattutto quelli prossimali si riducono di lunghezza e di volume complessivo. La membrana tubulare e le cellule epiteliali vanno incontro a fenomeni di sostituzione fibrosa, e perdono la capacità rigenerativa. L'assottigliamento e la ridotta elasticità della parete dei tubuli può provocare fenomeni di rottura, dilatazioni sacciformi, che rappresentano l'origine di **cisti da ritenzione** osservate frequentemente nel rene senile. Queste cisti sono spesso la base per infezioni e reazioni infiammatorie che conducono alla **fibrosi interstiziale diffusa del rene**.
- **Interstizio:** anche qui fibrosi e accumulo di tessuto adiposo
- **Vascolare:** sia la renale, le diramazioni principali che i vasi glomerulari subiscono aumento di spessore e riduzione dell'elasticità, che si traducono in dilatazione per i vasi più grandi, ma in stenosi per quelli più piccoli (vedi invecchiamento del sistema vascolare). Nel complesso, si ha **ialinizzazione e collasso** della matassa glomerulare con riduzione del flusso ematico al glomerulo, mentre le arteriole afferenti conservano il loro calibro e formano anastomosi dirette con i vasa recta. Quindi nella **corticale**, dove la massa vascolare è massimamente rappresentata dai glomeruli, avremo anossia e ischemia, nella **juxtamidollare** ci sarà molto flusso per la creazione di queste anastomosi. L'effetto netto è un furto di sangue fra corticale e midollare detto **shunt cortico-midollare** che provoca la rimozione dei soluti dall'interstizio midollare per effetto *wash out* e quindi la diminuzione della capacità del rene di concentrare le urine tramite il meccanismo di moltiplicazione osmotica controcorrente

### Modificazioni funzionali

- **PFR:** il flusso plasmatico renale si riduce progressivamente a partire da 40 anni (1% all'anno). Come detto, questo è maggiore a livello corticale e sicuramente aggrava l'atrofia parenchimale oltre dipendere da essa. A questo segue la diminuzione del VFG e della OsmU.
- **Regolazione del flusso ematico:** si riduce con l'invecchiamento di pari passo con le modificazioni del sistema vascolare. Anche la sintesi di renina angiotensina è alterata, e quindi **si ha la vulnerabilità del rene a malattie come l'ipertensione cronica e il diabete**. Anche le PG e altre molecole vasoattive a livello renale risultano alterate.
- **VFG:** riduzione di circa 8ml/decade a partire dai 30 anni. Di conseguenza passa da 125 ml/min a circa 80 ml/min nell'anziano. Si è visto che questo declino non è uguale per tutti (perché la funzione renale è ovviamente modificata da molti fattori oltre che dall'invecchiamento)
- **Frazione di filtrazione:** la VFG diminuisce di meno della PFR, ottenendo quindi un netto incremento della frazione di filtrazione del plasma. **Questo spiega perché anche nell'anziano la creatinemia non aumenta mai se non in condizione di malattia renale**.
- **Concentrazione e diluizione delle urine:** riducendosi l'assorbimento tubulare prossimale (assorbimento obbligatorio sodio dipendente) sia per le modificazioni del tubulo, che per lo shunt cortico-midollare che per la riduzione numerica dei nefroni, si riduce anche la concentrazione delle urine che nell'80enne è del 70% rispetto al giovane. Tale riduzione dipende anche dalla minor efficacia dei sistemi dell'ADH e dell'aldosterone.
- **Capacità di acidificare le urine:** non varia significativamente in condizioni basali, ma diminuisce la clearance renale di ioduri in condizioni di acidosi metabolica
- **Funzione endocrina:**

- **Sistema R-A:** riduzione della reninemia del 30-50% rispetto al giovane, specie sotto stress
- **Eritropoietina:** riduzione con anemia iporigenerativa
- **Vitamina D:** riduzione della 1OH per riduzione del numero di nefroni funzionanti

### Implicazioni cliniche

- aumento del rischio di variazioni della volemia (per riduzione della capacità di modificare la concentrazione urinaria)
- aumento del rischio di disidratazione (anche per riduzione dell'efficienza del centro della sete)
- aumento della tossicità da farmaci (diossina, aminoglicosidi)
- aumento della suscettibilità ad infezioni renali
- aumento della prevalenza di osteoporosi (per deficit di modificazione della vitamina D)
- aumento di rischio di acidosi e alcalosi, e disionie
- aumento della tendenza all'anemia (per riduzione di EPO)

A proposito delle infezioni renali, è importante ricordare che il quadro clinico di presentazione nell'anziano può essere molto atipico, e mancare di una fase iniziale di oliguria.

## **INVECCHIAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO**

L'invecchiamento modifica in senso negativo la funzione di tutte le componenti del sistema immune.

### Immunità specifica

#### **Cellulare**

→ progressiva atrofia del timo (fisiologica) che provoca perdita di efficacia nell'immunità cellulomediata: gli ormoni timici che differenziano i linfociti non sono più riscontrabili nel sangue dopo i 60 anni. Nel timo possono accumularsi linfociti immaturi che non progrediscono nel loro processo maturativo.

→ atrofia e aumento del tessuto adiposo nel midollo osseo; aumentano in esso il numero di plasmacellule a spese delle cellule eritroidi.

→ milza e linfonodi si modificano con la diminuzione del numero di cellule in grado di rispondere agli antigeni e ai mitogeni (diminuzione dei centri germinativi) e aumento di quelle differenziate (plasmacellule, macrofagi) e del connettivo.

Altri elementi modificati sono:

- Diminuzione della proliferazione linfociti
- ↓ attività citotossica
- ↓ efficienza linfoB
- ↑ autoanticorpi (gammopatia monoclonale benigna dell'anziano)
- ↓ numero e attività di macrofagi
- ↓ chemiotassi
- ↓ efficacia della cute e degli altri sistemi di barriera (mucose, clearance mucociliare, secrezione, peristalsi, produzione di IgA, flora batterica commensale)

A questi meccanismi è dovuta in parte la aumentata suscettibilità dell'anziano alle infezioni. Si è osservata una correlazione inversa fra la reattività cutanea a comuni antigeni e la mortalità.

#### **Umorale**

Diminuiscono le Ig nel siero di poco, ma si ha un importante aumento relativo di IgA e IgG rispetto alle IgM. Inoltre le Ig prodotte sono sempre più spesso **autoreattive**, contro organi specifici o no (Dna, antinucleo antimitocondri), e quindi aumenta la concentrazione di **immunocomplessi**.



Probabilmente alla base di questo c'è una disregolazione immunitaria e alterazioni della comunicazione fra Th e linfociti B, dovuta forse anche alla perdita di funzione del timo. Le conseguenze di questi fenomeni sono:

- presenza di una gammapatia monoclonale benigna di incerto significato, tipica dell'anziano
- diminuzione risposta anticorpale agli antigeni estranei (aumento malattie infettive)
- aumentata reattività agli antigeni endogeni (aumento malattie autoimmuni)
- incremento della incidenza e gravità di fenomeni **vasculitici da IC**

### Immunità non specifica

Nei macrofagi diminuisce il numero, la funzione e la capacità di processare gli antigeni (↓ ruolo APC), e la secrezione di citochine cala sensibilmente.

I neutrofili, anche, si riducono con l'età di numero e soprattutto viene meno la capacità chemiotattica.

Vengono meno anche le attività dei linfociti K e NK (linfociti killer spontanei, ossia Cd8 che non hanno bisogno di attivazione tramite TCR per essere citolitici). Essendo queste cellule probabilmente le **più importanti nel controllo delle neoplasie**, questo spiega in parte l'aumento di incidenza di tumori nell'anziano.

Come già sottolineato, le barriere difensive dell'organismo (cute, mucose, epiteli) sono ridotte in attività e superficie. Nello specifico:

- **Cute:** riduzione spessore epitelio e sottocute, ↓ flusso ematico, ↓ melanociti ↓ collagene ed elastina
- **Intestino:** ipocloridria, diminuzione secrezione di IgA, diminuzione peristalsi
- **Respiratorio:** ↓ clearance mucociliare, ↓ attività PMN e macrofagi, ↓ secrezione di IgA, BPCO

### Altri aspetti

Da studi recenti su anziani sani emerge l'evidenza che il declino immunitario non è un fenomeno legato all'anzianità, ma legato principalmente alle malattie e alle infezioni: anziani sani hanno un sistema immunitario con parametri di efficienza non molto diversi da quelli dell'adulto.

Inoltre, negli ultracentenari si è visto che i sistemi di difesa mantengono un elevato grado di efficacia, e possono quindi essere considerati un marker genetico di longevità (legato significativamente all'aplotipo HLA B44/DRw6)

## **INVECCHIAMENTO DEL SISTEMA ENDOCRINO**

In questo sistema è più evidente l'eterogeneità dei processi di invecchiamento, sia fra i vari organi che fra gli individui.

In quanto centro di mantenimento dell'omeostasi, l'endocrino è responsabile più di altri dell'invecchiamento dell'intero organismo e della fragilità dell'anziano.

### Pancreas

Si verifica una **ridotta tolleranza al glucosio**, senza una iperglicemia a digiuno, che riguarda il 60% degli ottuagenari.

Le motivazioni sono:

- ↓ dell'attività dei recettori insulinici
- ↓ attività dei meccanismi postrecettoriali
- ↓ sintesi di insulina

Questi fenomeni tendono a non verificarsi negli anziani che mantengono un livello di attività fisica costante e regolare, e che l'attività motoria può fare in parte regredire l'intolleranza glucidica.

### Ipotalamo e ipofisi

- diminuzione del peso e del parenchima ipofisario
- aumento delle fibre
- riduzione del volume dei follicoli e del loro contenuto

Gli ormoni che risentono di più di queste modifiche sono:

- diminuzione della produzione di T4 e del suo metabolismo, quindi livelli ematici invariati ma diminuito turn over
- declino del T3 totale e della frazione libera, dovuto a diminuzione della conversione del T4
- aumento della T3 reverse (frazione inattivata)
- TSH invariato, ma risposta all'ormone diminuita.

In pratica abbiamo le caratteristiche di una eutiroidica sick sindrome, dovuta alla diminuzione del metabolismo generale.

#### Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'involuzione di questo sistema prende il nome di **adrenopausa**. Vengono meno soprattutto il **DHEA** e il **DHEA-S** (a 80 anni sono 5 volte meno che a 30).

Si ha infatti atrofia della reticolare.

Studi su animale indicano un ruolo protettivo contro l'invecchiamento per questo ormone, ma mancano dati certi sull'uomo.

Il feedback dei glucocorticoidi sull'ACTH e CRH si riduce e quindi l'asse ipotalamo ipofisario si attiva a lungo in corso di eventi stressanti e si può avere un incremento dei livelli di cortisolo.

L'effetto principale dell'adrenopausa è l'orientamento del metabolismo corporeo in senso catabolico, l'alterata risposta allo stress, l'effetto pro-invecchiamento dato dalla carenza degli ormoni surrenalici.

#### Asse ipotalamo-ipofisi-somatomedine

Viene definita **somatopausa**, ed è rappresentata dalla diminuzione dei livelli di GH e di IGF I e II che provocano principalmente una diminuzione dell'anabolismo.

Studi recenti indicano in questo sistema uno dei possibili "pace-maker" dell'invecchiamento, evidenziando come la somministrazione di GH possa far aumentare la massa ossea e grassa in riduzione di quella grassa. Questo effetto protettivo sull'invecchiamento si esplica massimamente in condizioni di stress (ad esempio la terapia con GH sembra agevolare il recupero di soggetti ultrasessantenni con frattura di femore).

#### Gonadi femminili

Viene definito **menopausa**, e porta in poche settimane al crollo di livelli estrogeni e alla perdita del ritmo biologico del ciclo ovarico. I livelli di FSH e LH si alzano a valori anche doppi rispetto a quelli basali.

Contrariamente a quanto si pensava, si è visto che il pacemaker di questo processo non è l'esaurimento funzionale dell'ovaio, ma due meccanismi attivi a livello ipotalamico e ipofisario.

Il deficit di estrogeni produce:

- **precocemente:** flushing, aumento della massa grassa, ansia, agitazione, labilità emotiva
- **in fase intermedia:** atrofia cutanea e mucosa, involuzioni trofiche dei caratteri sessuali secondari, alterazioni della sfera sessualità
- **tardivamente:** osteoporosi, aterosclerosi, involuzione dei caratteri sessuali primari, accentuazione del declino cognitivo relato all'età.

Questi effetti tardivi sono espressi dall'acronimo "OVARIAN":

- **O:** osteoporosi
- **V:** voiding problems (incontinenza urinaria)
- **A:**atrofia cute e mucose
- **R:** rilassamento delle strutture pelviche (prolasso)
- **I:** infiammazione ed infezioni del tratto genito urinario
- **A:** anormali sanguinamenti (metrorragie)
- **N:** neoplasie (in genere tumori ginecologici)

Anche per le modificazioni psicologiche che la menopausa comporta la terapia sostitutiva con gli estrogeni viene sempre più spesso considerata una terapia antinvecchiamento.

### Gonadi maschili

Viene definito **andropausa**, ma a differenza con la menopausa è una perdita di funzione parziale e molto diluita nel tempo, tanto che sono documentati casi di fertilità e paternità valida anche nella decima decade di vita.

Il primum movens non è chiaro: si sa che si riduce la secrezione di testosterone (specie della forma libera e attiva, visto che aumenta la TBG), ma i livelli plasmatici rimangono in genere nel range di normalità. Invece il DTH, la forma più attiva prodotta dagli organi bersagli per conversione del T plasmatico, rimane in genere a livelli simili a quelli dell'adulto.

I tubuli seminiferi si atrofizzano, e quindi si riduce il volume dell'eiaculato e altri parametri come la mobilità degli spermatozoi.

Dal punto di vista degli ormoni circolanti si osserva:

- Perdita del ritmo nictemerale del T
- Diminuzione della frequenza e ampiezza dei picchi di LH
- Diminuzione della riserva funzionale del testicolo (riduzione della secrezione sotto stimolo con FSH/LH)
- Aumentata sensibilità dell'ipofisi al feedback con androgeni.

Il risultato è l'involutione dei caratteri sessuali secondari (peli, masse muscolari) e da ridotta libido, riduzione delle capacità di erezione e di eiaculazione, anomalie dello sperma e degli spermatozoi, aumento del periodo refrattario (che può essere anche di alcuni giorni).

L'ipertrofia prostatica e la modesta ginecomastia sono anche molto frequenti.

## **INVECCHIAMENTO DEL TESSUTO MUSCOLARE SCHELETRICO**

E' definito **sarcopenia**, e comporta soprattutto una riduzione di forza che limita l'autonomia funzionale dell'anziano con tutte le intuibili conseguenze sulla vita e sulla salute (aumenta il rischio di cadute e fratture).

Inoltre la sarcopenia ha conseguenze su:

- Termoregolazione
- Trofismo osseo (atrofia da non uso)
- Produzione basale di energia
- Regolazione della composizione corporea
- Omeostasi glicidica

La sarcopenia non è esclusivamente dipendente dall'invecchiamento, ma malattie, stress, sedentarietà, malnutrizione ed altri fattori possono aggravarla.

### Modificazioni anatomiche

Le cellule muscolari sono di tre tipi:

	<b>TIPO I</b>	<b>TIPO IIa</b>	<b>TIPO IIb</b>
<b>Attività ossidativa</b>	Elevata	Intermedia	Bassa
<b>Attività glicolitica</b>	Bassa	Intermedia	Elevata
<b>Risposta contrattile</b>	Lenta	Veloce	Veloce
<b>Attività motoria</b>	Ampia e prolungata	Rapida, fine e precisa	Rapida, fine e precisa

Le fibre di tipo I sono quelle aerobiche ad alta resistenza e molti mitocondri, le II sono anaerobiche rapide (le IIa hanno caratteristiche intermedie).

La riduzione della massa magra a vantaggio di quella grassa provoca un declino importante della muscolatura scheletrica (la secrezione urinaria di creatinina nelle 24 ore diminuisce del 50% a 90 anni), e gli spessori muscolari misurati con ECO diminuiscono notevolmente, a partire già dai 50 anni.

Dal punto di vista ultrastrutturale si è scoperto invece che:

- L'attività glicolitica non si riduce, a differenza di quella ossidativa
- La densità capillare sembra diminuire, ma non c'è ancora uniformità di evidenze su questo aspetto
- **Diminuiscono significativamente in numero e dimensioni le fibrocellule muscolari**
- I miofilamenti si disorganizzano e al loro interno si accumulano lipofuscine

Le cause della sarcopenia dell'anziano non sono chiare: va per la maggiore la teoria per la quale siano i motoneuroni spinali a degenerare per primi (confermato da studi di EMG e autoptici). Accanto a questo processo altri fattori giocano un ruolo di influenza importante:

- Sedentarietà, allettamento e immobilizzazione → perdita di fibre di tipo II e ↓ di capacità ossidative
- Malattie che agiscono direttamente sul muscolo (endocrinopatie, ICC, infezioni, farmaci)
- Danno progressivo sull'ossidazione del DNA, dei lipidi e delle proteine

#### Modificazioni funzionali

- **Riduzione della forza muscolare:** conseguenza primaria, inizia dalla V° decade e aumenta progressivamente con l'età; il processo inizia precocemente nelle gambe, ma qui è più lento, e quindi alla fine della vita la riduzione è uniforme. Non appare influenzata dal sesso, mentre invece è significativamente peggiorata dalle carenze nutrizionali (vitamine, calorie e microelementi)
- **Riduzione della potenza muscolare:** intesa come prodotto della forza per la velocità, subisce un declino ancora maggiore della forza. La potenza, più della forza, è correlata con la capacità funzionale dell'individuo
- **Resistenza muscolare:** capacità del muscolo di effettuare un dato lavoro per un periodo di tempo. Anche questo è un indice importante che si correla con la funzionalità del muscolo ma è meno studiato. Sembra comunque che questo parametro sia notevolmente influenzato dal livello di attività fisica svolto dall'anziano.

Vi sono anche delle conseguenze extramuscolari della sarcopenia, legate all'attività metabolica del muscolo.

- **Composizione corporea:** il metabolismo basale diminuisce con l'età in maniera non lineare (accelerazione dopo i 50 anni), e questo è stato evidentemente messo in relazione con la sarcopenia; la sarcopenia inoltre contribuisce alla riduzione del metabolismo basale anche perché provoca una diminuzione dell'attività fisica. Se non si modifica parallelamente al metabolismo anche la dieta, si provoca un aumento della massa grassa (e questo succede spesso). La conseguenza è l'**obesità androide**, che aumenta la morbilità e mortalità cardiovascolare.
- **Tessuto osseo:** la sarcopenia aggrava il catabolismo osseo perché viene meno la trazione e il carico meccanico su di esso. Di conseguenza, l'osteoporosi senile è strettamente correlata con la sedentarietà. Il meccanismo con il quale il movimento mantiene positivo il metabolismo osseo è probabilmente di natura piezoelettrica: sembra che nell'anziano l'efficienza di questo meccanismo sia ulteriormente ridotta.
- **Termoregolazione:** è documentato che la sarcopenia è uno dei fattori responsabili della ridotta capacità omeostatica termica dell'anziano (praticamente solo gli anziani muoiono per le variazioni climatiche di temperatura). Nell'anziano il calore specifico è aumentato in relazione soprattutto alla riduzione dell'acqua corporea che è massimamente contenuta nel muscolo. Questa riduzione di liquidi riduce anche la capacità di incrementare la gittata cardiaca e la vasodilatazione cutanea in risposta al caldo, e naturalmente riduce la sudorazione. Il tessuto muscolare contribuisce all'isolamento termico del corpo, e contribuisce all'incremento termico durante il freddo con l'aumento del metabolismo basale e con il meccanismo del brivido.
- **Tolleranza al glucosio:** non tanto la riduzione del tessuto muscolare ma l'aumento di quello adiposo insulino resistente (correlato alla diminuzione della massa magra e quindi alla sedentarietà), provocano l'intolleranza al glucosio da insulino resistenza. Il ruolo della sarcopenia, dunque, è in questo modesto.

#### Implicazioni cliniche

- aumento del rischio di immobilizzazione
- aumento della disabilità (incremento osteoporosi e del rischio di caduta)
- difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio
- tendenza all'ipotermia e all'ipertermia in rapporto alle variazioni dell'ambiente

- riduzione del metabolismo basale (se l'individuo continua ad assumere le stesse calorie si verifica un aumento della massa grassa e riduzione della magra)
- riduzione del contenuto di acqua con riduzione della risposta alle variazioni dei liquidi corporei
- aumento del rischio cardiovascolare

## INVECCHIAMENTO DEL TESSUTO OSSEO

Popolazione cellulare dell'osso:

- **osteociti:** cellule metabolicamente inattive con funzione di trasduzione del segnale meccanico del carico osseo (condizionano le modificazioni strutturali in risposta al carico)
- **osteoclasti:** funzione riassorbitiva
- **osteoblasti:** funzione sintetica
- **cellule di rivestimento:** iniziano il processo di riassorbimento
- **cellule stromali:** precursori di osteoblasti e osteoclasti (da cui derivano poi le altre cellule)

L'osso si rimodella continuamente per adattarsi al carico (per questo il suo metabolismo dipende strettamente dalla forza muscolare e dall'attività fisica).

Nella vita il tessuto osseo attraversa un fase di accrescimento (entro la terza decade, quando si raggiunge il **picco di massa ossea**), poi una fase di plateau (pochi anni), e infine una fase di lento ma inesorabile declino di massa e funzione, che nella donna è ulteriormente incrementato dalla menopausa.

La variabilità individuale di questi fenomeni è notevole, e la differenza dettata dal sesso e dai fattori ambientali è di primo piano.

Nell'anziano la perdita di massa ossea è anche legata all'età del picco raggiunto da giovane. C'è una importante differenza fra l'osteoporosi senile e quella post menopausale:

- **Nell'uomo**, il meccanismo primitivo è una riduzione dell'anabolismo dell'osso e quindi si ha un incremento primitivo della calcemia (osteoporosi a basso PTH)
- **Nella donna**, si ha invece una primitiva riduzione della calcemia dovuta alla perdita dell'attività estrogenica sul metabolismo del calcio, e quindi un iperparatiroidismo secondario che mantiene la calcemia a spese del riassorbimento osseo (osteoporosi ad alto PTH).

La differenza patogenetica si riflette sia sulla clinica (nell'uomo è più frequente l'osteopenia delle ossa lunghe -**osso corticale**- , in cui il metabolismo dipende strettamente dal carico e dalla funzione motoria, nella donna quello delle ossa piatte e delle coste, -**osso trabecolare**- maggiormente sensibili al PTH), che sulle possibilità terapeutiche (l'osteoporosi postmenopausale è prevenuta dagli estrogeni e beneficia dell'assunzione di calcio, quella senile no, in quanto la calcemia è già elevata).

Altri fattori determinano, in entrambi i sessi, un incremento di perdita della massa ossea:

- Riduzione dell'attività osteoblastica
- Ridotta secrezione di calcitriolo da parte del rene senile
- Ridotta produzione cutanea di vitamina D
- Ridotto assorbimento intestinale di calcio
- Ridotta stimolazione meccanica (sarcopenia)
- Aumento della produzione di PTH secondaria all'inefficacia dell'assorbimento intestinale di calcio
- Stile di vita inadeguato (sedentarietà)
- Abuso di alcool (riduce l'assorbimento di calcio)
- Fumo (riduce i livelli di estrogeni)
- Malnutrizione, anoressia
- Menopausa precoce, nulliparità, donne con attività fisica intensa (condizioni con bassi livelli di estrogeni)

Come detto, l'invecchiamento è di per sé un motivo di perdita di massa ossea, e l'osteopenia è un concetto di normalità in geriatria (tutti gli anziani hanno una riduzione della massa ossea). In effetti si dice che ogni

donna che viva sufficientemente a lungo è destinata a sviluppare osteoporosi: **nelle età più avanzate, il fisiologico invecchiamento dell'osso si identifica con l'osteoporosi.**

La **densità ossea**, misurata con strumenti come il densitometro a raggi X (che misura l'assorbimento di radiazioni in vari segmenti di tessuto osseo, in genere le vertebre della colonna, e restituisce il contenuto minerale dell'osso in mg/cm<sup>2</sup>), è il parametro più affidabile per misurare il grado di massa ossea.

In genere i valori vengono confrontati con i corrispondenti parametri per la popolazione giovane di riferimento (**T score**) o rispetto alla popolazione standardizzata per età e sesso (**Z score**). Il T score si correla meglio con il rischio di frattura.

I parametri sono:

- Normalità: +1DS / 1-DS rispetto alla popolazione giovane (T score)
- Osteopenia: -1 / -2,5 DS nel T score
- Osteoporosi: oltre -2,5 DS nel T score

Al di sotto dei -2,5DS si verificano la maggior parte delle fratture osteoporotiche, perché con questo limite si determinano le alterazioni microstrutturali che predispongono l'osso alle fratture. L'osteoporosi è infatti definita come "patologia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dal deterioramento strutturale del tessuto osseo, con aumento della sua fragilità e del rischio di fratture".

La malattia inizia nell'età adulta in maniera silente, e si manifesta tipicamente nell'età avanzata con quattro elementi caratteristici:

- **Fratture:** spesso sono il primo sintomo; la frattura osteoporotica di caratteristico ha la possibilità di verificarsi anche per piccoli traumi o in assenza di traumi. Sono la maggior parte delle fratture dell'anziano, e interessano soprattutto il femore (40 mila persone l'anno in Italia, 60% nelle donne al di sopra dei 75 anni. 1 donna su 4 sopra a 80 anni si frattura il femore, il 33% sopra a 90 anni).
- **Rachialgie:** secondarie alle fratture da compressione per cedimento strutturale delle vertebre e compressione delle radici nervose. Il dolore può insorgere acutamente o avere un andamento cronico recidivante
- **Incurvamento cifoscoliotico:** si riscontra tipicamente nell'anziano ed è un'altra conseguenza della deformazione dei corpi vertebrali, quando questo avviene lateralmente. Se accelerato (come nell'osteoporosi), porta a:
  - Insufficienza respiratoria da compressione della gabbia toracica
  - Difficoltà digestive da compressione dei visceri addominali
  - Incontinenza urinaria da compressione vescicale
  - Sindrome dolorosa da frizione ileo-costale
- **Disabilità:** consegue prevalentemente alle fratture femorali e vertebrali, soprattutto quella di femore che ha alta mortalità ed è una delle prime 4 cause di istituzionalizzazione dell'anziano.

## INVECCHIAMENTO DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE

L'articolazione nel suo complesso riduce la sua funzionalità con l'invecchiamento soprattutto per via delle modificazioni a cui va incontro la cartilagine. I suoi componenti sono:

- Matrice extracellulare (proteoglicani, glicosaminoglicani GAG e collagene)
- Condrociti
- Acqua

La matrice è simile ad una molla in tensione: infatti le molecole che la compongono sono organizzate a spirale e si contraggono o distendono a seconda della forza che viene esercitata sulla cartilagine. Le alterazioni delle macromolecole (che si accumulano naturalmente nell'età) sono quindi cruciali per la patogenesi delle disfunzioni articolari.

Le principali modifiche indotte dall'età sono:

- Diminuzione del contenuto acquoso
- Cambiamento della composizione dei GAG per ↑ cheratansolfato e acido ialuronico e ↓ collagene
- Maggiore concentrazione dei monomeri di proteoglicani, che diminuiscono di dimensione
- Normale attività degli enzimi degradativi

Questo è significativamente diverso di quanto accade nella malattia artrosica, in cui l'acqua aumenta, i GAG diminuiscono e i PG aumentano, mentre invece gli enzimi di degradazione sono aumentati. Nell'artrosi il primo movens è una alterazione dell'organizzazione delle fibre di collagene di tipo IX, a cui segue una imbibizione della cartilagine, con diluizione della cartilagine e diminuzione delle proprietà elastiche. La diminuzione della concentrazione della matrice è un potente stimolo alla proliferazione di controcellule, e quindi questi producono più PG del normale, collagene di tipo X (con proprietà diverse), e soprattutto enzimi di degradazione.

La conseguenza delle modificazioni della senescenza è la diminuita resistenza alle sollecitazioni tensivo.

## **INVECCHIAMENTO DEL CERVELLO**

Oltre all'invecchiamento sono importanti anche diverse condizioni come lo stile di vita, determinate malattie, l'ambiente familiare e culturale, e naturalmente un grande variabilità individuale.

### Modificazioni strutturali

- Diminuzione di peso (decremento di 2-3 g all'anno dopo i 60)
- Atrofia dei solchi e dilatazione dei ventricoli, con diminuzione di volume di circa il 2-3,5% per decade
- Progressiva riduzione dei neuroni in rapporto alla glia: i neuroni sono infatti un sistema "postmitotico" cioè che ha perso la capacità di ricambio

I neuroni muoiono in età avanzata dopo una serie di processi degenerativi in successione:

- Riduzioni dell'arborizzazione dendritica
- Diminuzione della plasticità neuronale e rigenerazione sinaptica
- Diminuzione del numero e funzione dei recettori
- Rarefazione dei contatti sinaptici
- Progressiva diminuzione del volume cellulare
- Morte neuronale

Ancora, ci sono alterazioni metaboliche:

- Diminuzione del metabolismo energetico (età molto avanzata)
- Diminuzione di acetilcolina (soprattutto), serotonina, gaba

Le varie aree del SNC non sono ugualmente interessate dai processi di degenerazione e sono più interessate le aree della corteccia prefrontale, frontale e temporale, l'ippocampo e alcune formazioni sottocorticali (nucleo di Meynert, locus ceruleus, sostanza nera, striato).

Agli effetti del depauperamento neuronale si oppone soprattutto il meccanismo di **plasticità neuronale**, intesa come la capacità di accrescere l'arborizzazione dendritica, e la **ridondanza**, ossia la disponibilità di circuiti neuronali accessori per ogni funzione che il cervello. Studi recenti dimostrano inoltre l'esistenza di particolari popolazioni **staminali** che possono differenziarsi fino a ricostituire una popolazione neuronale adulta (e questo apre nuove prospettive).

Anche le cellule gliali subiscono delle modifiche:

- Aumentano gli astrociti corticali e modificazioni della loro struttura (da stellata a rotondeggianti); essendo queste cellule le principali costituenti della BBB, questa alterazione si ripercuote sulla funzione della membrana. Inoltre, aumenta la produzione di S100-BETA, una proteina implicata nella degenerazione neuronale.
- Aumento di produzione di IL-1 da parte della microglia; inoltre queste cellule aumentano la propria attività proteolitica contribuendo alla formazione delle placche di beta amiloide (alla quale contribuiscono anche incrementando i processi infiammatori citochino-mediati).

Nel microcircolo, infine, è tipica la degenerazione ialina dei piccoli vasi (sotto il mm) che assumono aspetto spiraliforme e che si riscontra prevalentemente nell'area di passaggio fra la sostanza grigia e quella bianca. L'amiloidosi provoca inoltre, a livello della parete vascolare, una diffusa infiltrazione che prende il nome di *angiopatia congofila*.

Infine, nel cervello senile si espandono le aree perivascolari e si formano lacune nella sostanza bianca sottocorticale e a livello dei nuclei della base.

### Morte neuronale

Dal punto di vista **microscopico** il cervello senile ha una serie di reperti istologici involuttivi:

- **Lipofuscine:** depositi citoplasmatici di pigmenti bruni costituiti da proteine, carboidrati e lipidi, espressione della ridotta funzione catabolica dei lisosomi. Sono espressione dell'invecchiamento cellulare.
- **Degenerazione granulo vacuolare:** vescicole citoplasmatiche di 3-5 um di diametro con neurofilamenti non ben definiti. Prevalentemente ippocampale
- **Copri di Levy:** inclusioni rotondeggianti derivanti da degenerazione del citoscheletro neuronale. Sono espressione anche di una forma di demenza sottocorticale, e assieme alla proteina TAU e alle inclusioni di amiloide, sono una stigmata di demenza.
- **Corpi di Hirano:** ammassi citoplasmatici eosinofili di forma oblunga di actina degenerata, ippocampali
- **Grovigli neurofibrillari:** coppie di filamenti proteici arrotolati ad elica costituiti per lo più da **proteina TAU** abnormemente fosforilata, espressione della degenerazione e collasso dei microtubuli.
- **Placche senili o neuritiche:** strutture rotolanti, extraneuronali, fatte da beta amiloide e ammassi cellulari necrotici. Normalmente sono localizzate in varie aree della neocorteccia, mentre nell'Alzheimer si ammassano soprattutto in sede perivascolare.

Soprattutto l'accumulo di proteina TAU provoca il danno del trasporto assonico e quindi sofferenza della periferia della cellula nervosa, motivo per il quale si ha un progressivo impoverimento dell'albero dendritico.

I corpi di Levy, di Hirano e i grovigli sono l'espressione della degenerazione di diverse componenti neuronali: il loro accumulo è massimo nell'ippocampo che infatti è la prima area ad essere danneggiata nei processi di memoria.

### **Cause della morte neuronale**

A tutt'oggi i fattori intrinseci ed estrinseci responsabili di questo processo non sono noti, e nemmeno quelli per cui alcuni neuroni sono più suscettibili di altri. Alcune ipotesi:

- Minor resistenza agli eventi esterni o più rapido logoramento in rapporto alla loro attività metabolica delle specifiche popolazioni neuronali (rispettivamente cellule di Betz e neuroni dopaminergici della sostanza nigra)
- Disregolazione endocrina (teoria dello stress cronico)

La **teoria dello stress cronico** si basa sull'idea che l'asse ipotalamo ipofisi surrene, di efficacia ridotta nell'anziano, sia responsabile di una riduzione della resistenza agli stress del tessuto neuronale. In effetti, il cortisolo viene rilasciato anche sotto stimoli neuroendocrini; il cortisolo ad alte dosi diventa tossico per i neuroni. I ripetuti stress quindi potrebbero provocare la morte neuronale precoce, e la progressiva riduzione del patrimonio neuronale potrebbe quindi alterare la secrezione di cortisolo, con una disregolazione dell'asse.

Nell'ippocampo questi fenomeni sono stati evidenziati da vari studi: uno stato di ipercorticossurrenalismo cronico provoca danni irreversibili: poiché l'ippocampo stesso ha un effetto inibitorio sulla secrezione di glucocorticoidi, si crea un circolo vizioso.

### Flusso cerebrale e metabolismo

Il cervello non possiede riserve di glucosio e dipende interamente dal flusso ematico per il suo metabolismo, per cui il flusso è estremamente regolato soprattutto grazie alla capacità di variare il calibro delle arteriole muscolari.

Nell'anziano il flusso e l'utilizzazione del glucosio non cambiano, ma si perde la capacità di regolare il flusso in condizioni di variazione di pressione.



Non sembrano invece importanti le variazioni di concentrazione e attività dei vari enzimi implicati nel metabolismo.

La **barriera ematoencefalica** (endotelio dei vasi più astrociti, che agiscono esattamente come i podociti a livello renale) permette il passaggio selettivo di nutrienti verso il cervello e cataboliti nella direzione opposta. Non sembra subire modificazioni importanti legate alla senescenza, sebbene diversi studi indichino negli animali una differente selettività e variazioni dell'attività di trasporto di alcuni specifici substrati. Invece importanti modifiche le subisce in corso di demenza.

### Neurotrasmettitori

Risultano influenzati dall'invecchiamento tutti i sistemi di neurotrasmissione in tutte le loro componenti (concentrazione, rilascio, attività, sensibilità recettoriale) mentre non si modifica il sistema di trasduzione postrecettoriale.

- **Acetilcolina:** i sistemi colinergici del SNC (due, uno dal nucleo di Meynert verso la corteccia frontale e parietale, uno dai nuclei della base all'ippocampo e alla corteccia limbica) sono importanti nei processi di memoria e apprendimento. Nell'anziano il livello di ACH è diminuito, e l'utilizzo di scopolamina (inibitore selettivo dei recettori ACH) nel giovane produce deficit mnesici tipici della senescenza. Questi studi sono alla base dell'utilizzo di ACH nell'Alzheimer.
- **Catecolamine:** i sistemi dopaminergici sono fondamentali nell'attività motoria extrapiramidale e nell'attivazione prefrontale, il sistema noradrenergico influisce sullo stato di coscienza, l'umore, l'attenzione, il tono affettivo, la concentrazione. Tutte le attività metaboliche relative alle catecolamine si riducono con l'invecchiamento, soprattutto la dopamina. Le MAO-B aumentano di attività con l'età, un po' come tutti i sistemi catabolici, e contribuiscono alla riduzione dei livelli di catecolamine.
- **Serotonina:** il sistema serotoninergico è implicato nel controllo del dolore, nell'affettività, nel controllo alimentare, nella regolazione dell'attività sessuale e nel sonno. Nell'invecchiamento si riduce di livelli soprattutto nei nuclei della base e nei nuclei del rafe mesencefalico (che proiettano diffusamente a tutta la corteccia). Diminuisce anche in molte forme di demenza.
- **Sistema GABAergico:** principale sistema inibitore del SNC, e anche questo si riduce con effetti probabilmente di ridotta capacità di integrazione degli stimoli polisensoriali
- **Aminoacidi eccitatori:** acido glutammico, aspartato, glicina, taurina, glutammato. In genere la loro concentrazione aumenta nella senescenza e nelle condizioni ipossiche o ischemiche; il glutammato, che è implicato anche nella memoria a lungo termine, ha anche un importante effetto neurotossico. Nell'anziano, inoltre, l'aumento del glutammato non ha effetti benefici sulla memoria perché si ha un contemporaneo indebolimento della sua attività recettoriale.
- **Neuropeptidi:** classe eterogenea di molecole dai ruoli non del tutto definiti ma implicati nelle risposte recettoriali a lunga e media durata d'azione (i neurotrasmettitori mediano effetti brevi). Esistono neurotrasmettitori, modulatori sinaptici, molecole ad attività endocrina, paracrina e autocrina. Inoltre questi composti mediano le relazioni fra SNC, endocrino e sistema immunitario. Si comprende quindi intuitivamente come il ruolo di queste molecole nell'invecchiamento sia centrale, ma si sa ancora poco e niente:
  - Nell'Alzheimer risulta ridotta la somatostatina e il CRF
  - In altre forme di demenza sono ridotti CCK, VIP, NPY

### Implicazioni cliniche

Ogni individuo ha una fenomenologia clinica legata all'invecchiamento del SNC molto diversa; in questo campo i fattori genetici si intrecciano indissolubilmente con quelli ambientali, culturali, psicologici e sociali ed epidemiologici (dieta, stile di vita, malattie, esposizioni a tossici, lavoro).

Si può dire che i fattori genetici determinano il "punto di partenza" dal quale inizia un declino cognitivo, ma sono quelli ambientali a definirne la rapidità e l'entità finale.

Alcuni studi fatti sui soliti gemelli omozigoti hanno dimostrato che alcuni fenomeni degenerativi sono legati alla componente ereditaria (velocità di risposta agli stimoli) mentre altri a fattori ambientali (capacità visivo-rassiche).

L'influenza dell'ambiente nel mantenimento delle funzioni cognitive è nota anche in quei casi di persone private per lungo tempo di stimoli sensoriali (isolamento, lunghe permanenze al buio)... in tutte queste condizioni l'anziano è a rischio per la diminuita capacità omeostatica del proprio cervello.

Alcune condizioni cliniche che si accompagnano a privazione neurosensoriale possono notoriamente scatenare nell'anziano psicosi o demenza:

- Cecità per bendaggio dopo interventi chirurgici (sundowner syndrome). Insorge tipicamente di notte ed è caratterizzata da ansietà, confusione, allucinazioni, comportamento aggressivo. Nel paziente demente al sopraggiungere della sera può esserci un quadro simile e comunque un aumento dell'ansia.
- Sindrome paranoidea da sordità (segue un progressivo declino cognitivo)
- **Sindrome da caduta sociale** (abbandono e solitudine). Tipica del paziente istituzionalizzato, si manifesta con apatia, demotivazione, riduzione di attenzione e concentrazione, fino ad un grado di decadimento globale delle funzioni cognitive.

Per un "successful aging" quindi risulta fondamentale una condizione di vita attiva, stimolante sul piano affettivo, sociale, culturale. Questi presidi sono importanti anche per anziani in un iniziale declino cognitivo, con possibilità di parziale recupero del deficit.

### **Funzione motoria**

- Difficoltà nel mantenere l'equilibrio
- Rallentamento e ridotta fluidità dei movimenti
- Aumento del tono muscolare e riduzione della forza

Queste due disfunzioni (le più importanti) sono il frutto del deficit di diversi sistemi (nervoso, muscolare, osteoarticolare), e soprattutto sensoriale per quanto riguarda il mantenimento dell'equilibrio.

L'alterazione dei sistemi propriocettivi, sterotassici e labirintici fa assumere all'anziano un andamento a basi allargate, con arti leggermente flessi (anserino), con riduzione dell'ampiezza del passo e della velocità. Il movimento delle braccia si riduce e si ha la tendenza a strisciare i piedi.

L'estrema conseguenza di questa incertezza è il **freezing gait**, ossia la temporanea incapacità di staccare i piedi dal suolo durante la marcia.

Sono frequenti, inoltre, deterioramenti parziali dell'attività dei sistemi dopaminergici con assunzione di alcuni aspetti dell'andatura e della mobilità Parkinsoniana.

I sistemi implicati in questi fenomeni sono sicuramente:

- Corteccia motoria → depauperamento dei neuroni piramidali di Betz
- Sistema sottocorticale → riduzione quantitativa dei neuroni dopaminergici
- Aree sottocorticali a proiezione diffusa → locus ceruleus e nuclei del rafe
- Sistema di connessione interemisferica → atrofia del corpo calloso

### **Ritmo sonno veglia**

Nell'invecchiamento si ha la progressiva degenerazione dei sistemi deputati al controllo del ritmo del sonno (nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, nuclei mesencefalici, epifisi).

Le caratteristiche delle alterazioni sono:

- Aumento delle fasi con onde ad alta frequenza (fase I e II), nelle quali è facile il risveglio anche per stimoli di modesta entità
- Frammentazione del sonno e riduzione della sua qualità
- Frequenti episodi di apnea notturna e attività motorie abnormi (OSAS e sindrome delle gambe senza riposo)

### **Funzioni psicoaffettive**

Aspetto forse più degli altri individuale, dalle condizioni sociali (pensionamento, isolamento, abbandono dei figli, vedovanza) e dalla comorbilità (invalidità, pensionamento, perdita di autonomia), e dal livello di consapevolezza del proprio stato, di accettazione della vita, di soddisfazione personale.

In genere nell'anziano è percepito come difficile (anche per le riduzioni cognitive e sensoriali) qualsiasi evento che richiede l'acquisizione di nuove competenze e informazioni, quindi si ha il rifiuto delle novità, e la **dogmaticità** (affermazione sostenuta e incontestabile delle proprie convinzioni ed affermazioni).

Altre condizioni comuni sono:

- Ansia, distimia e depressione
- Labilità emotiva
- Accentramento dell'attenzione su di sé e sui propri problemi (fino all'ipocondria)

Alcune di queste condizioni sono in parte dovute anche alla degenerazione delle strutture limbiche e alla disregolazione dei sistemi di neurotrasmissione (e infatti rispondono a farmaci che modulano i diversi sistemi di trasmissione).

### Funzioni cognitive

Come già detto molte volte, la modificazione di queste funzioni è influenzata moltissimo dai fattori ambientali.

- Riduzione della memoria, soprattutto quella a lungo termine, e quindi compromissione delle capacità non tanto di apprendere quanto di ritenere nuove informazioni. Rimane invece buona la memoria relativa a fatti lontani e quella autobiografica. L'anziano utilizza caratteristicamente strategie di codifica per ricordarsi le cose. Queste alterazioni sono soprattutto legate alla degenerazione dell'ippocampo e alla degenerazione di sistemi colinergici, e rispondono in parte alla stimolazione con ACH. Una altra alterazione specifica è la riduzione della memoria **sensoriale uditiva** (compromissione della ripetizione)
- Perdita delle abilità visivo-spaziali e prassiche, sia per la minore efficienza delle funzioni sensoriali che per una riduzione dell'integrazione a livello centrale.
- Linguaggio: numerose indagini indicano una riduzione della fluency verbale (discorsi brevi, difficoltà di organizzazione, pause e interruzioni frequenti) mentre in genere la ricchezza semantica è meno interessata.
- L'intelligenza (intesa come capacità di elaborare informazioni) rimane in genere inalterata fino ad età avanzata, mentre è precocemente compromessa la capacità di adattarsi a nuove situazioni, la capacità di astrazione e di reazione "rapida". In pratica, cioè, viene persa la così detta **intelligenza fluida**, cioè la capacità di utilizzare le informazioni acquisite per ricavarne delle nuove, e mantenuta quella **crystallizzata**, ossia il bagaglio esperienziale e culturale che costituisce la saggezza dell'anziano (almeno di alcuni...)

Il declino cognitivo, in generale, non è soltanto un evento fisiologico legato all'invecchiamento, ma assume spesso le caratteristiche di un fenomeno patologico. Fra i due gruppi però esiste una notevole sovrapposizione.

Questa "area grigia", che spesso consiste nella transizione fra un declino fisiologico delle facoltà cognitive in tarda età e la patologia demenziale, è stata in varie occasioni delineata sotto varie entità nosologiche.

- **Amnesia senile benigna:** soggetti anziani con significativi disturbi della memoria ma con piena conoscenza del proprio deficit, che cercano di compensare con giri di parole o interloquzioni
- **Compromissione della memoria associata all'età:** soggetti ultracinquantenni, sani, che sviluppano una difficoltà a ricordare nomi, oggetti di uso comune, numeri telefonici, codici eccetera
- **Deterioramento mentale senile compensato:** termine generico con cui si indica un deficit cognitivo di entità tale da non compromettere le attività sociali e l'autosufficienza del paziente. Il soggetto ha punteggi patologici in alcune aree della valutazione psicometrica (specie verbale e visivospaziale) ma è consapevole del deficit e ha una scarsa tendenza alla progressione
- **Declino cognitivo età dipendente (ARCD):** condizione di declino progressivo con l'età senza giungere alla vera e propria demenza. In studi di raffronto fra soggetti con questa condizione e soggetti dementi è emerso che:
  - I soggetti ARCD hanno un flusso ematico parietale e temporale minore rispetto ai soggetti sani ma maggiore dei soggetti dementi
  - Il 27% degli ARCD ha sviluppato dopo 2 anni una demenza franca: questi erano in maggior parte soggetti con una importante asimmetria di flusso fra le aree cerebrali
- **Disordine cognitivo lieve:** incluso nella ICD 10 dall'OMS, indica un declino lieve cognitivo secondario ad una condizione organica documentabile.

## INVECCHIAMENTO DI ALTRI SISTEMI

### Invecchiamento delle funzioni sensoriali

→ funzione visiva:

- riduzione dei tessuti periorbitali e congiuntiva, riduzione della lacrimazione, alterazioni di cristallino e retina
- stenosi dei dotti lacrimali
- deposito lipidico corneale
- diminuzione diametro della camera anteriore
- diminuzione elasticità e sclerosi nucleare del cristallino
- degenerazione di muscoli, iride, vitreo, retina e colloide
- degerazione dei tessuti nervosi

Le conseguenze fisiologiche sono quindi la ptosi senile, l'epifora, la diminuzione della lacrimazione, un certo grado di ipertono oculare, la presbioia, la diminuzione dell'acuità visiva e una modesta fotofobia, la diminuzione dell'adattamento al buio, le "mosche volanti", la diminuzione della discriminazione spaziale, e l'alterazione dell'accomodazione, un certo grado di diplopia.

La conseguenza è l'infossamento dei bulbi oculari e la lassità delle palpebre (**entropion, ectropion, trichiasi**), la **dacriocistite** e la **sclerocheratite necrotizzante**, l'aumento di incidenza di ulcere, glaucoma, la cataratta, la degerazione maculare, la cecità improvvisa e il distacco di retina da eventi vascolari, le allucinazioni visive

→ udito:

- degenerazione dell'organo del Corti
- degenerazione dei neuroni cocleari
- diminuzione della elasticità della membrana basale
- sclerosi della catena degli ossicini dell'orecchio medio
- accumulo di cerume
- alterata produzione di endolinfa
- degenerazione delle cellule ciliate dei canali semicircolari

Avremo quindi fisiologicamente la presbioacusia, l'alterazione della percezione e di localizzazione specie di certi suoni (acuti) e in certe condizioni (presenza di rumore di fondo), la diminuzione della discriminazione corticale dei suoni, una alterata stabilità posturale e la difficoltà di movimento al buio.

Invece dal punto di vista patologico ci saranno la depressione, la sospettosità e l'isolamento (fino al deficit cognitivo da sordità), le vertigini, la Ménière e le sindromi simili, gli sbandamenti

→ alterazioni del gusto

- portano ad un rischio maggiore di denutrizione

→ alterazioni del SNA

le modificazioni già viste della secrezione (soprattutto dopaminergica, colinergica e noradrenergica) si riflettono sulla funzione autonoma provocando un aumento del rischio di ipotensione ortostatica, una alterata risposta alla manovra di Valsalva, una diminuzione della sensibilità dei barocettori, una alterata termoregolazione, una diminuzione della percezione del dolore viscerale, una alterata motilità viscerale.

Nell'anziano quindi avremo facilità di cadute, lipotimie, TIA e ICTUS da disregolazione del flusso ematico cerebrale, ipotermia e colpo di calore, una presentazione di malattia spesso ingannevole (**ad esempio l'infarto in assenza di dolore**).

### Invecchiamento della cute

MODIFICAZIONI ANATOMICHE	MANIFESTAZIONI FISILOGICHE	MANIFESTAZIONI PATOLOGICHE
--------------------------	----------------------------	----------------------------

Atrofia cutanea Atrofia epidermide Atrofia follicoli piliferi	Cute sottile e rugosa Capelli e unghie fragili e radi Diminuzione rigenerazione ferite Diminuzione sintesi vitamina D Diminuzione termoregolazione	Abrasioni ed infezioni, ulcere, prurito, intertrigine, onicosi, paronichia, rachitismo, ipertermia, ipotermia, disturbi elettrolitici
Midificazioni pigmentarie Ipercheratosi	Lentiggini sorali Verruche seborroiche	Cheratosi solari, carcinomi e basaliomi
Degenerazione del collagene e fibre elastiche Sclerosi arteriole Diminuzione del sottocute e pannicolo adiposo	Diminuzione di elasticità Porpora senile Angikmi Diminuzione della termoregolazione e dell'isolamento termico	Distermia Ulcere da decubito

### Invecchiamento dell'apparato gastroenterico

- **Cavità orale:** l'atrofia gengivale conduce all'edentulia, il deficit dei muscoli masticatori e l'osteoporosi dell'osso mandibolare conducono a difetti di masticazione, l'atrofia delle papille e della mucosa orale diminuiscono il gusto. Le patologie tipiche sono quindi la malnutrizione, le parodontiti, e le infezioni del cavo orale
- **Faringe ed esofago:** atrofia della mucosa e della muscolatura, con diminuzione della motilità. Carcinomi, diverticoli, disfagie, ab ingestis, esofagite possono essere associate.
- **Stomaco:** atrofia della mucosa con acloridria e rallentamento dello svuotamento. Gastrite atrofica, anemia perniziosa, diverticoli, sanguinamento, malassorbimento
- **Intestino tenue:** atrofia mucosa e muscolatura con malassorbimento e diminuzione dell'attività digestiva (sindromi da malassorbimento)
- **Colon:** atrofia muscosa e muscolatura conduce a stipsi, diverticoli e incontinenza
- **Fegato e vie biliari:** diminuiscono le funzioni metaboliche con tutte le conseguenze di una moderata insufficienza epatica che si manifesta sotto carico, e soprattutto nei confronti delle reazioni avverse a numerosi farmaci.

## **CAP 4 SPECIFICITÀ DEL PAZIENTE ANZIANO**

Una malattia che insorge nell'anziano viene ad interessare un organismo non nel pieno della sua resistenza, e spesso già con altri processi patologici intercorrenti.

Un evento morboso nell'anziano attiva frequentemente eventi "a cascata" e circoli viziosi che non sono tipici della patologia del giovane e che assumono in geriatria una grande importanza.

Mentre nel giovane il decorso e la prognosi di una malattia sono influenzati soltanto dall'evento "malattia" stesso, nel paziente anziano incide anche la **psicodinamica**, l'**invecchiamento**, il **fattore socio-ambientale**, la **comorbilità** e la **polifarmacoterapia**.

L'anziano è quindi un paziente più complesso, gestibile solo attraverso un approccio "olistico" centrato sul paziente e non sulla malattia.

### **Invecchiamento**

La variabilità individuale in cui il processo dell'invecchiamento avviene provoca la difficoltà o impossibilità a distinguere ciò che è semplice espressione di senescenza da ciò che è secondario a malattia:

- alcune delle sue manifestazioni sono praticamente indistinguibili da quelle dovute a processi patologici che possono frequentemente coesistere (astenia, disturbi della memoria, insonnia, disturbi della postura e dell'andatura, equilibrio, osteopenia, osteoporosi)
- non esistono parametri di riferimento dei dati di laboratorio in base all'età
- mancano parametri indicativi dell'età biologica

Lo stesso sintomo come l'astenia mette in allarme se riferito da un paziente giovane ma non da un paziente anziano perché è anche connesso con il processo dell'invecchiamento.

L'osteopenia è un processo tipico dell'invecchiamento mentre l'osteoporosi è una malattia ma il confine è difficile da stabilire.

E' importante avere una cultura gerontologica e geriatrica, che consente di capire come l'invecchiamento condiziona l'individuo sul piano biologico, psicologico e funzionale, acquisire maggiore capacità nel distinguere l'invecchiamento dalla malattia, e quindi inquadrare il paziente in modo corretto sul piano clinico e terapeutico.

Il fattore invecchiamento di per se condiziona:

### **→ Minore correlazione tra gravità e stadio clinico della malattia e sua espressività fenomenologica (presentazione atipica delle malattie).**

L'invecchiamento porta l'organismo ad uno stato di instabilità, riducendo i meccanismi di compenso; questo concetto è sintetizzato nella parola **omeostenosi**, cioè riduzione dei margini dell'equilibrio omeostatico.

Lo scompenso quindi avviene più precocemente che nell'adulto.

Esempi:

- iniziale tireotossicosi: scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, confusione
- iperparatiroidismo lieve: psicosi
- ipertrofia prostatica modesta: ritenzione urinaria

D'altro canto:

- i processi infettivi possono presentarsi senza febbre per ridotta produzione di citochine, ridotta sensibilità ipotalamica, ridotta efficienza dei meccanismi termogenici (ridotta risposta autonoma, ridotta vasocostrizione)
- c'è una ridotta sensibilità al dolore e spesso la neuropatia periferica può rendere asintomatiche o atipiche condizioni come l'infarto, l'arteriopatia periferica (che si manifestano subito con le complicazioni e non con i sintomi precoci)
- infezione delle vie urinarie: delirium, vertigini, astenia

### **→ Inoltre spesso la malattia dell'anziano invece di presentarsi con i sintomi che riguardano l'organo primariamente interessato si manifesta con la disfunzione di altri sistemi, più deboli e più danneggiati,**

**che risentono secondariamente del processo.** Questo concetto, detto anche “**weakest link**”, interessa soprattutto:

- cuore
- cervello
- sistema locomotore
- sistemi di equilibrio e di continenza urine e feci

Questi sistemi si scompensano facilmente in presenza di malattie debilitanti e acute, stress sociali e affettivi, farmaci, ma anche disturbi più banali.

Spesso lo scompensamento dovuto ad un weakest link comporta delirium, incontinenza urinaria e fecale, immobilità o cadute in un contesto di non facile interpretazione.

→ **L’invecchiamento condiziona una maggiore precocità di presentazione delle malattie**, per il già espresso concetto di fragilità dei sistemi omeostatici.

→ **Maggior rischio di effetti collaterali da farmaci**, ad esempio è frequente la comparsa di confusione mentale in corso di trattamento con anticolinergici anche a basse dosi.

→ **Alcune condizioni di malattia del giovane sono fisiologiche nell’anziano:**

- batteriuria asintomatica
- battiti ventricolari prematuri
- intolleranza glucidica
- contrazioni vescicali involontarie

Questo può essere fonte di complicazione, in quanto una batteriuria in presenza di febbre può non essere affatto una infezione urinaria. Al contrario, anemia, impotenza, depressione e confusione mentale, pur essendo comuni nell’età avanzata, non possono essere considerate fisiologiche.

#### Comorbilità

Con l’invecchiamento non solo si riduce la probabilità di essere sani ma aumenta la probabilità di essere affetti da più malattie.

Circa il 30% degli anziani sono affetti da tre o più malattie cronico degerative; sopra a 65 anni il 4,6% è affetto da oltre 4 malattie, sopra a 75 anni ogni soggetto ha in media 5,8 malattie.

La comorbilità è quindi una condizione frequente nell’età avanzata, e modifica sensibilmente la diagnosi e la terapia in vari modi.

- **Multifattorialità del quadro clinico:** esempio tipico dell’osteoporosi che nella donna giovane è dovuta a carenza di estrogeni, nella donna anziana è scatenata dalla menopausa ma ci sono altri fattori che possono aver contribuito ad un determinato grado di osteoporosi come l’abuso di lassativi, la sedentarietà.
- **Aumento della complessità diagnostica per effetto mascheramento:** ogni malattia interferisce con tutte le altre ed è da esse condizionata. Ad esempio un paziente con febbre, anemia, embolie soffio cardiaco giovane orienta verso l’endocardite, l’anziano può avere infezione virale, sanguinamento gastrico, embolia da placche ateromasiche e sclerosi valvolare aortica.
- **Peggiori prognosi** (mortalità e disabilità) per:
  - Riduzione delle opzioni terapeutiche (una malattia richiede un farmaco che è controindicato in un’altra)
  - Trattare un fattore causale non risolve il quadro perché questo è multifattoriale
  - Problemi relativi alla polifarmacoterapia (vedi)

#### Polifarmacoterapia

Conseguenza diretta della comorbilità, e come primo problema c’è quello dell’aumento delle **reazioni avverse da farmaci (ADR)**.

L’anziano assorbe il 25% delle prescrizioni mediche e in media assume 4,5 farmaci al giorno.

Oltre alla polifarmacoterapia, giocano a sfavore anche la presenza di una ridotta compliance farmacodinamica e farmacocinetica.

### Psicodinamica

L'anziano vive la malattia sul piano sociale e affettivo in maniera diversa dal giovane.

Il giovane adulto considera la malattia come un qualcosa che è estraneo alla sua esistenza, è un incidente di percorso che non incide sulla sua personalità perché come è venuta è destinata ad andarsene.

Al contrario l'anziano non vive la malattia come un evento transitorio ma come un evento permanente che influisce notevolmente sulla psiche:

- Maggiore complessità del quadro clinico per sovrapposizione dei **sintomi psichici** (ansia e depressione) ai sintomi somatici: malattia come evento imminente e inevitabile, evento definitivo, momento di "colloquio con la morte".
- Amplificazione o negazione dei disturbi a seconda dello stato socio-ambientale. Alcuni pazienti possono minimizzare i sintomi per timore di essere "di peso" o abbandonati, altri al contrario sottolinearli per richiedere attenzione.
- Prognosi peggiore, aggravata da solitudine e isolamento. Si è visto che pazienti che ricevono un supporto psicologico-emozionale hanno una maggiore sopravvivenza. Confrontando un regime libero ed uno limitato di visita dei familiari in rapporto a prognosi e complicanze, stato psico-affettivo, contaminazione microbiologica ambientale, si è visto che nel primo **si ha un minor tasso di mortalità e complicanze.**

La malattia inoltre è vissuta diversamente a seconda del *grado di adattamento alla vecchiaia*, ossia dell'accettazione delle proprie condizioni. Questo dipende da rapidità dell'aggravamento clinico, condizioni culturali, psicologiche, sociali, religiose eccetera.

Questo aspetto viene valutato in 4 diverse classi di pazienti:

- **Personalità integrate:** vita complessa, capacità cognitive intergre, soddisfazione. I pazienti riescono ad organizzarsi una vita attiva e soddisfacente adattandola al nuovo stato di vecchiaia
- **Personalità corazzate o difese:** tendono a mantenere il più a lungo possibile le abitudini della vita adulta e attiva, ma progressivamente declina l'interesse, l'energia e l'interazione sociale. Il livello di soddisfazione generale è buono.
- **Personalità passive-indipendenti:** pazienti che ricercano fortemente assistenza e supporto emotivo, sviluppando dipendenza a persone e contesti rassicuranti. Sono soggetti apatici e passivi, che fanno sempre poco e raggiungono una modesta soddisfazione
- **Personalità non integrate:** pazienti disorganizzati con scarse funzioni cognitive e scarso controllo emotivo. Il livello di autonomia e di soddisfazione è basso.

E' fondamentale in questo il supporto della famiglia e la sicurezza del non abbandono, e anche il tipo di deficit che si creano con la vecchiaia: quelli sensoriali, che compromettono le capacità di comunicare e di essere stimolati dall'ambiente, aggravano la solitudine e la depressione.

Esiste una depressione mascherata che si manifesta con una sintomatologia somatica e non psicologica.

### Fattore socio-ambientale

In parte già si è sottolineato che lo stato di benessere dell'anziano è fortemente influenzato dal suo stato di benessere sociale.

La possibilità di contare sull'aiuto di coniuge, figli, amici, conoscenti, associazioni di tutti i tipi è protettiva in confronto di morbilità e mortalità.

Dopo la vedovanza e il cambio di residenza la mortalità è significativamente maggiore rispetto ai coetanei sposati che risiedono nel proprio domicilio.

Idem per l'isolamento: gli anziani isolati hanno una mortalità doppia di quelli che mantengono un buon livello di rapporti sociali.

Alcuni studi hanno messo in relazione lo stato socio-affettivo con mortalità e morbilità per:

- Cardiopatia ischemica
- Malattia coronarica



- Prognosi dopo l'infarto
- Recupero della capacità di deambulare dopo la frattura del femore

Nella valutazione del paziente anziano è quindi fondamentale la **valutazione delle condizioni socio-ambientali**. La povertà e la solitudine sono spesso veri e propri momenti patogenetici di molte malattie perché si possono associare a malnutrizione, depressione, scarsa igiene, ambienti climatici non idonei, scarsa compliance alle terapie eccetera.

#### La valutazione del paziente anziano: principi generali

Questo aspetto verrà ripreso nel prossimo capitolo.

Si capisce comunque che visitare il paziente anziano porta facilmente ad errori, che è necessario un maggior tempo e una cultura geriatrica e gerontologica approfondita.

Infatti i momenti semeiologici classici nell'anziano sono complicati da molti fattori:

##### → **Anamnesi difficoltosa per:**

- Deficit mnesici e congnitivi (minore attendibilità di quella familiare)
- Deficit neurosensoriali
- Aspecificità dei sintomi
- Comorbilità
- Polifarmacoterapia
- Diversa risposta psicodinamica
- Solitudine
- Basso livello culturale

##### → **Esame obiettivo difficile per:**

- Pudore e diffidenza socio-culturale
- Frequenti deformità e limitazioni funzionali
- Minore collaborazione

E' importante quindi rivolgere attenzione all'attività fisica e all'alimentazione (soprattutto indagando la capacità di acquistare e cucinare gli alimenti), al **contesto sociale e ambientale**, le condizioni della casa, del quartiere, la qualità dei servizi, l'ergonomia dell'abitazione.

L'anamnesi patologica deve essere centrata non solo su una patologia, ma mettere in luce il rapporto di comorbilità fra le varie condizioni presenti e far emergere quelle sommerse. Si deve puntare all'identificazione delle condizioni trattabili e instaurare una terapia tenendo conto della scarsa compliance del paziente (evitare somministrazioni difficoltose, costose, e limitare il più possibile gli errori di assunzione).

L'esame obiettivo, per quanto difficoltoso, è più importante nell'anziano che nel giovane per via della minore affidabilità dell'anamnesi. Deve essere gradevole e rilassante, in un luogo rispettoso e confortevole. Il lettino deve essere comodo e facilmente raggiungibile, e bisogna sorvegliare il paziente che non vi cada. La privacy è essenziale (tende divisorie, rispetto e cortesia, presenza limitati di assistenti o altri medici, omogeneità di sesso fra esaminatore ed esaminato).

→ Valutazione della facies, l'atteggiamento.

→ Cute: stato di idratazione, lesioni precancerose, piaghe da decubito.

→ Spesso sono presenti problemi di vista ed udito: quindi è importante far leggere al paziente qualche riga (deve saper leggere le etichette dei farmaci se vive da solo).

→ L'esame obiettivo cardiologico può presentare un 4 tono aggiunto che è normale, i soffi cardiaci sono presenti in una elevata percentuale (i soffi sistolici sono in genere non patologici).

→ Importante è la valutazione della vescica perché spesso c'è un globo vescicale e l'esplorazione rettale per l'elevata prevalenza dell'ipertrofia prostatica.

→ L'esame obiettivo neurologico evidenzia spesso un riflesso oculomotore o pupillare ridotto, spesso i pazienti non riescono a mantenere lo sguardo verso l'alto.

- Vi è una debolezza muscolare para-fisiologica ma una riduzione del trofismo muscolare non è fisiologica.
- Va valutata la motilità della testa.
- Il riflesso achilleo è assente nella maggior parte degli anziani.
- È importante valutare spesso il paziente perché i reperti cambiano frequentemente

Infine, alcune accortezze importanti per i parametri di laboratorio sono quella di modificare alcuni range di normalità usati nella popolazione standard e di fare attenzioni a condizioni che possono falsare i dati, come per esempio la polifarmacoterapia e la malnutrizione, frequenti nell'anziano.

## **CAP 5 IL PAZIENTE GERIATRICO**

Il paziente geriatrico non è necessariamente un anziano ammalato: si addice meglio a questo termine la definizione di **anziano fragile**.

Si definisce fragile il paziente con:

- Età estremamente avanzata
- Età avanzata associata a disabilità
- Età avanzata con importante comorbilità o polifarmacoterapia
- Età avanzata con stato socioambientale critico
- Età avanzata in presenza di una sindrome geriatrica specifica:
  - Delirium
  - Cadute
  - Immobilità
  - Piaghe da decubito

Un recente studio ha proposto di classificare il livello di fragilità in base a diversi parametri:

- Perdita di peso > 4-5 Kg
- Debolezza oggettiva (handgrip)
- Sensazione di debolezza
- Velocità di cammino misurata in un percorso di 3 m
- Riduzione del livello di attività fisica
- Anorresia
- Inattività
- Perdita di massa muscolare
- Perdita di massa ossea
- trattamenti farmacologici multipli
- frequenti ospedalizzazioni
- sindromi geriatriche
- supporto sociale inadeguato

I soggetti disabili non sono necessariamente fragili se per il resto sono sani: gli studi hanno dimostrato che mentre i soggetti con comorbilità sono spesso disabili, non è così per la fragilità, che interessa anche altri tipi di pazienti.

La fragilità è una condizione progressiva, che può iniziare ad esempio dalla malnutrizione che porta ad un bilancio energetico negativo con perdita di massa muscolare e forza muscolare con conseguente caduta e quindi immobilizzazione con riduzione della velocità di cammino.

Il soggetto fragile è la somma di tutti questi fattori di cui nessuno è indispensabile, e la comorbilità e l'invecchiamento sono i fattori scatenanti di questa sindrome.

Il paziente fragile è storicamente ignorato dalla medicina tradizionale. E' difficile e scomodo da gestire, non scientificamente interessante, e con poche aspettative di guarigione o sopravvivenza. Manca una cultura adeguata per assisterlo e la maggior parte degli studi EBD lo escludono.

E' invece *l'espressione degli effetti dell'invecchiamento della popolazione sulla salute pubblica*.

L'elemento che lo caratterizza è la **vulnerabilità**, ed è un paziente ad altissimo rischio di eventi sfavorevoli.

La maggior parte dei soggetti > 85 anni è fragile, ma in condizione di invecchiamento accelerato si può avere anche prima, fino a 60 anni.

La fragilità è una condizione di estrema vulnerabilità ed instabilità clinica per una riduzione della riserva omeostatica con riduzione della capacità di reagire ad eventi stressanti e conseguente rischio di eventi avversi: cadute, malattie acute, ciò comporta ospedalizzazione, disabilità, non autosufficienza, istituzionalizzazione.

In corso di malattia acuta si verificano complicanze, instabilità clinica, ritardo di raggiungimento della stabilizzazione clinica, recupero incompleto, necessità di monitoraggio attento e continuo.

La presenza di fragilità comporta anche

- Elevato rischio di deterioramento di salute, della performance fisica e cognitiva, della qualità della vita.
- Omeostasi in bilico e ridotta riserva funzionale comporta variazioni rapide dello stato di salute.
- Guarigione lenta.
- Elevato rischio di complicanze sia per terapie mediche che per eventidiagnostici.
- Rischio elevato di ospedalizzazione e ricovero in RSA.
- Elevata mortalità

### **Sindrome da fragilità clinica**

All'anziano fragile è associata spesso la **sindrome da fragilità clinica**. Questa è una condizione che se non raramente individuata prevede la progressione allo scompenso terminale e irreversibile. E' una sindrome provocata dall'estrema precarietà omeostatica, da comorbilità importante, e anche da uno stile di vita scorretto.

I sintomi e segni sono:

- Debolezza
- Affaticabilità
- Anoressia
- Paura di cadere
- Sarcopenia, osteopenia, dimagrimento, denutrizione, instabilità emotiva, immobilità

Di conseguenza, i soggetti con fragilità clinica possono sviluppare cadute, traumi, malattie acute, che comportano in genere un aumento della dipendenza, e quindi dell'istituzionalizzazione e dell'ospedalizzazione, e infine della mortalità.

La gestione di questi pazienti inizia fondamentalmente dalla **preservazione e ripristino della forza muscolare**, primum movens di tutta la serie di eventi a cascata che portano alla disabilità (astenia, malnutrizione, traumi...). L'esercizio fisico e l'allenamento intensivo, soprattutto a livello dei quadricipiti, sembra essere il metodo migliore.

Il marker principale per la sindrome da fragilità clinica è la valutazione motoria del paziente.

- Tempo per alzarsi 5 volte dalla sedia
- Tempo per camminare 4 minuti
- Equilibrio (prima a piedi uniti e poi con un piede davanti all'altro (semitandem) e poi con i due piedi l'uno davanti all'altro (tendem))

A ciascuna performance viene attribuito un punteggio.

Si è visto che quelli con punteggio più alto a 4 anni rimane autosufficiente mentre quelli con punteggio minore avevano una maggiore incidenza di instabilità.

### **Terapia della fragilità**

Terapia farmacologica o non farmacologica che viene somministrata indipendentemente dal fatto che il soggetto abbia o meno una malattia per correggere il meccanismo fisiopatologico che porta alla fragilità.

L'approccio si basa sul fatto che la motilità dipende da una serie di sistemi (nervoso, muscolare, scheletrico) e dalla capacità di produrre energia.

Quindi vanno indagati strumentalmente questi sistemi per capire dove sta il deficit che comporta la riduzione della motilità.

Gli studi sull'osso evidenziano che la corticale si adatta al carico osseo con deformazioni che rendono la superficie irregolare nella donna, mentre nell'uomo la corticale rimane invariata. Le donne infatti hanno un elemento in più di fragilità.

La vitamina D nella donna ha una riduzione più precoce rispetto all'uomo quindi si può agire ottimizzando l'introito di vitamina.

Il polimorfismo della miostatina (proteina che blocca il catabolismo a livello muscolare) comporta variazioni della forza muscolare, si è cercato quindi di trovare inibitori della miostatina per aumentare la massa muscolare.

→ Il **DTH** può essere utilizzato per rallentare il declino del trofismo muscolare e della massa ossea.

L'infiammazione è un fattore che blocca la sintesi muscolare, i livelli di IL-6 sono correlati con la velocità della progressione della malattia, quindi si è prospettata una terapia che interagisca con gli stimoli infiammatori.

Bassi livelli di vitamina E hanno una maggiore incidenza di demenza.

Dal versante non farmacologico risultano invece fondamentali il **caring** del paziente (vedi oltre), il supporto psicologico, nutrizionale e una adeguata attività fisica (potenziamento della forza e dell'autonomia funzionale che sono spesso il punto debole della sindrome da fragilità clinica).

## L'ASSISTENZA AL PAZIENTE FRAGILE

Si stimano soggetti fragili il 10-20% degli over65 e il 46% degli over85.

Nella popolazione anziana la disabilità nelle attività di vita quotidiana (ADL) è del 25% negli over65 e del 40% degli over85.

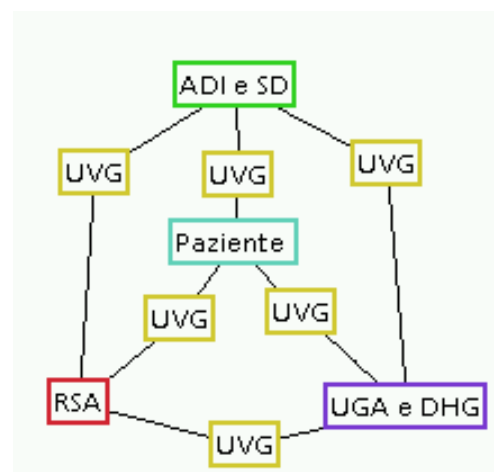
Questi dati epidemiologici sono in crescita negli ultimi anni, e quindi i piani sanitari di molte nazioni, fra cui l'Italia, si stanno adeguando per far fronte alle esigenze di questa particolare popolazione. L'assistenza loro rivolta ha come primo scopo il mantenimento e/o il recupero dell'autosufficienza.

Esistono quindi tutta una serie di strutture "ad hoc" per la gestione di un paziente così complesso, un sistema organizzato a rete in grado di fornire **assistenza continuativa, globale e flessibile**. Questo sistema infatti non deve tenere conto solo delle malattie del paziente, ma del suo stato sociale spesso scarso e della perdita di autosufficienza, del deficit psicoaffettivo e dello svantaggio sociale.

In questo tipo di paziente, in altre parole, non è possibile un intervento generale e sporadico, ma uno individualizzato e continuativo, che investa tutti gli aspetti della sua vita.

L'assistenza integrata geriatrica è quindi organizzata su tre livelli:

- **Domicilio:**
  - ADI: assistenza domiciliare integrata
  - SD: spedalizzazione domiciliare
  - **UVG**: unità valutativa geriatrica (che valuta e coordina la necessità di attivazione degli altri presidi).
- **Territorio:**
  - RSA: residenza sanitaria assistenziale
- **Ospedale:**
  - UGA: unità geriatrica per acuti
  - DHG: Day Hospital geriatrico



La UVG, che è il team che opera come centro di coordinamento fra i vari presidi, è composta da **un medico geriatra, un infermiere geriatrico e un assistente sociale**. Ad essa spetta il compito di organizzare l'attività della rete attorno ad ogni paziente.

Descriviamo ora questi elementi.

### Assistenza domiciliare integrata (ADI)

È un servizio erogato per soggetti in necessità continuativa sia sociale che sanitaria. Quindi il paziente viene aiutato a lavarsi, mangiare, pulire la casa, sbrigare pratiche amministrative, ma anche sostenuto nelle proprie esigenze mediche e sanitarie specifiche.

L'ADI fornisce quindi le prestazioni mediche e sociali con lo scopo di mantenere il più possibile il paziente nel proprio ambiente, migliorandone la prognosi e riducendo la disabilità i costi sanitari. Le ADI sono effettuate in stretta collaborazione con il MMG e la UVG, e prevedono confronto collegiale per la programmazione degli interventi, stretta collaborazione dei professionisti coinvolti in un singolo caso, e collegamento funzionale con gli altri servizi territoriali per gli anziani.

### **Residenza sanitaria assistenziale (RSA)**

Struttura extraospedaliera che fornisce prestazioni sanitarie e di recupero a soggetti non autosufficienti. Si attiva quando i trattamenti sanitari e l'assistenza necessaria non possono essere erogati a domicilio.

Deve essere una struttura, naturalmente, adatta alle esigenze di paziente fragili e disabili, sotto il punto di vista architettonico, ma anche psicologico (conformazione degli ambienti confortevole, facile, sicura)

Non per niente, prende il nome di "residenza protetta". Spesso queste residenze sono organizzate in appartamenti semi-indipendenti in cui il paziente può avere uno spazio privato, accanto ad aree di vita comune che aiutano la relazione fra gli ospiti.

La RSA è un servizio dipendente dal SSN di tipo extraospedaliero, che fornisce sia assistenza sanitaria che sociale.

Gli ospiti delle RSA sono:

- Long term care (paziente non dimissibile che richiede assistenza e cura continua)
- Post acute care (paziente temporaneamente non autosufficiente dopo un evento acuto)
- Respite care (paziente accolto temporaneamente in attesa di rivalutazione o in una situazione temporanea familiare, oppure solo per particolari periodi della giornata in cui non possono essere seguiti in famiglia)
- Palliative care (paziente terminale non altrimenti assistibile a domicilio)

Lo scopo di queste strutture è ottenere il massimo recupero funzionale sotto tutti i punti di vista (**riabilitazione globale**) e contrastare l'insorgenza di nuove disabilità (**riabilitazione di mantenimento**), impedire l'isolamento (**riattivazione psicosociale**) e prevenire le grandi sindromi geriatriche, specie l'immobilizzazione.

Inoltre queste aree hanno una funzione di formazione didattica di infermieri, medici e operatori sanitari, obiettori e volontari, e anche una funzione di ricerca per la sperimentazione di metodologie di prevenzione, valutazione e gestione dell'invalidità.

### **Spedalizzazione domiciliare (SD)**

Si intende l'effettuazione a domicilio del malato di interventi diagnostici e terapeutici normalmente pertinenti all'ospedale, eventualmente integrati da una breve permanenza in ospedale ma che, a differenza del Day Hospital, è integrata dall'accompagnamento.

E' un servizio erogato dalla unità ospedaliera geriatrica, e permette di mantenere a domicilio molti pazienti che altrimenti dovrebbero essere ricoverati. E' particolarmente utile in:

- Malati cronici con frequenti riacutizzazioni
- Malattie progressive che richiedono frequenti controlli e trattamenti speciali
- Rieducazione e follow-up di pazienti che subiscono interventi mutilanti
- Malati terminali

Questo presidio comunque è poco diffuso a causa degli elevati costi che comporta.

### **Unità geriatrica per acuti (UGA)**

E' una struttura che deve trattare anziani fragili, con problemi medici complessi, grave comorbilità e sindromi geriatriche, o disabilità instabile. Non deve invece trattare paziente cronici non recuperabili, terminali, o malati soli senza altri supporti.

Ha caratteristiche architettoniche particolari, come:

- Servizi igienici attrezzati
- Assenza di barriere architettoniche
- Possibilità di controllo e supervisione continua
- Aree di fisiokinesiterapia

La metodologia deve essere quella della valutazione multidimensionale geriatrica (VMG) e non quella di un tradizionale reparto di medicina interna, con un team multidimensionale specifico geriatrico e gerontologico, che comprende anche tecnici della riabilitazione e assistenti sociali, con personale più corposo di quello di un normale reparto.

Ci deve essere una organizzazione centrata sull'UVG, con possibilità di dimissione programmata.

In genere il paziente che fruisce della UGA ha:

- Età superiore a 75 anni
- Problematiche acute e comorbilità
- Problematiche complesse e tipicamente geriatriche (delirio, cadute, immobilità, incontinenza, disnutrizione, piaghe, polifarmacoterapia e ADR)
- Possibilità di miglioramento mediante trattamento intensivo

### **Day-Hospital Geriatrico (DHG)**

Sezione dell'ospedale per acuti che offre l'uso di tutte le funzioni proprie dell'ospedale per pazienti però che possono fruirne senza essere ricoverati. Deve quindi contenere:

- Ambulatorio per visita medica geriatrica
- Ambulatorio per attività diagnostiche strumentali specifiche
- Ambulatorio per psicomotricità e riabilitazione dei deficit cognitivi
- Settore di terapia occupazionale
- Aree di soggiorno e riposo
- Ambienti simili a quelli domestici per la valutazione delle ADL e IADL
- Servizi igienici attrezzati
- Assenza di barriere architettoniche

## **LA VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE GERIATRICA (VMG)**

È lo strumento principale della UVG, che permette di tener conto di tutte i parametri indispensabili per la gestione di un paziente geriatrico.

È una valutazione multidisciplinare con la quale vengono identificati i molteplici problemi dell'anziano e valutate le sue risorse, definendo le attività assistenziali e il programma di *caring* che gli è necessario.

La VMG si riferisce ed è adeguata soprattutto per i pazienti fragili con problematiche multiple di natura sia psicologica che sociale, nei confronti dei quali esiste la possibilità di un trattamento riabilitativo.

Essa ha dunque diversi obiettivi:

- Individuazione dell'anziano fragile
- Individuazione precoce delle disabilità
- Valutazione diagnostica complessiva ed elaborazione del piano di trattamento
- Identificazione della risposta assistenziale più idonea nell'ambito della rete dei servizi
- Monitoraggio dei risultati del trattamento

### Valutazione dello stato fisico

Prima fase della VMG, consiste in una rigorosa visita medica alla ricerca di malattie presenti, la loro gravità, importanza, comorbilità, risposta alla terapia.

È la fase centrale della VMG, e comprende la ricerca di alcune condizioni trattabili come lo **stato nutrizivo** e la **attività fisica**.

Oltre all'esame obiettivo e alla visita geriatrica, questa fase si compone anche di uno strumento che è il **mini nutrizional assessment**.

### **Mini nutrizional Assessment**

- Valutazione antropometrica
  - BMI
  - Circonferenza braccio
  - Circonferenza polpaccio
  - Perdita di peso negli ultimi tre mesi
- Valutazione globale
  - Residenza
  - Farmaci assunti
  - Malattie e stress psicologici recenti
  - Mobilità
  - Problemi neuropsicologici
  - Presenza di ulcere da decubito
- Valutazione dietetica
  - Numero di pasti
  - Consumo di vari prodotti (latte, verdura, legumi, uova)
  - Appetito recente
  - Liquidi assunti
- Autovalutazione

Il punteggio va da 17 a 30, al di sotto c'è un rischio di malnutrizione

#### Stato cognitivo e affettivo

E' l'aspetto fondamentale della valutazione geriatrica sia per l'importanza che lo stato cognitivo ha sul livello generale di salute che per l'elevata prevalenza di questi disturbi nell'anziano fragile.

Esistono due strumenti, uno per i soggetti alfabetizzati (Mini mental state examination) e uno per analfabeti (Mental Status Questionnaire di Pfeiffer).

#### **Mini mental state examination**

- Orientamento
  - Temporale
  - Spaziale
- Test di ripetizione di tre parole
- Test di calcolo
  - Contare all'indietro da 100 a multipli di 7 (io non ci riesco)
  - Scandire una parola (CARNE) al contrario (idem)
- Rievocazione (richiedere le tre parole apprese)
- Linguaggio
  - Nominare 2 comuni oggetti
  - Ripetizione di una frase articolata
  - Esecuzione di un comando verbale a tre stadi
  - Esecuzione di un comando scritto
  - Far scrivere una frase con un soggetto e un verbo, di senso compiuto
- Prassia costruttiva
  - Far copiare un disegno (2 pentagoni che si intersecano)

#### **Short portable mental status questionnaire**

Solo domande (il paziente è analfabeta)

- Data
- Nome del giorno
- Nome del luogo in cui si trova
- Numero di tel o indirizzo
- Età



- Data di nascita
- Chi è il Papa (o il Presidente della Repubblica nel caso il Papa sia temporaneamente vacante)
- Chi era il precedente Papa
- Congome da ragazza della madre (che è sempre nota...)
- Contare indietro da 20 a multipli di 3 (questo, forse, ci riesco anch'io).

Ognuno di questi test ha naturalmente un suo score e un range di normalità di punteggio.

Per la valutazione dello stato affettivo esistono molti test, il più frequentemente utilizzato è la **Geriatric Depression Scale** in forma abbreviata.

### **GDS**

Risposte su:

- Soddisfazione
- Cambiamento di abitudini di vita
- Felicità
- Noia e umore
- Paure, senso di abbandono
- Attività sociali
- Percezione delle proprie capacità e della propria utilità
- Senso e valore assegnato alla vita

### Stato funzionale

Nel paziente geriatrico è particolarmente importante la ripercussione dello stato di salute sul livello di efficienza e autonomia funzionale, primo fattore che condiziona la qualità della vita dell'anziano.

Infatti il rischio maggiore non è la cronicità, ma la disabilità (che aumenta esponenzialmente con l'età).

Gli strumenti per questo sono i test di valutazione delle **ADL** (activities of day living), distinte in basilari (B-ADL) e strumentali (I-ADL). Inoltre esiste l'indice di Barthel.

### **B-DAL**

Per ogni domanda sono previsti 3 livelli di autonomia decrescenti. Le attività valutate sono:

- Fare il bagno
- Vestirsi
- Toilette
- Spostarsi
- Continenza di feci e urine
- Alimentazione

### **Indice di Barthel**

Ogni item ha un punteggio di 0, 5, 10 o 15, a seconda del livello di dipendenza.

- Mangiare
- Vestirsi
- Toilette
- Fare il bago
- Controllo defecazione
- Controllo minzione
- Spostarsi dalla sedia al letto
- Montare e scendere dal WC
- Camminare in piano
- Salire e scendere le scale

### **IADL**

Come per ADL, ma con più possibilità di risposta (più gradi di dipendenza).

- Uso del telefono

- Fare la spesa
- Preparare i pasti
- Cura della casa
- Fare il bucato
- Spostamenti fuori casa
- Assunzione dei propri farmaci
- Uso del proprio denaro

### Stato socio-economico

Viene valutato empiricamente, e come ricordato è estremamente importante nell'anziano un adeguato livello di supporto sociale e di tranquillità economica.

### Condizioni ambientali

La valutazione dell'ambiente in cui vive il paziente (domicilio o residenza protetta) è parte integrante della VMG. La disabilità è fonte di handicap in relazione all'ambiente in cui si vive: se vivessimo in una casa con gli scalini alti 70 cm, tutti noi saremmo degli handicappati...

Le barriere architettoniche peggiorano gli effetti del livello di disabilità.

### L'efficacia della VMG

Numerosi studi hanno dimostrato che l'applicazione della VMG al paziente anziano porta vantaggi sia in termini di mortalità che (soprattutto) di qualità della vita.

Tuttavia emerge che gli interventi parziali, limitati alla sola valutazione e non seguiti da un adeguato caring del paziente, non servono a niente.

Uno studio importante è quello che ha confrontato pazienti anziani a rischio di delirium seguiti da medici di medicina interna e da un team multidisciplinare. L'incidenza del delirium nei pazienti affidati a questo team è stata significativamente inferiore.

Molti studi hanno confermato l'importanza e gli effetti benefici dell'assistenza continuativa all'anziano, in termini di:

- Riduzione dell'istituzionalizzazione
- Aumento della domiciliazione dei pazienti anziani
- Riduzione dei posti letto per acuti
- Miglioramento dello stato funzionale e cognitivo dei soggetti trattati
- Riduzione del numero di ricoveri e di ammissione in RSA
- Risparmio in termini di spesa sanitaria.

### Realtà attuale in Italia

E' molto lontana dal modello a rete, che di fatto non esiste in molte regioni. Manca il collegamento fra ospedale e territorio, le ADI sono erogate in misura minore del necessario, le SD esistono poche, le RSA sono per le più inadeguate.

La figura professionale alla quale fa riferimento il problema geriatrico è in genere il MMG, e nella maggior parte dei casi il carico assistenziale è delegato in massima parte alla famiglia o a forme di assistenza privata (spesso prive di necessaria competenza).

## **CAP 6 LA SINDROME DELLE 5 I**

In questo capitolo approfondiremo tutti gli aspetti relativi alla così detta sindrome delle 5 i, ossia un insieme di condizioni che sono particolarmente frequenti nell'anziano e ne caratterizzano l'epidemiologia e la presentazione clinica.

Queste sono:

- Immobilità (Immobility)
- Cadute (Instability)
- Incontinenza urinaria (Incontinence)
- Reazione avverse da farmaci (Iatrogenic)
- Deterioramento mentale (Intellectual)

### **SINDROME DA IMMOBILITÀ**

Detta anche sindrome ipocinetica, si difinisce una condizione acuta o più frequentemente progressiva di riduzione ed eliminazione del movimento. Porta inevitabilmente ad uno stato di disabilità ingravescente fino alla morte.

Correlati all'immobilità ci sono:

- Ipofonia muscolare
- Rigidità osteoarticolare
- Osteoporosi
- Rischio di cadute e fratture
- Rischio aterosclerotico

In pratica è la difficoltà a svolgere le attività della vita quotidiana che implicano lo spostamento in particolare: difficoltà a salire o scendere le scale, camminare autonomamente, passare da una posizione sdraiata a quella in piedi o seduta.

La sindrome prevale nel sesso femminile e naturalmente nelle età più avanzata. Fattori favorevoli sono:

- **fattori di rischio:** età, disabilità, uso di ausili per la deambulazione, comorbidità, malnutrizione, decondizionamento (perdita delle funzioni connesse al movimento), neoplasie
- **fattori permissivi:** stile di vita (sedentarietà), situazioni ambientali (barriere architettoniche), personalità, rete sociale, ospedalizzazione
- **malattie muscolo-scheletriche:** artrite, osteoporosi, polimialgia reumatica, borsiti e tendiniti
- **malattie cardiache:** scompenso cardiaco (dispnea, angina)
- **malattie neurologiche** (perdita di funzione motoria, dolore, debolezza muscolare, perdita di input sensoriali)
- **malattie polmonari** (dispnea, minore capacità aerobica)
- **altre patologie:** sindromi vertiginose, deficit visivi, ipotensione ortostatica, insufficienza arteriosa cronica (claudicatio)

Da non sottovalutare anche l'importanza dei fattori sociali e della personalità del soggetto.

### **Conseguenze cliniche della sindrome da immobilità**

Questa sindrome, inizialmente reversibile, finisce per avere conseguenze irreversibili su molti organi e apparati. Non è esclusiva nell'anziano, ma in lui si manifesta frequentemente e gravemente per via della debolezza persistente dell'organismo, per la difficoltà di recupero e la presenza di condizioni favorevoli.

La velocità con cui si passa da una ipomobilità di grado lieve (difficoltà a salire le scale) ad una immobilità dipende da fattori di ordini biologici (facilitanti) e socio-economici (aggravanti, soprattutto la solitudine, l'indigenza e la malnutrizione).

### **Apparato cardiocircolatorio**

Anche pochi minuti dopo l'allenamento diminuiscono la gittata e soprattutto la vasodilatazione periferica, il circolo si centralizza. Questo provoca un aumento del RV che può provocare **uno scompenso cardiaco congestizio** nell'anziano dopo uno sforzo fisico.

Gli effetti dell'immobilizzazione, invece, sono:

→ Riduzione di GC, controllo pressorio (diminuzione del RV per ↓ della pompa muscolare), capacità di adeguamento della funzione cardiache alle richieste. Si ha uno stato di scompenso potenziale con facile insorgenza di edema polmonare acuto.

→ Aumento del rischio di aggregazione piastrinica, lipogenesi, rischio di trombosi arteriosa, venosa ed embolia polmonare.

### **Apparato respiratorio**

- l'allettamento provoca la risalita del diaframma e aggrava la fisiologica ↓CV senile
- riduce la clearance mucociliare e il drenaggio delle secrezioni, inibisce il riflesso della tosse facilita le atelettasie diminuendo il rapporto V/Q

Compare facilmente dispnea, cianosi, secrezione bronchiale. Il rischio di IR aumenta e così il rischio di sviluppare infezioni.

### **Apparato muscoloscheletrico**

Ogni giorno di allettamento si perdono l'1-1,5% di forza muscolare, soprattutto agli arti inferiori dove si ha anche accorciamento muscolare.

Le alterazioni sono:

- ↓ ATP e glicogeno
- ↑ produzione di acido lattico (switch del metabolismo verso anaerobiosi, che provoca facile affaticabilità)
- ↓ sintesi e ↑ catabolismo proteico
- Diminuzione di forza contrattile, attività elettrica, velocità di accorciamento e mantenimento della contrazione.

I muscoli vanno incontro a ipotrofia, ipostenia e contratture, le articolazioni subiscono un processo di fibrosi e disidratazione di tutte le loro componenti che evolve nell'anchilosi.

Le ossa, come detto, risentono della ipostenia muscolare e vanno incontro a osteoporosi in quanto il loro metabolismo è influenzato dal carico.

L'allettamento provoca la ↓ del contenuto minerale dell'osso nella misura dell'1% a settimana nelle fasi iniziali, e successivamente molto di più (la perdita di calcio con le urine può essere di 1g al giorno).

### **Apparato gastroenterico**

I sintomi più comuni della sindrome da immobilità sono:

- **Anoressia:** provocata da minor richiesta energetica, rallentamento della peristalsi e stasi fecale, confusione mentale, depressione.
- **Stipsi:** molto frequente per gli stessi motivi, è accompagnata dalla formazione di fecalomi e quadri subocclusivi che possono risolversi bruscamente con episodi di pseudo incontinenza fecale.
- **Malnutrizione**

La malnutrizione è particolarmente importante, in quanto lo stato nutrizionale è un fattore modificabile attraverso una dieta equilibrata, ricca di vitamine e fibre.

La malnutrizione è l'alterazione delle componenti dell'organismo, sia per aumento che di riduzione dell'introito calorico: **obesità** e **denutrizione** ne sono i due aspetti.

Facilmente il **giovane anziano è obeso**, perché si verifica una riduzione del metabolismo basale, causata da una riduzione di massa magra e aumento della massa grassa (per riduzione dell'attività fisica e per l'invecchiamento): spesso in questi soggetti l'obesità coesiste con la sindrome plurimetabolica.

Nel **vecchio anziano invece si verifica spesso uno stato di denutrizione** che può essere primaria (ridotto introito di nutrienti) o secondaria (aumento della richiesta di nutrienti, alterazione dell'assorbimento e dei sistemi metabolici, aumento di perdita).

La malnutrizione porta ad alterazioni biochimiche:

- riduzione delle proteine con riduzione di massa magra
- aumento della lipolisi
- riduzione della gluconeogenesi

La conseguenza sono molte alterazioni funzionali cellulari e tissutali:

- sarcopenia ed osteopenia
- alterazione della funzione di barriera degli epitelii
- interessamento di sistema immunitario (aumento di infezioni) e endocrino (riduzione degli ormoni ipofisari, tiroidei etc.).

Si ha quindi aumento di malattie e peggioramento di condizione di malattia, e in ultima analisi aumento della velocità di invecchiamento.

Lo stato di denutrizione è più facile nel vecchio anziano anche perché si ha uno stato di **anoressia fisiologica** che comprende:

- l'edentulia con problemi di masticazione
- rifiuto di alcuni cibi come la carne
- ridotta salivazione
- ridotto assorbimento della mucosa GI (vi è riduzione della secrezione di enzimi digestivi, acilidria con riduzione di assorbimento di Fe vitamina B12)
- soprattutto nell'anziano che vive da solo l'alimentazione non è corretta con salto di alcuni pasti. La riduzione dell'appetito è inoltre più marcata in caso di depressione
- la riduzione dell'autonomia comporta l'incapacità di alimentarsi

Molto spesso è presente una patologia che incide sullo stato nutrizionale aumentando il fabbisogno di alimenti o riducendo l'appetito; alcuni farmaci poi incidono sull'appetito anche perché alterano il gusto del cibo. Ci sono malattie che comportano inoltre disturbi della deglutizione.

È importante valutare il rischio di malnutrizione perché lo stato di malnutrizione aumenta la gravità della malattia e le possibilità di guarigione.

Va fatto quindi un test di nutrizione di screening, che viene chiamato **mini nutrizional assessment** e che è stato descritto nel capitolo precedente

Oltre a questo strumento, esistono:

- Valutazione antropometrica
- Valutazione globale
- Valutazione dietetica
- BMI: < 19 indica uno stato di malnutrizione, 19-21 rischio di malnutrizione, > 25 obesità
- Misurazioni strumentali: ci sono indici perimetrici di massa muscolare piuttosto affidabili, mentre la plicometria non si fa nell'anziano perché la massa grassa si distribuisce negli organi e non nel sottocutaneo. Importante è il rapporto vita-fianchi.
- Valutazione clinica: va indagato se vi è stata una rapida perdita di peso. È importante valutare la presenza di ulcere di decubito perché determinano una dispersione di proteine.
- Indici biochimici: proteine (albumina che essendo un'acqua emivita da informazioni sugli ultimi mesi), elettroliti, linfociti (ridotti) colesterolo.

### **Apparato urinario**

Sia l'incontinenza che la ritenzione urinaria sono comuni nell'anziano allettato, soprattutto ovviamente se coesistono patologie del tratto genitourinario.

Le motivazioni sono:

- difficoltà nella minzione supina, alterata sensibilità vescicale e insufficiente svuotamento fecale
- mancanza di privacy
- ridotto controllo del SNC
- assistenza e servizi inadeguati

Le conseguenze della ritenzione sono per lo più di ordine infettivo, quelle della insufficienza sono l'aumento delle piaghe da decubito nelle regioni perisfinteriche.

Inoltre la stasi urinaria e l'accelerato metabolismo osseo provocano aumento della concentrazione di Ca nelle urine con aumento di calcolosi.

### **Funzioni nervose**

- aumento del decadimento cognitivo
- deprivazione neurosensoriale
- depressione
- delirium
- ostilità o indifferenza verso l'ambiente esterno

### **Apparato tegumentario**

Le lesioni da decubito sono la più comune e temuta complicazione della sindrome da immobilità. Colpiscono le aree che ricoprono prominenze ossee (sacro, spalla, grande trocantere, calcagno, padiglione auricolare), e originano naturalmente per la **compressione dei tessuti molli su una superficie rigida**, che induce ischemia e quindi necrosi.

Oltre alla compressione sono importante anche la **frizione** (che stira i vasi capillari aggravando l'ischemia), e l'**attrito** (che determina abrasioni superficiali della cute).

Condizioni favorevoli sono:

- scarsità o inadeguatezza dell'assistenza e della mobilizzazione passiva
- condizioni fisiche generali scadenti
- stato mentale compromesso
- mobilità assente o ridotta
- incontinenza sfinterica

Le complicazioni locali di queste ulcere trofiche con scarsa tendenza alla guarigione sono importanti, e vanno dalla sovrapposizione infettiva, alla osteomielite alla sepsi generalizzata. Inoltre richiedono un intervento terapeutico complesso e un protrarsi dell'ospedalizzazione.

In rapporto allo stadio evolutivo, le lesioni da decubito si classificano così:

- **Stadio I:** eritema persistente (non scompare alla digitopressione) con cute integra
- **Stadio II:** lesione cutanea superficiale limitata all'epidermide o al derma
- **Stadio III:** ulcerazione superficiale limitata al sottocute
- **Stadio IV:** ulcera profonda (fascia adiposa e muscolare)
- **Stadio V:** ulcera a tutto spessore (interessamento di osso e capsule articolari)

La **prevenzione** delle ulcere da decubito richiede una serie di misure di supporto e un sistema di valutazione del rischio che è di solito a scala di **Exton-Smith**.

→ **Misure di supporto:**

- Osservazione costante
- Pulizia della cute con acqua e detergenti non irritanti (non sostanze sgrassanti o acide)
- Asciugatura della cute per tamponamento e non per sfregamento
- Evitare di massaggiare le zone a rischio
- Evitare attriti e compressioni (ad esempio cuscino fra le ginocchia)

- Oli e creme idratanti
- Mobilizzazione regolare e continua (2-3 ore se allettato, 10-15 min se seduto)
- Utilizzo di sistemi di supporto, cuscini e materassi ad acqua, aria, gomma piuma...
- Monitoraggio di nutrizione e idratazione (dieta iperproteica, ipercalorica, supplementi vitaminici orali, correzione di edentulia)
- Ridurre il rischio infettivo: asportazione di escara e tessuti necrotici (trattamento locale chirurgico)

→ **Scala di Exton-Smith parte I (rischio di lesione)**

- Stato fisico
- Stato mentale
- Deambulazione
- Motilità
- Incontinenza

Si danno punteggi da 1 a 4 ad ogni item: sotto 12 rischio estremo, sotto 15 rischio elevato.

→ **Scala di Exton-Smith parte II (presenza della lesione)**

- Causa dell'immobilizzazione
- Meccanismo patogenetico della lesione (chimico, meccanico, feci, ruine, sudore, sfregamento, compressione)
- Sede della lesione
- Grado (I-V)
- Fattori che influenzano negativamente l'andamento della lesione

## **SINDROME DA INSTABILITÀ**

E' una condizione che vede nella incapacità di mantenere l'equilibrio durante la stazione eretta e la marcia l'elemento cardine.

I meccanismi implicati nel controllo posturale sono:

- Vie afferenti visive, uditive e propriocettive
- SNC (integrazione ed elaborazione delle risposte motorie)
- Vie effettrici al sistema muscolo-scheletrico
- Sistema effettore muscoloscheletrico

Come già ampiamente ricordato, tutti questi sistemi riducono la loro efficacia nell'anzianità.

L'equilibrio è mantenuto se il centro di massa corporea si trova nella base di appoggio (area compresa fra i due piedi); nella marcia, ad ogni passo il centro di massa si sposta dalla base di appoggio temporaneamente e quindi si parla di **una serie di cadute controllate**.

### Patogenesi

I motivi per cui l'anziano cade così frequentemente sono riconducibili a tre ordini di motivi:

→ **Fattore invecchiamento**

- Incremento delle oscillazioni posturali (specie anteroposteriori)
- Declino delle afferenze sensitive visive e uditive e delle sensibilità propriocettive, vibratoria, cinestesica
- Perdita di funzione vestibolare
- Sofferenza delle vie nervose con velocità di conduzione afferente ed efferente
- Ipostenia e atrofia muscolare, in particolare di quelli antigravitari (quadricipite, estensori dell'anca)
- Osteoporosi e cifosi vertebrale: il centro di gravità viene a spostarsi in avanti rispetto alla base di appoggio

→ **Fattore malattia**

- Neurologiche: morbo di Parkinson, demenza, comizialità, ictus e TIA, sindromi atossiche, delirium

- Cardiovascolari: ipotensione ortostatica (nel paziente che attivo si cerca di correggere la pressione in ortostatismo mentre in quello che è immobilizzato si deve mantenere adeguata quella in clinostatismo), aritmie, infarto del miocardio, sincope
- Urinarie: incontinenza
- Psichiatriche: depressione, quadri psicotici acuti
- Iatrogene: diuretici ed antiipertensivi, ipnotici e sedativi, farmaci psicotropi
- Muscolo scheletriche: osteopatie degenerative, deformità spinali, astenia dei muscoli ad azione antigravitazionale, immobilizzazione (intervengono soprattutto nella "rottura della caduta", cioè provocano insufficienza dei meccanismi che permettono di ritrovare l'equilibrio).
- Vertigini: responsabili del 5-20% dei casi la caduta, dipendono da farmaci ototossici (furosemide, chinidina, aminoglicosidi)
- Altre malattie: anemia, ipoglicemia, disturbi elettrolitici, deformità scheletriche, eccetera.

#### **Cause di caduta nel demente:**

- Sottostima del pericolo ambientale
- Atassia frontale
- Agitazione
- Depressione
- Confusione
- Disorientamento
- Farmaci usati per i disturbi comportamentali che riducono lo stato di vigilanza

Le cadute sono più frequenti nei pazienti depressi in rapporto ad una cattiva percezione dell'ambiente ed ai farmaci utilizzati per la terapia della depressione.

Gli antidepressivi triciclici hanno un rischio di caduta sovrapponibile agli atipici (dovuto principalmente a sedazione ipotensione ortostatica); un rischio minore invece si ha con il trazodone.

Le benzodiazepine sono legate ad un rischio di caduta che è direttamente proporzionale alla loro emivita per quanto riguarda le cadute diurne, mentre per le cadute notturne il rischio è maggiore per le benzodiazepine con breve emivita, per via del fatto che i soggetti hanno un risveglio precoce, sono confusi e tendono a cadere.

#### **→ Fattore ambiente**

- Scale: mancanza di ringhiera, illuminazione inadeguata, scalini alti
- Camera da letto: letto troppo alto o basso, letto lontano dal bagno, illuminazione inadeguata, tappetini volanti, ruote del letto fissate, mancanza di sbarre
- Bagno: pavimento bagnato, vasca o doccia scivolosa, mancanza di poggiamani, WC troppo bassi
- Superfici piane: pavimenti scivolosi, riverbero da superfici incerate, tappeti
- Illuminazione: riverbero eccessivo, illuminazione inadeguata, passaggio da una ambiente poco luminoso ad uno maggiormente luminoso e viceversa
- Sedia a rotelle
- Spostamento da varie posizioni (letto, poltrona, sedia a rotelle)

Anche gli stessi mezzi di contenimento possono aggravare le conseguenze di una caduta: ad esempio le sbarre alte del letto, se scavalcate, provocano una caduta da una altezza maggiore.

#### **Clinica**

La caduta rappresenta la conseguenza clinica di maggior gravità dell'instabilità posturale ed è una delle prime cause di disabilità e istituzionalizzazione dell'anziano.

Circa 1/3 degli anziani a domicilio e il 50% degli istituzionalizzati ne sono interessati ogni anno (meno le donne fino a 75 anni, poi la situazione si capovolge).

Sono la sesta causa di morte oltre i 75 anni, e la mortalità per caduta tende a raddoppiare ogni decade.

#### **Il circolo vizioso della caduta**



Caduta, dolore, paura di cadere, immobilità, perdita di funzione, caduta.

Il circolo vizioso è mantenuto dalla **paura di cadere**; quando ciò si innesca il paziente tende a non uscire di casa, con una limitazione delle sue capacità funzionali maggiore di quanto provocato dalla sua patologia.

Le stime delle cadute sono ridotte rispetto alla realtà (conservative) perché alcune cadute non vengono rilevate dal medico, non vengono riportate dall'anziano perché banali o attribuite alla vecchiaia (non ne è cosciente), perché spiacevoli da ricordare, o per paura dell'istituzionalizzazione.

Le complicanze della caduta sono la sesta causa di morte nell'anziano.

La gravità di un danno dopo la caduta è influenzata da una serie di fattori:

- residenza
- stato cognitivo ed umorale
- mobilità
- training fisico e forza muscolare
- stato nutrizionale e massa grassa
- sito di impatto della caduta

### Complicanze delle cadute

- **Immedie:**

- Decesso
- Traumi cerebrali
- Fratture
- Lesioni organi interni
- Soffusioni ecchimotiche, ferite lacero-contuse

- **Tardive:**

- Depressione reattiva da sfiducia e perdita di autostima
- Sindrome da immobilità con isolamento sociale e declino psicofisico (quando si instaura il circolo vizioso della caduta).

#### → **Frattura di femore**

Fra le complicazioni immediate la più importante e frequente è la **frattura di femore**, che nel 95% dei casi consegue ad una caduta dalla posizione eretta (5% spontanea).

L'incidenza aumenta bruscamente oltre i 75 anni (più tardi per i maschi); comunque il 96% delle fratture di femore avviene oltre i 50 anni.

La patogenesi della frattura di femore è legata a:

- **Osteoporosi:** sono a rischio di frattura i soggetti con:
  - Densità ossea molto bassa
  - Prefratura da trauma lieve
  - Sindrome da fragilità
  - Denutrizione e magrezza
- **Incidenza di cadute:** poiché nell'anziano ( a differenza del giovane) la caduta avviene frequentemente sul fianco o all'indietro, l'aria scheletrica di impatto è quella peritrocanterica e la maggior parte delle fratture sono **del collo femorale**. L'inefficacia dei riflessi protettivi per limitare l'impatto (il giovane tende a mettere le mani avanti) e la minor capacità assorbitiva del trauma da parte dei tessuti molli aggravano il danno.

Dal punto di vista delle conseguenze, l'evento è potenzialmente catastrofico, con una mortalità alta nei primi 6 mesi (dal 13 al 44%), influenzata da diversi fattori:

- Età: 5% prima dei 65 anni, 20% negli ultraottantenni
- Sesso: doppia negli uomini, in rapporto alla maggior comorbidità
- Comorbidità: direttamente proporzionale al numero di malattie presenti
- Deterioramento cognitivo e sviluppo di un quadro confusionale durante il ricovero

- Sito della frattura: le extracapsulari sono associate a soggetti più anziani, maggior comorbilità ed elevata mortalità.

**Conseguenze sociali:** è una causa di istituzionalizzazione dell'anziano (una delle principali) e frequente anche negli istituzionalizzati, nei quali riduce l'autonomia funzionale. Infatti il recupero sia della mobilità che delle ADL è parziale e spesso incompleto.

Predittivi di uno scarso recupero funzionale sono:

- Età avanzata
- Persistente disabilità
- Deterioramento mentale (diminuisce la possibilità di partecipare ai programmi di riabilitazione)
- Depressione
- Fratture peritrocanteriche
- Complicanze post-intervento

### → **Frattura vertebrale**

Altra conseguenza frequente, specie dopo i 50 anni, la frattura vertebrale nel 50% dei casi è asintomatica per cui l'incidenza è difficile da stimare e si ragiona in genere in termini di prevalenza.

Conseguenze delle fratture vertebrali:

- Lombalgia e sindrome da frizione iliaco-costale
- perdita di altezza (1.5-2 cm per ogni frattura vertebrale che si sommano alla perdita di altezza che si ha fisiologicamente dopo i 50 anni per lo schiacciamento dei dischi) e cifosi (la vertebra assume un aspetto a cuneo), immobilizzazione del rachide
- limitazione funzionale: limitazione dell'allungarsi per raggiungere un oggetto, (l'ipercifosi comprime la gabbia toracica con riduzione della compliance polmonare e quindi dei volumi polmonari)
- riduzione del benessere e della qualità di vita
- funzione sociale ridotta con depressione
- uso del sistema sanitario: aumento delle visite e dell'ospedalizzazione
- sindrome da frizione iliaco costale: le ultime coste entrano in contatto con l'ala iliaca con aumento della pressione addominale che determina incontinenza urinaria, dolore dorsale iliaco-costale (a fascia dal fianco in avanti), insufficienza respiratoria, difficoltà nella digestione.

### Diagnosi

La valutazione dell'anziano con cadute richiede una circostanziata anamnesi, (**prima parte della scheda di valutazione delle cadute nell'anziano**):

- Attività del paziente al momento della caduta
- Dove quando e come la caduta ha avuto luogo
- Eventuali mezzi di supporto e di locomozione (bastoni, deambulatori, carrozzella)
- Chi era presente al momento della caduta
- Chi vive con il paziente
- Precedenti cadute e loro meccanismi
- Sintomi associati
- Terapie

L'esame obiettivo (**seconda parte della scheda di valutazione delle cadute nell'anziano**) comprende:

- muscoloscheletrico e locomotore
- cardiovascolare (pressione in clino e ortostatismo, frequenza cardiaca)
- equilibrio e deambulazione

Esiste poi la **scala di Tinetti** per la valutazione dell'equilibrio e l'andatura dell'anziano.

### **Equilibrio**

→ movimenti su una sedia:

- sedersi
- mantenere l'equilibrio da seduto
- alzarsi
- equilibrio nei primi 5 secondi dopo essersi alzato

→ in piedi

- equilibrio laterale
- pull test (il paziente viene lievemente tirato indietro dalla vita)
- stazione eretta senza supporto su un arto (prima Dx e poi Sx)
- semitandem (un piede per metà davanti all'altro)
- tandem (un piede davanti all'altro)
- chinarsi per raccogliere una penna
- stare sulle punte dei piedi
- stare eretto sui tacchi

→ sul divano o sul letto

- mettersi da eretto a seduto
- da seduto a sdraiato
- da sdraiato a seduto
- da seduto in piedi

### **Andatura**

→ pavimento regolare

- punteggio assegnato al tipo di piastrelle
- inizio del cammino (tempo di reazione al "via")
- linearità del percorso
- inciampi o perdita di equilibrio
- capacità di girarsi durante il cammino
- cammino con ostacoli (scarpe messe ad un metro l'una dall'altra)

→ superficie irregolare (si ripetono gli stessi item del pavimento regolare)

### Prevenzione delle cadute

Molti studi hanno dimostrato che le cadute dell'anziano sono prevenibili se si correggono i fattori di rischio alla base delle cadute, come l'ipotensione ortostatica, i sedativi, la politerapia, la ridotta forza muscolare, la ridotta mobilità.

Inoltre si deve tener conto che più fattori di rischio associati sono altamente predittivi di fratture ricorrenti.

Questi interventi possono essere:

- insonnia: evitare terapia notturna, tecniche di rilassamento, eliminazione di fattori disturbanti
- deterioramento cognitivo: training di orientamento e stimolazione cognitiva
- immobilizzazione: mobilitazione più precoce possibile, programmi di deambulazione ed esercizi fisici
- deficit visivo: correzione con occhiali, utilizzare oggetti e materiali per ipovedenti (caratteri di grandi dimensioni se devono leggere)
- deficit uditivo: correzione con protesi ed uso di adeguate tecniche di comunicazione
- disidratazione: adeguata idratazione
- rimozione di pericoli ambientali:
  - scelta dei pavimenti
  - buona illuminazione
  - maniglie, tappetini di gomma, sedili da doccia e vasca nel bagno

- scelta dei letti (alti 45 cm) e delle sedie (che devono permettere un buon appoggio al terreno)
- scelta dei mobili che devono permettere un facile accesso agli oggetti
- minimizzare l'ipotensione posturale ed insegnare al paziente ad attutirne gli effetti
- diminuire il numero di prescrizioni, specie dei sedativi
- correggere i problemi podiatrici
- evitare nicturia e correggere l'incontinenza (diminuisce la necessità del paziente di alzarsi di notte)
- ottimizzare la nutrizione

## **INCONTINENZA URINARIA**

Perdita involontaria dell'urina in quantità o frequenza tali da costituire un problema sociale o di salute.

Prevalenza legata ad età e sesso femminile.

Questa frequentissima patologia da due ordini di problemi:

- isolamento e svantaggio sociale
- eruzioni acute perineali, lesioni da decubito, infezioni delle vie urinarie

Il problema è in genere minimizzato dagli anziani e dai loro familiari, ma è rilevante: **non è una normale conseguenza dell'invecchiamento**, ma una patologia a qualunque età si presenti.

E' più frequente nel sesso femminile dove compare precocemente (postmenopausa); è sempre trattabile, a volte completamente guaribile.

### Fisiologia della minzione

La vescica accumula 200-300 ml di urina prima che compare lo stimolo alla minzione.

L'uretra ha due sfinteri, uno interno e uno esterno. Il primo mantiene la continenza urinaria, l'altro serve **solo** per interrompere la minzione quando questa è in corso.

Il controllo è affidato a quattro circuiti:

- 1: controllo volontario della minzione. Connette la corteccia frontale e l'ipotalamo con il nucleo troncocefalico del detrusore vescicale
- 2: riceve afferenze sensitive della vescica e le scarica al nucleo motor spinale del detrusore. Coordina l'attività del detrusore e dello sfintere uretrale esterno
- 3: dal nucleo spinale del detrusore alla vescica allo sfintere interno (rilasciamento quando il detrusore è attivo, contrazione quando il detrusore è inattivo)
- 4: dalla corteccia al nucleo motorio del piano pelvico e dello sfintere esterno, da qui ai muscoli pelvici e sfintere esterno. Sinergico con il primo nel controllo volontario della minzione.

Il 3 e 4 sono attivi nell'inibizione del detrusore e nella stimolazione degli sfinteri quando la vescica si riempie.

Quando la vescica è piena, il 3 circuito con la sua branca afferente inibisce il simpatico sacrale, mentre il secondo stimola il parasimpatico sacrale.

Viene quindi attivato il detrusore e rilasciati gli sfinteri. Il rilasciamento dell'esterno è volontario e richiede l'attivazione del primo circuito

### Patogenesi dell'incontinenza

La continenza urinaria prevede:

- sufficiente autonomia nella deambulazione e idonea abilità manuale
- integrità delle funzioni cognitive
- adeguata motivazione sociale
- normale funzionalità delle vie nervose descritte, dei muscoli e dell'apparato urinario
- assenza di barriere architettoniche

nelle donne si inseriscono anche delle problematiche di ordine ginecologico e ostetrico, come ad esempio l'integrità dei nervi e dei muscoli pelvici (postpartum), il colpocele e l'uretroccele.

Nell'invecchiamento ci sono diversi effetti che portano ad incontinenza:

- ↓ capacità vescicale
- instabilità vescicale: aumenta la contrattilità e le contrazioni a riposo

- ↑ volume residuo postminzionale
- lassità pelvica (specie donne) e diminuito controllo muscolare
- ipertrofia prostatica (uomini)
- nicturia (motivi non ben chiari)

La classificazione dell'incontinenza viene fatta sulla base della fisiopatologia come **incontinenza transitoria** e **incontinenza persistente**.

→ La prima è acuta, improvvisa, scompare con la rimozione della causa, ed è provocata da una serie di condizioni estemporanee:

- **malattie:** infezioni urinarie, fecalomi, delirium, ICC, insufficienza venosa periferica, diabete scompensato, immobilità temporanea
- **farmaci:** diuretici, psicofarmaci, anticolinergici, simpaticomimetici, calcioantagonisti, alcool
- **fattori ambientali:** barriere architettoniche, contenzione fisica

→ La forma persistente, invece, dipende da una serie di meccanismi locali che possono essere isolati o associati insieme:

- **Stress incontinenza:** perdita di urine, in genere modesta, in corrispondenza di aumento della pressione addominale. È importante in questa forma l'altezza dello sfintere interno uretrale (e quindi un eventuale prollasso) perché l'aumento della pressione addominale si ripercuote ugualmente sia nella vescica che nello sfintere, ma solo se questo si trova ancora all'interno della pelvi. È legata in genere a lassità legamentose o a danno degli sfinteri
- **Urge incontinenza:** forma più diffusa, caratterizzata dall'improvvisa e intensa sensazione di urgenza che il paziente non controlla, a causa della ipereattività del detrusore vescicale. Spesso la causa di questa ipereattività è la presenza di coaguli, infiammazioni, neoplasie, oppure patologie del SNC (e in questo caso spesso all'urgenza minzionale si associa uno stimolo contrattile debole). A differenza della forma da stress, la perdita non dipende dalla posizione
- **Incontinenza da rigurgito:** alterato svuotamento della vescica, accumulo di urina che viene emessa goccia a goccia quando supera la resistenza dello sfintere. In genere è una forma neurologica o meccanica (ipertrofia prostatica o neoplasie). Si accompagna spesso a irritazione del muscolo detrusore con comparsa di urge incontinenza
- **Incontinenza funzionale:** normale funzione vescicale e uretrale, ma capacità cognitive o sociali alterate. In genere è una forma molto rara.

### Diagnosi

Difficile che venga riferita (pudore, paura di istituzionalizzazione, concetto che sia "normale" nell'età avanzata).

In genere l'anziano incontinente viene valutato in maniera non specialistica e non invasiva, con una batteria di esami semplici oltre alla semeiologia:

- Eco vescicale
- Cateterizzazione temporanea
- Esame urine

Esistono poi degli strumenti specifici:

- Diario giornaliero dove riportare la frequenza e le caratteristiche dell'incontinenza
- Valutazione della contenzione urinaria a vescica piena, durante colpi di tosse
- Controllo del residuo postminzionale

### Terapia

#### **Misure igieniche**

- Riduzione dell'assunzione di liquidi serali
- Interventi ambientali e architettonici
- Posizionamento adeguato di pappagallo o padella per soggetti allettati
- Adeguata assistenza

Il pannolone o altri dispositivi di raccolta locali, comunemente impiegati, possono avere degli importanti effetti, soprattutto per via del rischio infettivo e del decubito.

Il catetere vescicale, peggio ancora, si associa amolte complicazioni, fra cui infezioni, calcolosi, ulcerazioni e stenosi ureterali, depressione e riduzione dell'autonomia funzionale.

Questi metodi quindi devono essere usati per poco tempo e solo quando non sia altrimenti possibile procedere.

### Misure comportamentali

Esercizi di rinforzo della muscolatura pelvica (contrarre 10 volte la muscolatura pelvica per 10 secondi, 3-5 volte al giorno). Questi interventi sono detti "paziente dipendenti" per indicare il fatto che il paziente può farli da solo.

### Misure farmacologiche

Sono volte a prevenire e trattare gli episodi di incontinenza quando sono transitori o non altrimenti controllabili. Questi interventi (detti "caregiver dipendenti") tengono conto anche del tipo di paziente e delle sue reazioni ai farmaci oltre che del tipo di incontinenza:

- Stress incontinenza: alfa antagonisti (aumento della contrazione della muscolatura liscia) ed estroprogestinici sostitutivi (aumento della resistenza dei tessuti periuretrali)
- Urge incontinenza: anticolinergici e antispastici (aumento capacità vescicale e diminuzione delle contrazioni), alfa bloccanti e inibitori della 5alfareduttasi (se associata ipertrofia prostatica, rilasciano la muscolatura uretrale)
- Incontinenza con disturbo della fase di svuotamento: colinomimetici (aumento contrazione muscolare)

Sono importanti anche i trattamenti antibiotici di infezioni urinarie sintomatiche, e in certi casi anche della batteriuria asintomatica.

### Terapia chirurgica

Come presidio per quelle condizioni in presenza di alterazioni anatomiche non risolvibili con la terapia medica.

TIPO DI INCONTINENZA	TERAPIA IGIENICA	TERAPIA MEDICA	TERAPIA CHIRURGICA
Stress	Rinforzo pelvico Assorbenti	Ormonale sostitutiva Alfa agonisti Estroprogestinici	Sospensione vescicale Impianto di sfintere artificiale
Urge	Progressiva dilazione delle minzioni	Anticolinergici, antispastici , miorilassanti	prostatectomia
Disturbo di svuotamento	Cateterismo	Colinomimetici	Prostatectomia Dilatazione di stenosi
Funzionale	Interventi ambientali e psicosociali		

## INTELLECTUAL IMPAIRMENT (DETERIORAMENTO MENTALE)

Condizione clinica caratterizzata da riduzione apprezzabile delle abilità cognitive già acquisite. E' massima nelle età avanzate (40% degli ultraottantenni) ed è una delle prime cause di disabilità dell'anziano. E' molto difficile da definire per via di:

- Fisiologicità di un certo declino cognitivo nell'invecchiamento
- Diversità da soggetto a soggetto
- Forme (già descritte a pg 28) di declino cognitivo al confine fra patologia e fisiologia
- Multifattorialità del declino cognitivo
- Moltiplici entità cliniche si manifestano con deterioramento mentale e possono coesistere

Comunque, le alterazioni mentali dell'anziano possono essere distinte in:

- **Deficit cognitivi correlati all'età:** non francamente patologici, vedi pg. 28
- **Depressione:** nell'anziano la depressione può manifestarsi con particolare intensità e mimare una demenza franca. Si parla infatti di pseudodemenza depressiva.

- **Delirium:** stato confusionale acuto ad esordio improvviso e andamento fluttuante, estremamente frequente in geriatria a causa della particolare labilità omeostatica del cervello. Secondo la teoria del weakest link, infatti, dinanzi ad una qualsiasi patologia sistemica è l'organo più debole a dare sintomi.
- **Demenza:** compromissione precoce e permanente della memoria e di almeno un'altra funzione corticale superiore, di entità tale da compromettere le attività sociali e lavorative del paziente. Nell'anziano però la disabilità persistente può rendere difficile valutare le attività corticali.

### Depressione

Criteri differenziali fra la pseudodemenza depressiva e la demenza sono:

- **Esordio:** improvviso nella depressione, graduale nella demenza
- **Anamnesi:** la depressione è preceduta da episodi di stati depressivi o mania
- **Consapevolezza:** il paziente con depressione ne è consapevole, il demente no
- **Umore:** forte autocritica e senso di fallimento sono tipici della depressione, superficialità e incuranza della demenza
- **Test cognitivi:** mostrano disinteresse (risposte "non so") i depressi, non rispondono i dementi

### Delirium

Diagnosi differenziale

- Demenza
- Disturbo psicotico schizofreniforme
- Disturbo del tono dell'umore con note psicotiche (anamnesi farmacologica)
- Epilessia parziale
- Simulazione

Demenza e delirium sono 2 entità separate che però possono coesistere, per i quali esiste una difficoltà di diagnosi differenziale. In genere rispetto alla demenza il delirium ha:

- Esordio improvviso
- Andamento e risoluzione acuta
- Reversibilità spesso completa
- Disorientamento precoce e non solo nelle fasi avanzate della malattia
- Decorso estremamente fluttuante
- Alterazione dello stato di coscienza
- Attenzione marcatamente ridotta
- Notevoli alterazioni psicomotorie anche in fasi precoci

Il problema della diagnosi differenziale è complicato dal fatto che la demenza è un fattore di rischio per delirium, e che dopo un episodio di delirium si verificano alterazioni cognitive persistenti che possono favorire l'instaurarsi o una progressione della demenza

### **Eziologia**

→ **Cause comuni:**

- Farmaci (psicotropi)
- Ritenzione urinaria o fecale
- Malattie cardiovascolari
- Embolia polmonare
- Malattie endocrine o metaboliche

→ **Cause frequenti**

- Depressione
- Alcool
- Anestetici
- Interventi chirurgici

- Ictus ed ematomi cerebrali

→ **Cause rare**

- Anemia
- Malnutrizione
- Traumi

→ **Ambiente ospedaliero**

Il 10-40% dei pazienti anziani che arrivano in ospedale presentano uno stato confusionale acuto. Fattori legati all'ospedalizzazione sono:

- Iatrogeno
- Difficoltà nella diagnosi
- Atteggimento nei confronti dell'anziano (diverso da quello nei confronti dell'adulto)
- Focalizzazione dell'attenzione sulla tecnologia
- Brevità della degenza
- Immobilizzazione con perdita di massa ossea e forza muscolare, aumento del rischio di ipertensione ortostatica, aumento del rischio di TVP e EP, atelettasia polmonare, alterazione Q/V ipossiemia relativa, polmonite, riduzione dell'efficienza respiratoria, ulcere da decubito, stipsi, riduzione dell'appetito, malnutrizione, ritenzione urinaria, incontinenza, alterazioni cognitive, depressione (sindrome da immobilizzazione)
- Ambiente non idoneo: letto troppo alto, assenza di punti di riferimento, difficoltà di accesso ai servizi igienici, scarsa illuminazione, elevata rumorosità
- Procedure diagnostiche e terapeutiche: diete, polifarmacoterapia, sedazione farmacologica, contenzione con mezzi fisici, fleboclisi, cateteri
- Deficit uditivi e visivi

## **Terapia**

→ Terapia di supporto: ambiente tranquillo, sempre illuminato, familiare o assistente sempre presente, mantenimento di uno stato di nutrizione e di idratazione adeguati, BDZ a breve emivita (lorazepam, triazolam), evitare se possibile mezzi di contenzione.

I neurolettici (aloperidolo) possono migliorare la condizione nell'immediato ma comporta un peggioramento successivamente perciò vanno evitati il più possibile.

L'aloperidolo è quello meno tossico perché ha un debole effetto anticolinergico, ma va utilizzato per non più di alcuni giorni per non scatenare un Parkinsonismo iatrogeno.

È importante cercare non disorientare il paziente, dandogli dei punti di riferimento:

- cercare di organizzare in modo chiaro la vita del soggetto
- fornire la stanza di orologio, calendario
- far portare in ospedale oggetti familiari
- cercare di assegnare ad ogni infermiere gli stessi pazienti
- utilizzare televisione o radio a basso volume
- coinvolgere parenti nella cura
- cercare di semplificare l'ambiente evitando oggetti che ingombrano
- evitare di parlare in presenza del paziente delle sue patologie ed utilizzando termini medici
- cercare di correggere i deficit sensoriali (occhiali, apparecchio acustico che a volte sono stati lasciati a casa)
- stabilire un colloquio con il soggetto
- cercare di mantenere il sonno il più possibile
- cercare di mobilizzare il paziente o fare fisioterapia.



## Demenza

La demenza in Italia interessa il 6,4% dei soggetti di età avanzata. La sua prevalenza raddoppia ogni 5 anni, e si può parlare di una vera e propria epidemia di demenza.

Le forme di demenza vengono attualmente così classificate:

- **Primarie:**
  - Corticali: (senza segni motori prevalenti)
    - Alzheimer
    - Fronto-temporale
  - Sottocorticali: (segni motori prevalenti)
    - Corpi di Levy
    - Parkinson demenza
    - Paralisi sopranucleare progressiva
    - Degenerazione corticobasale
    - Corea di Huntington
- **Secondarie**
  - Vascolare
  - Idrocefalo normoteso
  - Disturbi endocrinometabolici (ipo e ipertiroidismo)
  - Malattie infettive e infiammatorie del SNC
  - Sostanze tossiche (alcol e metalli pesanti)
  - Stati carenziali (vit B12, folati, tiamina)
  - Processi espansivi endocranici (tumori, ematomi, ascessi)
  - Varie cause sistemiche

## **Demenza di Alzheimer**

Diffusa atrofia cerebrale più marcata nei lobi temporali anteriori, con allargamento delle cavità liquorali. Dal punto di vista microscopico si osservano una serie di reperti caratteristici fra cui i principali sono gli **aggregati di neurofilamenti di proteina TAU**, un precursore della tubulina, e dai depositi di beta amiloide che si accumulano come precursori (**AAP, amiloid precursor protein**)

**L'eziologia** è molto controversa e sono stati chiamati in causa fattori ambientali, agenti infettivi, fattori autoimmuni e predisposizioni genetiche. In effetti sembra importante la presenza di una **allele 4 della apolipoproteina E** per aumentare il rischio di AD. Questa proteina è implicata nelle riparazioni neuronali. Esiste infine una forma francamente familiare (20% dei casi) in cui il difetto sembra essere poligenico, in particolare riguarda:

- Protina precursore dell'amiloide (APP) sul CR21
- Presenilina I sul CR14
- Presenilina II sul CR1

Per la **clinica** viene di solito distinta in tre fasi ma c'è grande variabilità.

→ All'inizio si osserva calo degli interessi, indifferenza e turbe della memoria di lieve entità. Il paziente è consapevole e può andare in contro a depressione (diagnosi differenziale difficile).

→ Successivamente il **calo della memoria è più evidente**, e si aggiunge un deficit dell'attenzione, della capacità critica e di giudizio. Il paziente si isola con scadimento del rendimento lavorativo e della vita familiare, diventa apatico. Incuria personale e disordini del linguaggio, agrafia, acalculia e difficoltà a orientarsi compaiono alla fine di questa fase.

→ Nella terza fase si hanno gravi turbe della memoria anche lontana, incuria totale, non riconosce i familiari. Non si ha più il controllo delle proprie necessità fisiologiche; può apparire completamente apatico oppure avere un affaccendamento inoperoso senza apparente funzionalità.

Se non intervengono cause di morte, il paziente passa in una fase di crisi miocloniche, convulsioni, poi rigidità progressiva fino al quadro finale della tetraparesi in flessione. Il decesso comunque avviene per cause di comorbidità.

Oggi si fa una **diagnosi** di esclusione di altre cause di demenza e una valutazione complementare (vedi dopo, esami complementari). I criteri diagnostici sono:

LIVELLO DI CERTEZZA	ITEMS
Possibile	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sindrome demenziale senza disturbi di coscienza in assenza di altre cause psichiche o sistemiche</li></ul>
Probabile	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sindrome demenziale comprovata all'evidenza clinica (MMS o Blessed)</li><li>• Deficit di due o più funzioni cognitive</li><li>• Assenza di disturbi dello stato di coscienza</li><li>• Esclusione di una serie di cause endocrine, metaboliche, infettiva o altre di demenza</li></ul>
Certa e definitiva	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riscontro di lesioni istopatologiche patognomiche all'autopsia</li></ul>

La malattia in fase iniziale deve essere distinta da altre due condizioni molto frequenti nell'anziano che sono:

- Amnesia senile benigna (fisiologica)
- Depressione

Non c'è nessuna **terapia** risolutiva: si usano **ipnoinducanti** per contrastare le alterazioni del ritmo sonno veglia e sedativi derivati dell'aloperidolo per contrastare alterazioni del comportamento.

Utile **terapia anticomiziale** per prevenire le crisi convulsive generalizzate (fasi tardive).

Esiste tuttavia una ipotesi che vede nella ridotta attività del sistema colinergico la causa dell'AD, e quindi si è sperimentata una terapia con tre tipi di farmaci:

- Precursori dell'ACE (colina e fosfatidilcolina)
- Agonisti diretti dell'acetilcolina
- Inibitori della colinesterasi. E' la terapia più usata, soprattutto con **tacrina** e oggi con farmaci ancora più selettivi, soprattutto il **donepezil** e la **rivastigmina**. L'ultimo ritrovato è il **metrifonato** ma è ancora in fase di studio.

### **Demenza fronto-temporale**

1% dei casi di demenza (rara), ad esordio presenile. La diagnosi differenziale con la AD è impossibile sulla base clinica.

Rispetto alla ADsi ha una maggior frequenza di disturbi del comportamento e della capacità critica, con conservazione della capacità di giudizio, ma questo è aspecifico.

Sono presenti sintomi come bulimia, ipersessualità, iperoralità, agnosia visiva che sono presenti anche nell'A ma meno frequentemente.

Dal punto di vista neuropatologico si osserva una atrofia corticale marcata, spesso asimmetrica, dei lobi frontali e temporali. Inoltre si trovano i **corpi di Pick**, una serie di inclusioni argentofile all'interno dei neuroni. Sono fatti da filamenti ad elica identici a quelli della degenerazione neurofibrillare.

Per questo motivo la forma più comune della malattia è detta demenza frontotemporale di Pick, ma esistono anche forme più rare come:

- **Degenerazione frontale primaria:** più tipica dell'età presenile
- **Afasia progressiva primaria:** esordisce con sintomi del linguaggio e la degenerazione è maggiore dalla parte del lobo dominante

### **Demenza a corpi di Lewy**

Forma più frequente dopo la AD. I corpi di Lewy sono inclusioni intraneuronali ritenuti caratteristici del Parkinson; contengono determinanti antigenici dei neurofilamenti e ubiquitina. A differenza del Parkinson, in questa malattia le localizzazioni delle suddette lesioni sono:

- Diffusi a tutto l'encefalo in assenza di altre alterazioni nella forma pura
- Corticali associati alla malattia di Alzheimer

La malattia pura è infatti simile alla MA, con una maggiore incidenza di disturbi psicotici, deliri e allucinazioni. Si ha anche una sindrome motoria simile al Parkinson ma senza tremori, che non risponde alla L-dopa.

Nell'80% dei casi di Parkinson, infine, sono presenti dei corpi di Lewy diffusi.

La demenza di Lewy vera e propria ha esordio subdolo, evoluzione rapida ma andamento fluttuante, con repentini miglioramenti e peggioramenti, che a volte si alterano fino a mimare un delirium.

All'inizio le funzioni sensitive e le prassie sono più compromesse della memoria; in fase avanzata, invece, prevalgono i sintomi sottocorticali simili al Parkinson.

La malattia peggiora con l'assunzione di dopamiergici, e risponde meglio agli anticolinesterasici

### **Demenza del Parkinson**

Nella malattia di P è associata nel 25% una sindrome demenziale franca (prevalenza aumenta con l'età) e una sintomatologia depressiva che aggrava i sintomi. I segni di questa demenza sono:

- Rallentamento ideatoria
- Perdita di attenzione, critica e giudizio
- Rari i disturbi delle prassie e delle gnosis
- Deficit visivo-spaziali

### **Demenza vascolare**

Gruppo di demenze molto comuni accumulate dalla patogenesi, che consiste in un danno cerebrale di natura vascolare. Oltre ai criteri di demenza, dunque, per la diagnosi è importante la cerebrovasculopatia documentata da segni neurologici focali o da reperti di imaging, e la relazione temporale fra i due eventi.

#### → **Eziopatogenesi**

Si distinguono diversi grandi gruppi di demenze vascolari:

Tipo	Fattori di rischio
Demenza multifartuale (forma più frequente)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aterosclerosi</li><li>• Ipertensione</li><li>• Diabete</li><li>• Patologie cardiache</li><li>• Ictus</li><li>• Sindromi da ipercoagulabilità</li></ul>
Demenza da infarti strategici	Gli stessi, ma che interessino solo piccole aree come il talamo, l'ippocampo, il giro angolare
Demenza da malattia dei piccoli vasi	Detta anche malattia di Binswanger, è l'espressione della sofferenza ischemica diffusa del cervello da sclerosi ialina delle arteriole penetranti.
Altre forme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Emorragie subaracnoidee</li><li>• Ematomi cerebrali</li><li>• Ematoma subdurale</li><li>• Sindromi cardiovascolari in grado di dare ipoperfusione</li></ul>

#### → **Clinica**

Spesso esordio improvviso; la malattia prosegue classicamente a scalini, attraverso successivi episodi di ictus.

Si ha un declino intellettuale progressivo con riduzione della capacità di adeguarsi alla famiglia, alle relazioni interpersonali, ridotto interesse per l'ambiente, riduzione delle capacità intellettive, di critica e di giudizio.

Frequente il disorientamento nel tempo e nello spazio.

Si osserva spesso ipertensione, cardiopatie o aterosclerosi.

Sono frequenti i deficit neurologici focali che conseguono all'ictus. Esiste anche una scala di punteggio ischemico per i segni caratteristici di demenza vascolare, che permette la diagnosi differenziale di probabilità con la MA.

Quello che è più specifico è l'andamento a gradini del deficit cognitivo, in relazione agli eventi cardiovascolari. I sintomi sono per lo più corticali, ma in alcune forme soprattutto dei piccoli vasi o lacunari si hanno sintomi sottocorticali

→ **Diagnosi**

<b>CERTA</b>	Conferma atoptica
<b>PROBABILE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Demenza (DSM)</li><li>• Vasculopatia (neuroimaging o deficit neurologico focale)</li><li>• Decorso a gradini e associazione temporale fra sintomi neurologici e vascolari</li></ul>
<b>POSSIBILE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Assenza del criterio temporale fra demenza e danno vascolare o decorso varibile</li><li>• Vasculopatia</li><li>• Demenza</li></ul>

→ **Terapia**

Nessuna, salvo la prevenzione secondaria per impedire il verificarsi di nuovi eventi ischemici.

**Idrocefalo normoteso**

E' una forma particolare di idrocefalo occulto comunicante, molto insidiosa, con una evoluzione che simula la demenza.

Sebbene la pressione nella massima parte del tempo rimanga normale, esistono degli sbalzi notevoli a caratteri episodici ricorrenti **esclusivamente nel sonno REM**.

E' difficile però dimostrarlo se non con tecniche invasive e registrazioni prolungate.

L'idrocefalo comprende forme primitive (pazienti di età avanzata senza antecedenti neurologici) e forme secondarie che insorgono in seguito a pregresse meningiti o emorragie subaracnoidee.

La sintomatologia, sovrapponibile a quella delle forme attive, è insidiosa e subdola, senza alcun segno di ipertensione endocranica, e finisce per confluire nella triade di Black:

- Alterazioni della statica e della marcia con frequenti cadute, con deficit aprassico e paraparesi spastica
- Deterioramento mentale di modica entità, con rallentamento psicomotorio
- Marcata incontinenza urinaria, sproporzionata rispetto allo stato di decadimento mentale

Il trattamento di questa forma è possibile praticamente solo con l'apposizione di sonde a permanenza.

**Forme di demenza non comuni nell'anziano**

- **Paralisi sopranucleare progressiva:** insorge fra 60 e 70 anni con deterioramento mentale associato spesso. Bradicinesia e paralisi verticale dello sguardo (sopranucleare) sono i segni caratteristici
- **Degenerazione corticobasale:** simile all'AD, p caratterizzata da diversi disturbi sia corticali che sottocorticali, tipicamente l'aprassia ideomotoria (transtiva)
- **Corea di Hountington**

Valutazione intellettuale dell'anziano

L'iter prevede la **valutazione clinica** tenendo presenti fattori di comorbilità e confondenti. Se si evidenziano segni di delirium o depressione si procede al trattamento di questi, e si fa una rivalutazione.

Se i sintomi permangono allora si passa alle procedure di **valutazione neuropsicologica** e **valutazione strumentale**.

**Valutazione clinica**

Anamnesi, con le caratteristiche di complessità tipiche dell'anziano, in questo caso aggravata anche dalle caratteristiche difficili del soggetto da esaminare. Deve essere una raccolta accurata, e deve stabilire:

- **Il livello cognitivo di partenza**, di integrazione sociale, culturale
- **La familiarità per malattie psichiatriche**
- **Le modalità di esordio del deterioramento mentale** (vedi diagnosi differenziale con delirium o demenza)
- **Quadro clinico all'esordio**
- L'andamento (a gradini nella VD, continuo nell'AD, fluttuante nella demenza a Corpi di Lewy).

### Valutazione neuropsicologica

- **Test di screening:**
  - MMS
  - Short portable mental state questionnaire
  - Test dell'orologio
  - Blessed Dementia Rating Scale
- **Valutazione dello stato affettivo**
  - Hamilton Depression Rating Scale
  - Geriatric Depression Scale
- **Valutazione psicometrica**
  - ADL
  - IADL
  - Test per le funzioni corticali superiori

Questi ultimi sono una batteria di test che hanno una buona versatilità e una certa varietà (non annoiano il soggetto), sono somministrati in tempi brevi e il range di punteggi è abbastanza ampio da permettere una distinzione fra normalità e patologia.

E' inoltre importante individuare la presenza di disturbi comportamentali con la **NPI**.

### Valutazione laboratoristica e strumentale

- Indagini ematochimiche ed ematologiche
- RX torace, ECG ed altri esami di routine
- EEG
- TC
- RM

## IATROGENIC DRUG REACTION

Le reazioni avverse da farmaci sono qualunque reazione nociva non intenzionale determinata da dosaggi abituali di un farmaco.

Sebbene siano gli anziani maggiormente colpiti dalle ADR, (Adverse Drug Reaction) non è l'invecchiamento il fattore più importante, ma alcune condizioni cliniche che nell'anziano ricorrono maggiormente:

- Deterioramento cognitivo
- Delirium
- Depressione
- Cadute
- Fratture
- Incontinenza urinaria

Anche nella mortalità gli anziani risultano più interessati che gli adulti

La cosa più complessa è capire il reale rapporto causa/effetto fra il farmaco assunto e la reazione, perché spesso il paziente anziano assume molti farmaci, e perché i sintomi della ADR possono essere scambiati per una nuova patologia.

Per questo, esistono dei criteri di probabilità di individuazione di una ADR, di natura medico-legale:

LIVELLO DI PROBABILITÀ	CRITERI
Certezza	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rapporto temporale congruo</li><li>• I sintomi non vengono spiegati sulla base delle condizioni del paziente.</li><li>• L'evento è compreso fra gli effetti noti del farmaco</li><li>• L'evento migliora con la sospensione del farmaco</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'evento si ripresenta con la riassunzione</li></ul>
Probabile	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tutti i criteri precedenti tranne l'ultimo</li></ul>
Possibile	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tutti i criteri di certezza ma l'evento potrebbe anche essere spiegato da un patologia del paziente.</li></ul>
Incerta	<ul style="list-style-type: none"><li>• Solo rapporto temporale</li></ul>

Alcuni effetti collaterali di farmaci comuni possono mimare patologie e indurre quindi la somministrazione di altri farmaci. Le tre più comuni condizioni di questo tipo sono:

- Antipsicotici → sintomi extrapiramidali → L-DOPA
- FANS → aumento pressione arteriosa → farmaci antipertensivi
- Anticolinergici → stipsi → uso cronico di lassativi

### Patogenesi

Una ADR può essere di due tipi:

- **ADR di tipo A:** risposta che corrisponde al normale effetto del farmaco ma quantitativamente potenziato. Sono quindi prevedibili e dose dipendenti. Sono legate alle alterazioni della **farmacocinetica** (ossia i processi di assorbimento, escrezione ed eliminazione) e alla **farmacodinamica** (l'effetto farmacologico e la risposta clinica) del farmaco.
- **ADR di tipo B:** l'organismo reagisce al farmaco in maniera qualitativamente anomala. In genere sono forme dose indipendenti e imprevedibili, e c'è una predisposizione individuale di tipo enzimatico o atopico. Sono anche dette **reazioni idiosincrasiche**.

**L'età non è un fattore di rischio indipendente per le ADR**, ma lo sono tutta una serie di condizioni che all'età si associano, fra le quali la principale è la **polifarmacoterapia**.

- Polifarmacoterapia
- Comorbilità
- Errori di assunzione
- Prescrizioni inappropriate

### **Età**

modificazioni indotte dall'età sulla farmacodinamica e farmacocinetica:

- Alterazione dell'assorbimento intestinale (acloridria, ipomobilità, ridotto flusso ematico)
- Distribuzione (aumento massa grassa VS massa magra, fa aumentare il VD dei farmaci liposolubili e diminuire quello degli idrosolubili)
- Clearance renale (diminuzione del VFG e della secrezione tubulare)
- Clearance epatica (diminuzione dell'attività enzimatica e del flusso epatico)
- Sensibilità tissutale (i recettori si alterano in tutte le loro funzioni: numero, affinità, produzione secondo messaggero, risposta nucleare)

Queste modifiche, però, non sono in genere determinanti nella patogenesi della ADR, ma semmai possono costituire una aggravante che ne peggiora la prognosi e le complicazioni.

### **Polifarmacoterapia**

E' come detto la **polifarmacoterapia** il fattore principale. Esistono diversi tipi di cross reazioni dal punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico.

Le più comuni sono<sup>1</sup>:

→ **Farmacodinamiche**

- Eritromicina e warfarina → interferenza metabolismo epatico
- Tetraciclina e digossina → aumento assorbimento e diminuzione metabolismo
- Chinidina e digossina → diminuzione clearance renale
- Sucralfato e fenitoina → diminuzione dell'assorbimento

<sup>1</sup> Nel seguente schema, per semplicità, si intende che il primo farmaco provoca alterazioni sul secondo (es. la eritromicina diminuisce il metabolismo epatico del warfarin)

- Ipoglicemizzanti orali e warfarina → diminuzione legame all'albumina

→ **Farmacocinetiche**

- Neurolettici e diuretici → effetto ipotensivo
- Triciclici e ACHinibitori → diminuzione efficacia nel Parkinson
- Salicilati e Warfarin → effetto sinergico nelle emorragie

**Comorbilità**

Molte patologie interferiscono nell'attività dei farmaci, e non soltanto quelle ovvie come il malassorbimento, l'acloridria, l'insufficienza epatica e quella renale.

Se infatti queste malattie provocano modificazioni nella cinetica del farmaco, ci sono altre malattie che possono essere aggravate da un altro farmaco:

- Insufficienza renale cronica → FANS, aminoglicosidi, psicofarmaci → insufficienza renale acuta
- Demenza → psicofarmaci, LDOPA, antiepilettici → confusione mentale
- BPCO → oppiacei → depressione respiratoria

**Prescrizioni inappropriate**

Nelle residenze questi problemi riguardano anche il 40% dei paziente, sebbene i dati siano pochi e incerti.

Prevenzione delle ADR

E' indispensabile dare farmaci all'anziano, e questo implica che il medico deve avere una grande conoscenza dell'invecchiamento e dei suoi principi, e della farmacologia clinica. Tuttavia, soprattutto nel "grande vecchio" e nell'anziano fragile, gli studi e i risultati dei trial sono, come detto, anche molto lontani dalla realtà.

Ad esempio la **metoclopramide** ha effetti di sedazione molto diversi nel giovane (maggiori) nell'anziano (intermedi) e nell'anziano fragile (minori).

Esistono delle regole semplici che possono diminuire, comunque, l'insorgenza di ADR:

- Prescrivere un farmaco solo quando è veramente necessario
- Utilizzare i farmaci che si conoscono meglio e con i quali si ha più pratica
- Iniziare con piccole dosi e aumentare lentamente
- Sottoporre a periodiche revisioni le terapia
- Sostituire con altri i farmaci al primo sospetto di ADR

**Livelli di responsabilità delle ADR (di chi è colpa?)**

DEL MEDICO	DEL PAZIENTE	DELL'AMBIENTE SOCIALE	DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA
<ul style="list-style-type: none"><li>• Errata prescrizione</li><li>• Errata diagnosi</li><li>• Mancanza di obiettivo terapeutico</li><li>• Indicazione all'uso non appropriata</li><li>• Mancata valutazione dello stato del paziente</li><li>• Informazioni errate al paziente</li><li>• Errore posologico o di via di somministrazione</li><li>• Prosecuzione eccessiva della terapia</li><li>• Interazioni fra farmaci</li><li>• Interazione fra farmaco e nutrienti (cheese reaction)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Scarsa compliance</li><li>• Autosomministrazione di farmaci precedentemente assunti</li><li>• Autosomministrazione di nuovi farmaci</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Scarsa sorveglianza</li><li>• Solitudine, disinteresse, isolamento</li><li>• Atteggiamento di consumo verso i farmaci</li><li>• Consigli errati di persone non competenti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Mancanza di trial appropriati nei grandi anziani</b></li></ul>

• Scarso controllo del paziente			
---------------------------------	--	--	--



