

# Apri e respira.



- Sei anni di bioequivalenza con l'attuale
- Miglioramento della funzionalità respiratoria?
- Riduzione della dispnea?
- Aumento della tolleranza allo sforzo?
- Riduzione delle ospedalizzazioni?
- Riduzione delle ospedalizzazioni?
- Livelli proteici di "collaterale"?

Onca Daily  
**SPIRIVA**<sup>®</sup>

18 mg/63 mg  
Polvere per inalazione  
Capsule rigide orofaringee

**Tiotropio**

Esclusivo per il mercato italiano | 149230

[1] Calverley P.M.G. et al. The timing of dose anti factors of bronchodilation of tiotropium (TIP) in stable COPD. *Chest* 2005; 118: 559-57. Casanova E. et al. A long-term evaluation of tiotropium in COPD. *European Respiratory Journal* 2002; 19: 1112-124. [2] Bensch F. et al. A Randomized Placebo-Controlled Study Comparing Long-Acting Beta2-Agonist and Inhaled Steroid Therapy with Tiotropium in Stable COPD. *Chest* 2002; 122: 41-50. [3] O'Donnell B.L. et al. Spirometry and Lung Function in COPD. *ATS* 2000; Abstract n. 110524. [4] Pavesio V. et al. Health outcomes following treatment for six months with new daily inhalant compared with non-daily inhalant in patients with COPD. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 299-304. [5] Ussel B., Wirth H. Anticholinergica. *Intensive Pratic* 2005; 33: 67-78. [6] Hodges KM. et al. Tiotropium bromide. *Drugs* 2002; 63: 1209-1214.

Boehringer  
Ingelheim

GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LIII/1, 1-46, 2005

# GIORNALLE DI GERONTOLOGIA

Un nuovo anno: quali nuovi obiettivi per la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria?

Febbraio 2005  
Volume LIII  
Numero 1

I costi della vecchiaia: dove nascono nuovi obiettivi di ricerca in Geriatria

Valutazione multidimensionale dell'anziano al domicilio

L'anziano uremico in dialisi: paradigma dell'anziano fragile

*Behave-AD-FW Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*: studio di attendibilità della versione italiana

Relazione presentata in occasione del 49° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria Firenze, 3-7 novembre 2004

*3rd FIRI Meeting on Biogerontology Intervention in Ageing IX Autophagy in Ageing and age-associated diseases*  
*Lari and Casciana Terme (Pisa)*  
*29th-30th April 2005*

PACIN  
MEDICINA



Organo ufficiale  
della Società Italiana  
di Gerontologia e Geriatria



Periodico bimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizioni in Abbonamento Postale -  
DL 50/2005 convertito in Legge 29/05/2005 art.1 comma 1, D.C. 58/05 - Poste per le - Post (quadr.)  
Aut. Min. 0/10000/05/001/002 Roma 05/05/05



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatria

G GERONTOL 2005;53:1-5

EDITORIALE

EDITORIAL

## Un nuovo anno: quali nuovi obiettivi per la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria?

### A new year: what new goals for Società Italiana di Gerontologia e Geriatria?

G. SALVIOLI

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Modena e Reggio Emilia

**Parole chiave:** Anno nuovo • Novità • Propositi

**Key words:** New year • News • Proposals

Durante l'anno in corso la nostra società scientifica dovrà crescere ancora per raggiungere livelli di visibilità ed autonomia culturale maggiori; le occasioni e gli argomenti non mancheranno. Purtroppo i sistemi sanitario, assistenziale e previdenziale faticano ad adeguarsi ad una realtà demografica che ha la sua evidenza nei numeri (numero dei letti delle residenze, numero dei disabili, numero dei centenari). La longevità deve essere proposta in modo costruttivo e anche produttivo; l'anziano di oggi è un ultrasessantacinquenne (il limite di 65 anni fu stabilito empiricamente da von Bismarck nel secolo scorso!) che può in molti casi essere attivo ed utile alla famiglia e alla società. I temi di ricerca e di innovazione sono tanti ed importanti, la SIGG ha introdotto novità rilevanti nell'anno appena terminato; è lecito aspettarsi ulteriori risultati valutabili.

La Geriatria può considerarsi un albero molto ricco di rami e di foglie, ma molte cause la stanno riducendo ad un bonsai, bello da vedere, ma con radici povere. In Italia, unica nazione europea ad avere ben 4 o 5 società scientifiche nel settore geriatrico, le risorse sono disperse, così che la disciplina è distocica, asimmetrica, facoltativa e vicariabile: il risultato è la scarsa crescita, l'incapacità a raggiungere la rilevanza che avrebbe potuto ottenere in presenza di una effettiva unità di intenti, che sembra proprio mancare. Per esempio, l'ambizioso progetto europeo della salute per tutti richiede una profonda revisione del sistema delle cure, soprattutto di quello delle persone anziane i cui costi incidono maggiormente sui bilanci. La SIGG deve esprimere il proprio parere e realizzare un progetto di qualità riguardante l'organizzazione del sistema delle cure. Nel recente contratto di lavoro dei medici di medicina generale è prevista l'istituzione delle unità territoriali di cure primarie che potrebbero consentire di portare la prevenzione, le cure e la riabilitazione agli anziani che vivono a domicilio e nelle strutture e di realizzare la continuità dell'assistenza. L'organizzazione sanitaria diventa più complessa e si amplia; esce dall'ospedale entra e diffonde nel territorio, va nelle case: quindi non è più apicale, ma si espande alla base per affrontare le esigenze, i problemi ed i bisogni di tutti. Tuttavia, per la sua realizzazione servono ricerca ed innovazione.



PACIN editore

■ Corrispondenza: Prof. G. Salvioli, Università di Modena e Reggio Emilia, viale Vittorio Veneto 9, 41100 Modena - Tel.: +39-059-436082 - Fax: +39-059-225991 - E-mail: salvioli@unimore.it

Occorre integrazione fra diverse culture fra cui l'informatica, l'economia, le biotecnologie e, per quanto riguarda l'invecchiamento della popolazione, una medicina diversa, ma geriatrica, da diffondere ai vari livelli cercando la condivisione di tutte le altre discipline mediche e chirurgiche.

Si può tentare di delineare alcuni obiettivi fondamentali che la SIGG dovrebbe perseguire con buona volontà e soprattutto con competenza e convinzione.

Realizzare la prevenzione finalizzandola al raggiungimento della vecchiaia con successo; le malattie, soprattutto quelle cronico degenerative, devono essere prevenute già nelle prime fasi della vita; è questo un metodo certo per ritardare la disabilità che ad esse consegue. L'invecchiamento con successo è senza dubbio l'obiettivo primario della Geriatria e della Gerontologia; l'Organizzazione Mondiale della Sanità ne parla come il processo che consente di ottimizzare le opportunità per la salute, partecipazione e sicurezza al fine di mantenere una buona qualità della vita durante l'intera vita e l'invecchiamento<sup>1</sup>. La prevenzione è un argomento fondamentale per la Geriatria, ma si parla più di stroke units che di prevenzione dell'ictus; si basa sull'educazione del cittadino; questo dovrà imparare ad aver cura di sé attuando appropriati stili di vita e valutazioni oggettive. L'obiettivo è anche quello di ridurre i costi complessivi per realizzare la salute di tutti i cittadini oltre che quello di diminuire gli anni vissuti con disabilità.

La medicina geriatrica deve assicurare complessivamente e diffusamente una buona *health care* per gli anziani; essa tiene conto della complessità dei problemi; attualmente non è adeguatamente insegnata nei corsi di laurea. I Geriatri forse non fanno sentire la loro voce con forza convincente. Si deve fare in modo che al medico di famiglia siano corrisposti incentivi adeguati perché il tempo a disposizione del proprio assistito anziano sia maggiore rispetto a quelle delle altre classi di età: la valutazione e l'anamnesi narrativa richiedono preparazione, esperienza e tempo; non dovrebbe mancare la periodica valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) e delle capacità cognitive. In Gran Bretagna è entrato in vigore il *Freedom of Information Act*: il medico curante potrà essere scelto anche in base al suo curriculum e preparazione specifica; è una possibilità in più per chi è in possesso di preparazione specifica in Geriatria. Intanto è stata attivata la Società Italiana di Cure Domiciliari (SICUD: <http://www.sicud.it>) che terrà il suo Congresso nazionale; la Società Italiana dei Geriatri Extraospedalieri (AGE: <http://www.>)

dovrebbe interessarsi degli stessi problemi; è questo un settore di grande rilevanza di cui la SIGG si interessa troppo poco.

Il sistema curativo ed assistenziale deve garantire i diritti degli anziani; l'ageismo, subdolamente ancora presente, deve essere progressivamente eliminato. È richiesta un'adeguata competenza culturale ai futuri medici, infermieri e alle altre figure coinvolte nell'assistenza geriatrica. Per comprendere i segni e i sintomi dell'invecchiamento occorre esperienza e pratica sul campo: se non è così si corre il rischio di confondere le malattie con l'invecchiamento e viceversa e di praticare interventi impropri. La Federazione Internazionale degli Studenti in Medicina (*International Federation of Medical Student's Associations* - IFMSA: <http://www.ifmsa.org>) ha collaborato con l'OMS alla stesura del documento sulla presenza effettiva della Geriatria nel curriculum degli studi medici in molte nazioni; anche in Europa le prospettive demografiche non trovano, secondo l'indagine, risposte adeguate negli obiettivi didattico-formativi dei corsi di laurea in medicina e chirurgia<sup>2</sup>.

Il concetto espresso nel *Teaching geriatrics in medical education (TeGeME study)* non sembra un problema rilevante. Sarebbe utile che la SIGG promuovesse un'iniziativa per conoscere i contenuti geriatrici e l'appropriatezza dei curricula dei corsi di laurea in Medicina nelle nostre Università; negli Stati Uniti è stato fatto, arrivando alla conclusione che si deve fare di più affinché il contenuto geriatrico sia aumentato e più qualificato, esteso a molte discipline: ciò per far fronte ai bisogni crescenti della popolazione anziana, grande utilizzatrice della sanità anche in termini economici<sup>3</sup>. Analogamente si è espressa la *British Geriatrics Society* con soluzioni che potrebbero essere adottate anche dalla nostra medicina accademica<sup>4</sup>. Per promuovere la Geriatria, sempre in attesa di una doverosa autonomia disciplinare, la SIGG potrebbe proporre premi alle tesi di laurea di ricerca applicata sui problemi che riguardano le persone più anziane; è un modo per far conoscere la nostra disciplina a livello accademico.

Ancora si dovrebbe prestare più attenzione all'adeguatezza delle strutture ospedaliere che ricoverano gli anziani (il 40% circa dei ricoveri); sarebbe importante sapere se si valuta la disabilità del paziente all'ingresso e alla dimissione, se si attuano provvedimenti per i pazienti che non sono in grado di alzarsi dal letto, se si valuta il rischio di caduta; sarebbe sufficiente uno *screening* su 20 cartelle cliniche prese a caso appartenenti a ricoverati ultrasettantacinquenni per ottenere dati rilevanti da comunica-

re a chi può interessare; anche la cartella infermieristica e i contenuti della lettera di dimissione possono fornire indizi importanti per suggerire le necessarie correzioni<sup>5</sup>. Si parla spesso di etica, di ageismo e di abuso dell'anziano; si sa che l'ammissione degli ultraottantacinquenni con infarto del miocardio alla terapia intensiva è bassa (solo il 40% in Toscana); si dovrebbe sollecitare una maggiore attenzione all'anziano malato e in ogni setting assistenziale dovrebbe essere consentito di esprimere esigenze e preferenze; si tratta di un principio etico dal cui rispetto dipende anche la effettiva prevalenza dell'abuso. L'equità e la reciprocità multigenerazionale sono obiettivi lentamente raggiungibili. Il *Geriatrics for specialists initiative* è un programma del 2005 dell'*American Geriatrics Society* che ha come obiettivo la diffusione delle nozioni geriatriche a quei medici che già operano in quei settori che frequentemente curano gli anziani (nestesisti, oculisti, ortopedici, urologi, medici del pronto soccorso, chirurghi generali, ginecologi, otorinolaringoiatri, fisiatri); i presupposti sono diversi<sup>5</sup>; in realtà nelle tante scuole mediche di specializzazione l'inserimento della Geriatria è quasi inesistente. Le gravi lacune del *curriculum* formativo dei medici e degli infermieri dovrebbero portare a provvedimenti significativi; ma i consigli di corso di laurea sono ancora paralizzati dalla tradizione e distolti dai problemi dell'insegnamento della storia della medicina. I crediti formativi sono fortemente influenzati dalla "rilevanza accademica" della disciplina, ma la realtà demografica e le esigenze dei cittadini sono ben più importanti della presunzione accademica. I crediti formativi devono essere rivisti e ridistribuiti: un numero molto maggiore deve essere assegnato alla medicina degli anziani che si pratica nelle strutture e anche a domicilio (in questi setting non si fa ricerca applicata) oltre che nel tradizionale ospedale che dovrebbe essere o diventare supertecnologico. Si deve educare e vincere l'attitudine negativa degli studenti di Medicina nei confronti delle malattie croniche e delle loro cure<sup>6</sup>. La SIGG deve perseguire l'obiettivo di formare un laureato in Medicina che sia preparato ad affrontare i bisogni degli anziani; così si potranno migliorare le prestazioni delle future unità territoriali di cure primarie.

Il recente contratto di lavoro dei medici di famiglia, che prevede nuclei di cure primarie e una presenza ed un'attività più continua su un territorio delimitato, deve indurre la medicina accademica a pensare seriamente: il medico che forma è veramente quello che serve al servizio sanitario e agli utenti? In questo periodo l'Italia è chiamata dalla

comunità europea a valutare la qualità delle procedure curative adottate negli ospedali: l'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.iss.it>) dovrà operare comparazioni utilizzando idonei indicatori. A livello di cure domiciliari il recente *The Aged in Home Care project* (AdHOC) ha evidenziato notevoli differenze degli anziani (disabilità ed ore di assistenza) assistiti in 11 Paesi europei; ciò è stato possibile utilizzando lo stesso sistema valutativo<sup>7</sup>. Rimane da affrontare il problema della qualità delle cure nelle residenze e a domicilio; lo studio Ulisse in corso di svolgimento (<http://www.sigg.it/progetti.asp?riferimento=Ulisse>) vuole evidenziare i punti di fragilità del sistema sanitario a livello nazionale; la realtà è sicuramente molto variabile. Si veda, ad esempio, la qualità degli interventi riservati agli ospiti di strutture per anziani: quali farmaci si utilizzano? quali provvedimenti di restorative *nursing*? La SIGG ha autorità sufficiente per impegnarsi in un'indagine conoscitiva su un campione significativo di strutture; ciò accrescerebbe la sua credibilità.

La SIGG deve sollecitare la revisione della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO); questa deve diventare utilizzabile per definire meglio la casistica ospedaliera e i suoi trasferimenti fra i diversi setting assistenziali, la sua provenienza (con la compilazione attuale è impossibile conoscere la provenienza del paziente, per esempio da una struttura per anziani); ancora non dà informazioni riguardo ai problemi dei soggetti anziani: si potrebbero meglio definire se la SDO riportasse lo *score* delle ADL all'ingresso e alla dimissione; sarebbe così possibile valutare il risultato del ricovero e l'eventuale disabilità presente già al ricovero. Anche i codici ICD-9-CM dovrebbero essere utilizzati più correttamente facendo riferimento a quelli più squisitamente geriatrici, di solito dimenticati (non si devono ignorare i codici preceduti da V - come V57.9 = riabilitazione e V 57.21 = terapia occupazionale); è necessario ricordare che ogni attività medica (preventiva, curativa e riabilitativa) opportunamente codificata potrebbe consentire l'utilizzazione dei dati reperibili nei diversi *setting* dove il paziente anziano ruota<sup>8</sup>.

Le scuole di specializzazione potrebbero essere promotrici di questa iniziativa culturale anziché farsi sommergere dal conformismo delle regole sanitarie ed accademiche, sempre piatte ed intrise di ageismo. I Geriatri e la SIGG dovrebbero farsi carico di queste innovazioni e cercare di trasferirle alla realtà utilizzando un *network* informatico per ora assente anche se celebrato a parole: solo lo strumento informatizzato infatti consentirà di co-

struire una banca dati e di fornire informazioni qualificate e programmi esemplificativi di procedure varie squisitamente geriatriche; per il momento prevale ampiamente il “fai da te”.

Nel recente contratto di lavoro dei medici di famiglia la continuità assistenziale è identificata con la presenza continua del medico: ma non è proprio questo il significato e la strategia che è richiesta per migliorare l'efficienza delle cure complessive. La metodologia geriatrica prevede di ridurre al minimo i rischi derivanti dalla transizione o trasferimento del malato anziano da un *setting* assistenziale ad un altro (*continuum of care*).

La sua realizzazione richiede l'informatizzazione della rete dei servizi e l'utilizzazione di metodologie curative ed assistenziali simili e di strumenti di valutazione e di raccolta dati confrontabili, validati e disponibili in rete. Il piano di dimissione ospedaliera diventa efficace se inserito in un sistema che ne recepisce in tempo reale i messaggi e le esigenze. Alla SIGG spetta il compito di far conoscere l'esatta struttura di questa modalità organizzativa della cura e dell'assistenza agli anziani. Sono richieste ricerche applicate in questo settore; il budget necessario dovrebbe provenire anche dalle stesse cure intermedie che utilizzano risorse rilevanti senza investire in ricerca; esse devono dimostrare la validità della metodologia geriatrica; un'autentica *evidence based practice* su una popolazione normalmente esclusa dai trial clinici controllati.

Le cure palliative devono essere estese a tutti i luoghi di cura; per ora non è così; il dolore dovrebbe essere sempre valutato e considerato un segno vitale. La terapia del dolore deve essere correttamente applicata da tutti i medici ed infermieri. Il Centro Internazionale della Longevità (ILC: <http://www.ilcusa.org/media/default.htm>) pubblica *Palliative Care: the solid facts e better palliative care for old*<sup>9</sup>. La SIGG ha conoscenze per intervenire autorevolmente in questo importante settore per diventarne un punto di riferimento.

Le conoscenze gerontologiche rendono verosimile la possibilità di prolungare la vita senza malattie e disabilità; le ricerche in questo settore sono diventate parte integrante della medicina ad ogni livello: si parla sempre di più di *anti-aging*. L'esercizio fisico di vario tipo, ma costante, e l'alimentazione adeguata ad apportare le calorie e i nutrienti necessari (vitamine e antiossidanti) consentono di realizzare gli obiettivi ricordati; ma saranno implementati soltanto utilizzando ampiamente i più comuni mezzi di comunicazione (anche se questi più frequentemente propongono preparazioni gastro-

nomiche che non sempre tengono conto delle raccomandazioni positive, molto più raramente trasmesse). Le cellule vivono in una matrice extracellulare che condiziona la sopravvivenza delle stesse; tale *milieu* non è abbastanza considerato; nonostante la presenza di nutrienti nel mezzo extracellulare, le cellule private di fattori di crescita (questi, opportunamente transdotti, sono richiesti per un'efficace bioenergetica cellulare) possono mantenere la produzione di ATP dal catabolismo di substrati intracellulari e quindi anche la vitalità delle cellule; ma dopo un certo tempo si verifica l'autofagia<sup>10</sup>. Questo processo, utile in molte condizioni fisiopatologiche, si riduce con l'età inducendo accumulo di proteine danneggiate e abbreviando la durata della vita; la restrizione calorica stimola l'autofagia con prolungamento della longevità proteggendo le cellule contro i radicali dell'ossigeno e le mutazioni del DNA. L'inibizione dell'autofagia con 3-metiladenina porta all'accumulo cellulare di lipofuscina e ad alterato turnover lisosomiale<sup>11</sup>. Esistono i presupposti per lo sviluppo delle ricerche in questo fondamentale settore del processo dell'aging e sulle modalità per contrastarlo o modularlo favorevolmente. Il prossimo novembre un *Meeting* della *Gerontological Society of America* sarà dedicato a *Autophagy and Aging* e a coordinarlo sarà il Prof. E. Bergamini di Pisa ([http://www.ellisonfoundation.org/event\\_detail.js?id=61](http://www.ellisonfoundation.org/event_detail.js?id=61)). Oltre alla largamente proclamata *active aging*<sup>12</sup> ci sono i presupposti per un approccio sperimentale alla terapia *anti-aging*; fino ad oggi il rimedio più documentato è la restrizione calorica. L'ambiente e le abitazioni devono adeguare la loro struttura ed organizzazione ai bisogni delle persone più anziane per rendere agevole ed autonoma la vita di ogni giorno. L'inquinamento aumenta l'incidenza degli eventi cardio e cerebrovascolari: chi si occupa con scarso successo di questi fondamentali problemi dovrebbe comportarsi di conseguenza. Le cadute non sono valutate nella loro modalità e conseguenze e in particolare le fratture con gravi sequele ed elevati costi. Le temperature ambiente e delle abitazioni sono misurabili così come il benessere termico: le morti estive in più sono in parte evitabili.

Gli spazi urbani, il verde, i mezzi di trasporto dovrebbero tener conto dei problemi di un crescente numero di anziani. Un problema snobbato è il pensionamento: undici Paesi europei partecipano allo studio *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe* (SHARE) con l'obiettivo di creare una banca dati multidisciplinare sulla popolazione anziana europea, assillata dal problema previdenziale

della copertura economica degli anni vissuti in disabilità; servono innovazioni scientifiche e manageriali anche in questi importanti settori. La popolazione anziana è frequentemente coinvolta in incidenti stradali; nel *Preventing road traffic injury: a public health perspective for Europe* l'età di chi guida l'auto è un rilevante fattore di rischio anche in Italia. La SIGG dovrebbe proporre un protocollo per definire le difficoltà dell'anziano alla guida dell'automobile. Anche l'anziano che cammina e che va in bicicletta è un problema che non dovrebbe essere sottovalutato.

Infine è da realizzare un *nursing* finalmente geriatrico; per ora non è così; la SIGG deve essere propositiva in questo settore sempre più cruciale dell'assistenza ai vari livelli assistenziali, anche extraospedalieri. La letteratura riguardante il *nursing* geriatrico è corposa anche perché ricerche specifiche nel settore hanno fornito risultati importanti. Gli obiettivi possibili sono tanti e rilevanti; un anno non basta a realizzarli tutti, ma sicuramente si po-

trebbero impostare e promuovere attività utili per la salute dei vecchi. Questa deve essere salvaguardata il più a lungo possibile, ricorrendo alle terapie tradizionali e ai farmaci quando effettivamente indicati, anche a scopo preventivo. Non si deve dimenticare che il rischio di malattie aumenta con l'età; le malattie cardio e cerebro-vascolari, osteoarticolari, psicogeriatriche, il cancro, il diabete e la sindrome metabolica, colte precocemente possono essere adeguatamente curate prima che portino a disabilità e a morte. La sindrome metabolica, per esempio, deve essere affrontata già in età infantile perché l'intervento preventivo sia efficace; gli esercizi fisici di resistenza possono aumentare il picco di massa ossea nelle giovani donne. I cittadini devono essere informati con tutti i mezzi disponibili (i congressi non bastano) delle possibilità effettive di invecchiare con successo cioè senza disabilità<sup>13</sup>. L'augurio è che la SIGG si faccia apprezzare e conoscere di più in molti settori della vita sempre di più occupati da persone anziane.

## Bibliografia

- 1 *Towards age-friendly primary health care.*  
[http://www.who.int/hpr/ageing/af\\_report.pdf](http://www.who.int/hpr/ageing/af_report.pdf)
- 2 *Global survey on geriatrics in the medical curriculum.*  
<http://www.who.int/hpr/ageing/TeGeME20%20for%20www.pdf>
- 3 Eleazer GP, Doshi R, Wieland D, Roland R, Hirth VA. *Geriatric content in medical school curricula: results of a national survey.* J Am Geriatr Soc 2005;53:136-40.
- 4 *Catching them young - undergraduate experience and geriatrics.* [http://www.bgsnet.org.uk/July03NL/12\\_catching\\_young.htm](http://www.bgsnet.org.uk/July03NL/12_catching_young.htm)
- 5 *A statement of principles: toward improved care of older patients in surgical and medical specialties.* JAGS 2000;48:699-701.
- 6 Turner J, Pugh J, Budiani D. *It's always continuing: first-year medical student's perspectives on chronic illness and the care of chronically ill patients.* Acad Med 2005;80:183-8.
- 7 Carpenter I, Gambassi G, Topinkova E, Schroll M, Finne-Sovvert H, Henrard J-C, et al. *Community care in Europe: The Aged in Home Care project (AdHOC).* Aging Clin Exp Res 2004;16:259-69.
- 8 *Medicare learning network ICD-9 Coding.*  
<http://www.cms.hhs.gov/medlearn/icd9code.asp>
- 9 International Longevity Center. <http://www.ilcusa.org>
- 10 Cuevo AM. *Autophagy and aging. When "all you can eat" is yourself.*  
<http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2003/36/pe25?ijkey=grMzspNv>
- 11 Stroikin Y, Dalen H, Löf S, Terman A. *Inhibition of autophagy with 3-methyladenine results in impaired turnover of lysosomes and accumulation of lipofuscin-like material.* Eur J Cell Biol 2004;83:583-90.
- 12 *Active aging: a policy framework.*  
<http://www.who.int/hpr/ageing/ActiveAgeingPolicyFrame.pdf>
- 13 McMurdo M.E.T. *A healthy old age: realistic or futile goal?* Br Med J 2000;321:1149-51.



EDITORIALE

EDITORIAL

## I costi della vecchiaia: dove nascono nuovi obiettivi di ricerca in Geriatria

### The costs of the Old Age: new targets for research in Geriatrics

L.M. PERNIGOTTI, M. SIMONCINI

Dipartimento di Geriatria, Asl 2 di Torino

**Parole chiave:** Invecchiamento della popolazione • Costi sociali • Discriminazione in base all'età

**Key words:** Old Age • Social costs • Ageism

È opinione corrente che la parte predominante della spesa della sanità sia dedicata all'assistenza delle persone anziane e che i costi della sanità aumentino in proporzione all'invecchiamento della popolazione. Ne consegue che nell'immaginario collettivo, il vecchio e la sua vecchiaia hanno la colpa di essere una parte in causa nella congiuntura economica del mondo contemporaneo ed in particolare nei paesi occidentali. Se pur vero è che le spese per la sanità, negli stati industrializzati, riguardano in modo predominante la cura di malati affetti da patologie croniche e per di più vecchi, la concezione che questo andamento sia colpa dell'invecchiamento delle persone e non di altre evidenze è discutibile ed è un pensiero, almeno in parte, costruito su di una lettura molto superficiale dei fatti del mondo economico, lontana da una attenta analisi del mondo reale. Sui costi della vecchiaia, l'unico dato accettabile come vero, in una visione impostata secondo il metodo scientifico, è che esiste una povertà di dati.

Si prenda ad esempio una malattia cronica e costosa, la schizofrenia. È una malattia che colpisce circa l'1% della popolazione, esiste in forme ad esordio precoce sotto i 40 anni, ad esordio tardivo, tra 40 e 60 anni, ed in una forma ad esordio molto tardivo, oltre i 60 anni<sup>1</sup>. Circa un quarto delle persone che ne soffrono, hanno una forma ad insorgenza tardiva. Non è una malattia letale. È quindi una malattia che interessa le persone nel corso di tutta i periodi della vita, compresa la vecchiaia, durante la quale se ne può essere ancora affetti, o, durante la quale, anche se più raramente, ancora se ne può essere colpiti. Sino al 2003 oltre il 90% dei lavori scientifici pubblicati sulla schizofrenia hanno largamente escluso le persone anziane con la malattia<sup>2</sup>. Negli Stati Uniti i costi della schizofrenia salgono da circa 26.000 dollari all'anno, per i malati sino a 44 anni, a circa 44.000 dollari all'anno per i malati di oltre 75 anni<sup>3</sup>. Ciò può facilmente far immaginare che una parte dei costi per la cura della malattia nei vecchi possa dipendere da scarse conoscenze dei suoi trattamenti o dei trattamenti migliori quando gli aspetti neurobiologici e comportamentali che la caratterizzano si embricano con i processi dell'invecchiamento.

Perché prendere ad esempio la schizofrenia, una malattia apparentemente non geriatrica? Per due motivi: il primo per ricordare che l'interesse, scientifico ed assi-



stenziale, alla demenza, che così tanto ha caratterizzato lo sviluppo della geriatria, fu portato all'attenzione del mondo scientifico moderno da Sir Martin Roth, che, 50 anni fa, in un lavoro pionieristico, da un lato riprendendo da Kraepelin il metodo di studiare i pazienti nel follow-up a lungo termine, dall'altro aprendo la via agli studi longitudinali, dimostrò, valutando la durata della permanenza dei pazienti negli ospedali, i decorsi clinici differenti dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, di quelli con Demenza arteriosclerotica, con mania (disordine bipolare), con depressione e parafrenia (schizofrenia ad esordio tardivo)<sup>4</sup>. Questo lavoro è stato la pietra miliare degli studi moderni sulla demenza degenerativa evidenziandola come entità primaria separata dai disturbi affettivi e dalla schizofrenia, che possono essere presenti nel giovane come nel vecchio, aprendo così anche la via ai concetti di comorbidità. Nella comorbidità si indagano le cause della vecchiaia più malata e più cara, ma non per via di una sommatoria dei costi di ciascuna delle cure di ogni singola malattia, ma per lo svilupparsi di insiemi di complicate e costose complessità diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali che affliggono, in modo individualmente segnato il vecchio malato.

Il secondo motivo è che i disturbi psichiatrici nel vecchio sono così tanti, dalla demenza, alla depressione, al *delirium*, così variabili, per la plasticità caratteristica del senio, così frequenti, da differenziarsi con difficoltà dai segni della vecchiaia, quanto dimenticati. Due terzi delle persone anziane istituzionalizzate soffrono di disordini mentali, un quarto di esse di depressione, due terzi ancora di esse di demenza<sup>5</sup>. I costi dei malati affetti da schizofrenia, da demenza, da depressione sono risultati superiori a quelli determinati da tutte le altre malattie non mentali. Ciò è vero per le persone di tutte le età, ma in modo più marcato per i malati delle classi di età più avanzata. A fronte di questa epidemia delle malattie mentali nella popolazione anziana la cura delle persone vecchie ricoverate negli istituti raramente ha un inquadramento specialistico delle malattie e delle turbe comportamentali con prescrizioni differenziate dei diversi possibili interventi. Ciò può comportare l'aggravamento del peso assistenziale, delle complicanze somatiche ed in fine dei costi delle cure globali per questi vecchi, come conseguenza di una concezione comune anche nel nostro paese, detta ageism con termine anglosassone, che comporta il modo di considerare le malattie del vecchio come conseguenza della vecchiaia, inutili ad esser trattate,

inopportune per una società in cui i vecchi non hanno spazio.

La mancanza di dati è un male che affligge la visione scientifica della maggior parte delle malattie dei vecchi e che può comportare due aspetti contrapposti, ma di simile portata in relazione alle ricadute di far della vecchiaia una esistenza a caro prezzo. Da un lato l'assenza di studi sulle malattie del vecchio o nel vecchio può risultare nell'applicazione sulla persona anziana di protocolli terapeutici ed assistenziali di costo molto elevato, non dimostrati utili, quando, addirittura, non siano dannosi ed induttori di costi iatrogeni. Si faccia un pensiero alle linee guida sulla ospedalizzazione dei vecchi colpiti da polmonite. Esistono indicatori di gravità della polmonite e di rischio di morte ben conosciuti, tra i quali l'età del paziente. Non esistono peraltro studi di follow-up a lungo termine, che evidenzino dallo studio della sorte dei pazienti più gravi e sopravvissuti all'episodio i reali vantaggi ed i reali danni della cura condotta in ospedale piuttosto che a casa o nella residenza abituale. Vengono in mente, in una sorta di *narrative-evidence-based medicine* numerosi casi di grandi vecchi che, superata l'acme dell'acuzie, nella cura in ospedale, sviluppano una sindrome ipocinetica od uno stato confusionale subacuto, e d'allora in poi si avviano ad una vecchiaia di costo esorbitante, per tentativi riabilitanti, per ricoveri residenziali definitivi, per la necessità di un supporto sociale. Costi non della vecchiaia ma di una sanità distorta, non impostata sulla base della migliore cura di quelli che sono i suoi principali clienti, che sono i vecchi. In questo senso, seppur in un altro campo, è stato recentemente acquisito un dato di *evidence-based-medicine*: è stato dimostrato come nelle persone di oltre 80 anni colpite da ictus cerebrale ischemico, la cura a casa rispetto a quella in ospedale risulti ugualmente efficace nei confronti di quella ospedaliera, al riguardo della sopravvivenza, con un corollario di riduzione della depressione post-ictale e di miglioramento della qualità della vita. Il dato ha la particolarità di essere stato osservato nel nostro contesto sociale, in Italia, a Torino, stimolando a perseguire la domiciliarità nell'assistenza sanitaria agli anziani<sup>67</sup>.

D'altra parte, i costi della vecchiaia possono essere esorbitanti a causa di cure negate. L'assenza di una mentalità che cerchi di distinguere la malattia dal fatale incedere di un invecchiamento è spesso motivo di un corso verso la perdita dell'autonomia del paziente, dell'evolversi di malattie evitabili o ancora guaribili, o compensabili, quando sottoposte ad un trattamento anche se si è vecchi o molto vec-



chi. Un esempio di questo problema può essere fatto al riguardo delle persone affette da traumi all'anca con frattura di femore. Il destino degli ammalati operati e guariti somaticamente, dopo intervento chirurgico, è spesso condizionato da una riluttanza, una resistenza, una difficoltà collaborativa nella riattivazione. Così l'intervento, uno dei più costosi tra quelli ospedalieri, segna l'inizio di un corso che si risolve in una definitiva istituzionalizzazione del paziente, con costi annuali approssimativi di oltre 40.000 euro per anno di sopravvivenza. Questi percorsi sono spesso la conseguenza di una psicopatologia latente, che esplose di fronte al trauma delle ossa, e che spesso resta latente anche ai medici che dimettono il paziente dalla corsia ospedaliera. È ipotizzabile che un intervento geriatrico e psicogeriatrico accanto a quello del chirurgo possa modificare favorevolmente i percorsi e ridurre i costi conseguenti alla perdita di autonomia e alla istituzionalizzazione, successive all'impianto di chiodi o protesi che pur correggono appieno il danno del soma<sup>8</sup>.

In termini più generali riferendosi alle analisi anagrafiche e demografiche è da considerare l'inesattezza di ascrivere ai vecchi la colpa della congiuntura economica, che peraltro rischia di allontanare proprio da loro stessi i benefici del patto sociale. La società accusa il peso dei vecchi, dalle pensioni, alla sanità, non per un incremento del costo che questi elementi comportano, ma per la colpa dei giovani che hanno rimpicciolito la loro presenza e la loro globale forza contributiva, insita nel patto sociale.

La discolpa del costar tanto, può giungere anche dall'analisi psico-sociologica, dalla quale emerge un risultato sintetizzabile nel morire stanco che caratterizza l'uomo di oggi differenziandolo da quello di ieri, che affrontava la morte sazio della vita. Ciò deriva dal fatto che la società ha etichettato l'anziano come soprannumerario, in omaggio ad un primato dell'efficientismo produttivo che premia il giovane e costringe il vecchio nelle retrovie, altrove. L'umanità è nata con il concetto del gruppo, l'espulsione dal gruppo equivale all'inesistenza, e così capita che il vecchio di oggi conduca una vita vissuta a sua insaputa, in una sorta di agonia psicologica. L'origine di tanta espansione della depressione dell'anziano, e dei suoi costi, può nascere nella psico-pato-metamorfosi che questa malattia ha subito passando da una essenza basata sui sensi di colpa ad una basata sulla incapacità funzionale, sulla inefficienza nella corsa produttiva in cui si è stati coinvolti. Da questa analisi emerge il cosiddetto pensiero debole che caratterizza, se-

condo alcuni, la società contemporanea, segnato dal crollo dei pilastri ideologici che sostenevano la vita di tutti, superando le barriere dei gruppi, ed in particolare, di quelli generazionali. Già molti anni fa si scriveva dell'eutanasia da abbandono che in una società siffatta segna la fine dei vecchi, ipocritamente mantenuti in vita senza essere degni di essere curati, ma solo custoditi, oltretutto a costi elevati<sup>9</sup>.

In questo contesto la richiesta di risposte sulle quali far poggiare la coesione sociale potrebbe comportare lo sviluppo di un senso di pietas che riconosca quanto del costo della malattia vecchiaia, dipenda dalla concezione che da parte nostra si fa della stessa. Talora forse sarebbe necessario immettere idee nella vecchiaia per dare giustificazione al vivere da vecchi: ciò in fondo significa ribaltare il pensiero debole della nostra società in un pensiero forte. Questa può essere l'arma delle società tecnologicamente più avanzate, impreparate di fronte ad una lotta di generazioni, impreveduta, mai sostenuta in precedenza, che ha sostituito quelle di classe che avevano a sostegno, appunto, idee forti, crollate, al loro termine.

In conclusione, quindi, solo rimettendo la forza delle idee nella società si potrà discutere dei costi reali delle cure alle persone anziane, del loro buon governo e, non come oggi, dei costi di un abbandono chiamato vecchiaia. Non si può non immaginare che la ricerca scientifica che potrà supportare realmente la nostra vecchiaia dovrà essere orientata alla risoluzione delle incertezze del significato della vita che in questo scenario emergono. Dare agli indubbi progressi della medicina una lettura rinnovata che permetta di meglio comprenderne la reale utilità, per la vita degli altri, sviluppare con il rigore proprio del ragionamento scientifico ricerche in campi della salute che oggi paiono lontani dalla necessità di un approccio medico, abbracciare tematiche di percorsi transculturali, non sono itinerari di una scienza nuova, ma sono il naturale sviluppo, l'evoluzione coerente di quella scienza coraggiosa e gloriosa che ci ha condotto dal passato ad oggi modificando i suoi temi, confezionando continue variazioni di obiettivi, dalle patologie d'organo alla salute della persona. Il passaggio dell'interesse geriatrico dalla corsia ospedaliera alla residenzialità, al domicilio e poi ancora alla città, al mondo infinito delle relazioni tra lavoro e vecchiaia, tra famiglia e vecchiaia, non significa negare senso a quell'importante laboratorio di ricerca che è la corsia ospedaliera, ma, finalmente, assaporare il successo di poter lavorare in quello che è il laboratorio

della esistenza. Ritengo che chi percorre queste idee si possa porre nella Società di Gerontologia e Geriatria, sempreché in essa si continui quello sforzo proficuo, nonostante antiche tensioni e fatiche, per migliorare l'esistenza dei vecchi, di

quella esistenza che ci stimola da sempre e nello stesso modo a studiarla, comprenderla, risanarla contro ogni pressione che non sia quella di superare, con il contributo appunto della scienza, le spinte del male, della disuguaglianza.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Belisky R, McGlashan TH. *The manifestation of Schizophrenia in late life: a dearth of data*. Schizophr Bull 1993;19:683-5.
- <sup>2</sup> Jeste DV, Twamley EW, Eyler Zorrilla LT, Golshan S, Patterson TL, Palmer BW. *Aging and outcome in Schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 2003;107:336-43.
- <sup>3</sup> Bartels SJ, Clark RE, Peacock WJ, Dums AR, Pratt SI. *Medicare and medicaid costs for Schizophrenia patients by age cohort compared with costs for Depression, Dementia, and medically ill patients*. Am J Geriatr Psychiatry 2003;11:648-57.
- <sup>4</sup> Roth M. *The natural history of mental disorder in old age*. J Ment Sci 1955;101:281-302.
- <sup>5</sup> American Psychiatric Association. *Manual of Nursing Home Practice for Psychiatrists*. Washington, DC: APA 2000.
- <sup>6</sup> Fabris F, Pernigotti L. *Ospedalizzazione a domicilio*. Torino: Rosenberg & Sellier 1990.
- <sup>7</sup> Aimonino Ricauda NA, Bo M, Molaschi M, Massaia M, Salerno D, Amati D, et al. *Home hospitalization service for acute uncomplicated first ischemic stroke in elderly patients: a randomized trial*. J Am Geriatr Soc 2004;52:278-83.
- <sup>8</sup> Simoncini M, Pernigotti LM. *L'ipnosi in geriatria - un caso di riabilitazione post-traumatica*. Riv Med It Psicoter Ipn 2004; 1:105-11.
- <sup>9</sup> Martini CM. *Eutanasia da Abbandono*. Torino: Rosenberg & Sellier 1988.



EDITORIALE

EDITORIAL

## Valutazione multidimensionale dell'anziano al domicilio: sembra una smentita ma non lo è

### Multidimensional assessment of the elderly at home: indeed another positive evidence

A. SALSÌ, C. GALETTI

U.O. Geriatria, Azienda Ospedaliera "S. Orsola-Malpighi", Bologna

**Parole chiave:** Anziano • Valutazione multidimensionale

**Key words:** Elderly • Multidimensional assessment

Il numero del 6 novembre 2004 della rivista *Lancet* ha pubblicato i risultati di un lavoro molto atteso e che fino ad oggi può essere considerato il più ampio studio di efficacia della valutazione multidimensionale dell'anziano al domicilio avendo coinvolto 43.219 soggetti di età superiore ai 75 anni<sup>1</sup>. Appare quindi utile sottolinearne l'importanza e discuterne le implicazioni anche perché chi si limitasse alla lettura della sintetica interpretazione riportata nell'abstract ("Le diverse forme di valutazione multidimensionale non producono alcuna differenza nell'outcome del paziente") potrebbe essere tratto in inganno. Difatti non è il metodo multidimensionale in quanto tale che viene sottoposto al vaglio della ricerca, bensì alcune delle interpretazioni applicative che sono state sviluppate nel Regno Unito.

Lo studio è stato concepito per capire se vi fossero differenze sugli *end points* primari vuoi fra i due tipi di diversi di procedure di *screening* (globale e selettivo) vuoi fra due metodi diversi di gestione dei problemi individuati (generalista e geriatrico-specialistica). Gli *outcomes* principali erano la mortalità, il ricovero ospedaliero, l'istituzionalizzazione e la qualità della vita.

I risultati ci dicono che le comparazioni effettuate non hanno registrato differenze che raggiungessero la significatività statistica. Vi è però una riduzione del 17% nell'arco dei tre anni di follow-up del tasso di istituzionalizzazione a favore del metodo di *screening* globale rispetto a quello mirato, vale a dire di quello che opta - nella fase di *screening* - per una valutazione del soggetto a tutto campo anziché per una valutazione limitata ad alcune variabili chiave. Riguardo a questo dato si può osservare che vi potrebbe essere - pur non essendosi raggiunto il criterio statistico - una significatività clinica e, probabilmente, anche economica relativamente al bilancio costo-beneficio, visto che le valutazioni necessarie per evitare un ricovero in strutture residenziali sarebbero 41 a fronte però di un costo in termini di assistenza che potrebbe protrarsi anche per molti anni e quindi dimostrarsi *cost-effectiveness* a favore dello *screening* globale. Anche in questo caso il criterio della significatività-non significatività statistica potrebbe quindi ingannare.

Ulteriori critiche, come spesso accade in queste circostanze, sono formulabili nei confronti della metodologia con cui è stato condotto lo studio. Tralasciandone al-



cune e limitandosi a richiamare quelle di maggior rilievo per il punto di vista geriatrico, si possono fare le seguenti osservazioni.

Innanzitutto manca un gruppo di controllo in grado di svelare l'eventuale beneficio di chi viene sottoposto alla valutazione multidimensionale rispetto a chi invece non lo sia. A ciò i ricercatori non hanno potuto provvedere in quanto i medici di medicina generale in Inghilterra e in Galles sono tenuti fin dal 1990 per contratto ad offrire ai propri assistiti con più di 75 anni una valutazione globale almeno ogni 12 mesi: il cosiddetto *over 75 check*. Conseguentemente è giustificato ritenere che non vi sia gruppo di controllo o che comunque lo studio, in definitiva, più che misurare l'efficacia della valutazione multidimensionale in quanto tale abbia confrontato modulazioni diverse della medesima metodologia fornendo quindi indicazioni non circa l'utilità e l'efficacia della medesima bensì relativamente a interpretazioni e modulazioni differenziate, tutte ampiamente discutibili. Basta ricordare a quest'ultimo riguardo i limiti, noti e dimostrati, dello *screening* condotto per mezzo delle interviste postali<sup>2</sup>.

Inoltre la scelta della randomizzazione dei quattro diversi metodi di approccio dei soggetti da studiare, anche se giustificata dai ricercatori, rappresenta pur sempre un'anomalia o quantomeno una novità del metodo nonostante alla fine sembri che i 4 *cluster* dei 43.219 individui inclusi siano fra di loro confrontabili. La ricerca è stata condotta su un territorio vasto e in *setting* fra di loro non omogenei: non vi era, rispetto al singolo soggetto, unicità dell'accesso allo studio e dei criteri che lo regolano, in quanto come detto, in realtà sono state randomizzate 109 procedure e non i singoli individui. Conseguentemente non si può con certezza escludere il rischio di una qualche disomogeneità nelle 4 sottopopolazioni così determinatesi. Non è infatti chiaro se la pesatura di alcune caratteristiche dei singoli individui, la cui determinazione può dipendere dalla "taratura" del metodo utilizzato quali ad esempio l'autonomia funzionale e l'abuso di bevande alcoliche, sia avvenuta previa standardizzazione *inter-raters* dei criteri valutativi.

In aggiunta occorre ricordare che sappiamo con certezza che i questionari postali hanno una bassa sensibilità nell'evidenziazione dei problemi presenti rispetto alla somministrazione-valutazione diretta al punto da perderne quasi il 50% come emerso dallo studio pubblicato da Smeeth e richiamato alla nota 2.

Vi sono poi alcune considerazioni di carattere geriatrico che vale la pena ricordare.

Inizierei col sottolineare che non si può certamente parlare, come sembra di capire dalle letture di taluni passaggi del testo e come già sottolineato, di un confronto *multidimensional versus usual care*, visto che i percorsi assistenziali innescati - qualunque essi fossero - erano certamente a carattere multidimensionale indipendentemente dalla configurazione formale del team in quanto venivano cercati e si prevedeva di farsi carico della totalità dei problemi presenti indipendentemente dal dominio di appartenenza. Si potrebbe anzi postulare che il committente, vale a dire il MRC, nel momento in cui disegna uno studio il cui scopo è valutare se esistano differenze fra lo *screening* selettivo e quello globale (ma sempre nell'ambito di un approccio multidimensionale) o fra la presa in carico specialistica geriatrica e quella generalista è come se ammettesse che il confronto col placebo è da considerarsi ormai non etico. D'altronde si è sempre sostenuto che sono i metodi ed i contenuti del lavoro assistenziale e non la casacca dei professionisti l'elemento chiave del miglioramento del processo di cura all'anziano.

Richiamerei l'attenzione anche sul lieve miglioramento della qualità di vita - ancora una volta statisticamente non significativo - che si sarebbe registrato a distanza di tre anni, la durata dello studio. Riteniamo, come altri, che un modello assistenziale in grado di garantire un livello di qualità di vita invariato e anzi leggermente migliorato nonostante l'invecchiamento in soggetti di età superiore a 75 anni, sia da prendere in seria considerazione dato che, come noto, la stabilizzazione del quadro nel tempo è obiettivo di grande valore in geriatria, spesso ottimo surrogato di un miglioramento a volte assai improbabile.

Per ridurre il rischio di incorrere negli *end points* negativi maggiori quali ad esempio l'istituzionalizzazione, l'anziano deve essere valutato al domicilio con periodicità<sup>3</sup> al fine di cogliere i nuovi problemi con tempestività e, se possibile, affrontarli e risolverli prima che essi abbiano prodotto conseguenze irreversibili. Non stupisce quindi che un singolo *assessment* triennale, che nello studio MRC non viene ripetuto secondo i ritmi di un periodismo almeno annuale come invece sarebbe da preferirsi, si sia rivelato non in grado di ridurre significativamente il rischio di istituzionalizzazione anche se, come puntualizzato in precedenza, questo dato va letto secondo una prospettiva più coerente con i criteri propri alla gerontologia, disciplina nell'ambito della quale un abbattimento del 17% di taluni *out-co-*

mes non è privo di valore e forse *cost-effectiveness*.

Infine alcune considerazioni sull'assenza di differenze di risultato fra i due bracci di soggetti affidati all'intervento del team specialistico geriatrico ed i due invece affidati all'intervento, pure multidimensionale, ma non specialistico. Dalla lettura dell'articolo che descrive il disegno dello studio <sup>4</sup> risulta difficile capire quali fossero i requisiti per definire gli elementi di discriminazione operativa fra le due tipologie di team. In altri termini non appare ben chiaro in cosa consistesse il differenziale di trattamento o di sapere professionale che il *cluster* di soggetti dei due bracci a gestione geriatrica (uno per ciascuna delle due popolazioni delineate dai due diversi metodi di *screening* globale e mirato) riceveva rispetto a quelli degli altri due bracci (anch'essi distribuiti uno in ciascuno dei due raggruppamenti principali indotti dai due diversi *screening* preliminari). Per esemplificare: si trattava semplicemente della presenza di un geriatra all'interno dello staff o tutti i professionisti erano specialisti *old oriented*? Vi erano differenze tangibili nella gestione dei problemi? O si trattava semplicemente di staff facenti capo a reparti ospedalieri di geriatria? È probabile che, come pare di capire, siano state raggruppate procedure preesistenti alquanto eterogenee fra di loro senza che venisse preliminarmente verificata la sussistenza di un criterio unico, forte e condivisibile per definire geriatrica l'una piuttosto che l'altra. Tutto ciò induce il rischio di azzerare le differenze reali fra i due metodi. Si badi bene che non si tratta di una distinzione capziosa o di questione meramente definitoria se è vero, come probabilmente è vero, che professionisti formati ed esperti in una disciplina particolare come la geriatria sono in grado di fornire un valore aggiuntivo sia all'inquadramento dei problemi sia alla loro soluzione. Se le cose stanno in questi termini, il giudizio che si può ricavare dallo studio circa il valore di una proce-

dura geriatrica rispetto ad una che geriatrica non è, diviene conseguentemente aleatorio, discutibile e, forse, fuorviante. Tanto più che sappiamo che i risultati dell'intervento al domicilio sono operatore-dipendente <sup>5</sup>.

Le conclusioni che quindi si possono trarre dalla lettura dell'articolo, peraltro di grande interesse, sono essenzialmente due.

La prima è che il fenomeno noto da quasi mezzo secolo <sup>6</sup>, se non addirittura da prima, in base al quale nell'anziano vi è una sottostima di quasi il 50% dei problemi, richiede approcci ad hoc imperniati sul *case-finding* di cui occorre cercare l'applicazione più convincente <sup>7</sup> e, soprattutto, su metodiche multidimensionali. Nella revisione sistematica richiamata dalla nota 3 si concludeva che l'intervento al domicilio risulta efficace a condizione che esso avesse i requisiti della multidimensionalità, della caratura geriatrica e della continuità nel tempo. Per limitarsi ad alcuni richiami bibliografici, una metanalisi di studi controllati del 1993 <sup>8</sup> era già in grado di evidenziare il beneficio dell'approccio multidimensionale così come d'altronde anche la casistica a tutti nota studiata al *Geriatric Research Education & Clinical Center* (GRECC) di Los Angeles <sup>9</sup> i cui risultati hanno contribuito a meglio definire il profilo dell'intervento necessario. Quindi è giustificato sostenere che la maggiore efficacia sull'anziano del metodo multidimensionale era già ragionevolmente dimostrata dalla ricerca, anche rispetto alle regole delle evidenze cliniche, già prima dell'articolo di Fletcher che quindi non smentisce e non aggiunge alcunché.

In secondo luogo la comparazione fra un *assessment* multidimensionale geriatrico ed uno invece non specialistico, ci è parsa non convincente per le ragioni richiamate e pertanto, come si dice in questi casi, occorrono studi ulteriori meglio finalizzati se ci si riferisce a questo scopo preciso. Nel frattempo, quantomeno, sarebbe prudente sospendere ogni giudizio.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Fletcher AE, Price GM, Wng ES, Stirling SL, Bulpitt CJ, Nunes M, et al. *Population based multidimensional assessment of older people in UK general practice. A cluster-randomized factorial trial.* Lancet 2004;364:1667-77.
- <sup>2</sup> Smeeth L, Fletcher AE, Stirling S, Nunes M, Breeze E, Ng E, et al. *Randomized comparison of three methods of administering a screening questionnaire to elderly people: findings from the NRC trial of the assessment and ma-*

*agement of older people in the community.* BMJ 2004;323:1403-7.

- <sup>3</sup> Stuck AE, Egger M, Hammer A, Minder CE, Beck JK. *Home visits to prevent nursing admission and functional decline in elderly patients: systematic review and regression meta-regression analysis.* JAMA 2002;287:1022-8.
- <sup>4</sup> Fletcher AE, Jones DA, Bulpitt CJ, Tulloch AJ. *The MRC trial of assessment and management of older people in the community: objectives, design and intervention.* BMC Health Ser Res 2002;2:21-31.

- <sup>5</sup> Stuck AE, Minder CE, Peter-Wuest I, Gillmann G, Egli C, Kesslerling AM, et al. *A randomised trial of in-home visits for disability prevention in community-dwelling older people at low and high risk for nursing-home admission.* Arch Int Med 2000;160:977-86.
- <sup>6</sup> Willimson J, Stokoe IK, Gray S. *Old people at home, their unreported needs.* Lancet 1964;1:1117-20.
- <sup>7</sup> Egger M. *When, where and why do preventive home visits work?* BMJ 2001;323:724-5.
- <sup>8</sup> Stuck AE, Siu AL, Wieland GE, Adams J, Rubinstein LZ. *Comprehensive geriatric assessment. a meta-analysis of controlled trials.* Lancet 1993;342:1032-6.
- <sup>9</sup> Rubinstei LZ, Aronow HU, Schloe M, Steiner A, Alessi CA, Yahas KE, et al. *A home-based geriatric assessment, follow-up and health promotion program : design, methods and base-line findings from a 3-year randomized trial.* Aging Clin Exp Res 1994;6:105-20.



ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

## L'anziano uremico in dialisi: paradigma dell'anziano fragile

### The frailty of elderly uraemic patients on dialytic treatment

G. TOIGO\*, R. SCEUSA\*, M. GRIGNETTI\*\*, G. PANZETTA\*\*

\* Dipartimento di Scienze Cliniche, Morfologiche e Tecnologiche, Sezione di Geriatria, Università di Trieste; \*\* Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera di Trieste

**The prevalence of uraemic dialysed patients aged 75 or more is progressively increasing. These patients suffer from the peculiar clinical complexity of the uraemic syndrome. Therefore they are severely frail for many clinical and physiopathological reasons. The cooperation between Gerontologists and Nephrologists is strongly needed to identify the reasons and the treatment of such a deep frailty of elderly patients, as well as to properly treat the complexity of the uraemia. Data from the Registry of the Nephrological ward in Trieste suggest that the patients survival is strongly determined by an ADL and IADL dependency. However the comorbidities in very old patients aged 85 or more are rather uncommon: the principle that age cannot be considered an absolute discriminant reason for any diagnostic or therapeutic intervention is strongly supported by these data.**

**Key words:** Uraemia • Dialysis • Frailty • Elderly

In un recente articolo del Giornale Italiano di Nefrologia <sup>1</sup> è comparsa la descrizione di un caso clinico riguardante una paziente centenaria, sottoposta per cinque anni a trattamento dialitico senza particolari eventi avversi, né bisogno di ospedalizzazione. Gli autori ritengono che il caso supporti la conclusione che non possa essere solamente l'età a determinare la negazione del trattamento dialitico, ma che la decisione di iniziare questa terapia in pazienti molto anziani debba essere determinata sia dall'esperienza professionale del medico che dall'autonomia e dalla condivisione partecipativa del paziente. Peraltro, la definizione dell'autonomia residua di questi pazienti e della loro capacità di assumere una decisione partecipativa al programma terapeutico sono atti di peculiare competenza geriatrica, campo di applicazione della metodica di valutazione ed intervento multidimensionale <sup>2</sup>.

Il paziente anziano uremico in trattamento dialitico cronico raggruppa in sé molti elementi di grande fragilità. La durata del trattamento sostitutivo, che si protrae per molti anni, amplifica tale debolezza e fa di questo paziente l'oggetto di interesse peculiare del Geriatra (Tab. D).

La sindrome uremica è di per sé caratteristicamente corredata da un interessamento plurimetabolico e multiorganico, che richiede al curante una capacità di analisi clinica del paziente particolarmente spiccata, ma al tempo stesso non disgiunta da una capacità di sintesi efficace. La comorbidità, espressione cardine della fragilità



**Tab. I.** Elementi di fragilità più frequenti nel paziente uremico in dialisi.

Comorbidità accentuata	Infiammazione cronica
Polifarmacoterapia complessa	Dipendenza economica, povertà
Malnutrizione	Deficit sensoriali progressivi
Dipendenza fisica	Cronicità del trattamento
Deficit cognitivo	Istituzionalizzazione
Riduzione della mobilità	Stato socio- ambientale critico
<i>Burn-out dei Caregivers</i>	Isolamento
Depressione	

dell'anziano, si esprime nel paziente in dialisi in modo particolarmente complesso<sup>3</sup>. Fanno parte del quadro clinico dell'uremico in dialisi le molteplici manifestazioni della cardiopatia ischemica, dall'insufficienza coronarica cronica, alla sindrome coronarica acuta, all'infarto con le sue complicanze immediate e tardive. La miocardiopatia è favorita da una precoce aterosclerosi (di origine complessa e multifattoriale) ed è accompagnata dal quadro dello scompenso cardiaco congestizio, talora precipitato dalle modificazioni acute della volemia del periodo interdialitico.

La mancanza dell'azione omeostatica ed endocrina del rene espone l'uremico ai gravi rischi delle potenzialmente letali disionie, a una cronica anemia (solo parzialmente correggibile con la moderna terapia farmacologica), alle gravi conseguenze dell'alterato metabolismo del calcio e del fosforo con i conseguenti complessi fenomeni patologici multiorganici tipici dell'iperparatiroidismo secondario.

Il paziente uremico sviluppa una malnutrizione proteico energetica qualitativamente e quantitativamente molto severa<sup>4</sup>, malgrado le costanti (quando non assillanti) raccomandazioni dietetiche. Le sue manifestazioni sono molteplici, ciascuna con immediate conseguenze cliniche (deficit immunitari, complicanze infettive, disturbi nel metabolismo e nel trasporto dei farmaci, riduzione del potenziale antiossidante), tra le quali spicca la riduzione della massa muscolare scheletrica. Quest'ultimo fenomeno (elemento preponderante della cosiddetta *wasting syndrome*) si distingue per rapidità di insorgenza e per meccanismi eziologici da quello più propriamente collegato all'invecchiamento ("sarcopenia"). La combinazione dei due fenomeni involutivi (francamente patologico il primo, con caratteri para-fisiologici il secondo) si riflette profondamente sulla scarsa mobilità<sup>5</sup> di questi pazienti, altro importante elemento di fragilità. L'ipomobilità infatti comporta automati-

camente una riduzione dell'autonomia funzionale e può essere concausa delle cadute<sup>7</sup> e condizionare la prognosi del paziente anziano<sup>8</sup>. Benché sia raro trovare nei pazienti in dialisi gradi estremi di carenza di autonomia (quando essi compaiono, preludono all'impossibilità di affrontare con la necessaria continuità lo stress del trattamento dialitico tri-settimanale), questa ipomobilità richiede comunque un'organizzazione assistenziale efficiente specifica.

L'uremia determina una riduzione della tolleranza glucidica, che facilita la comparsa di un diabete mellito potenziale. È ben noto inoltre che il diabete mellito si complica in una percentuale elevata dei casi con una nefropatia diabetica dall'espressione clinica complessa e multiforme, che spesso conduce all'insufficienza renale cronica terminale e quindi alla dialisi. Tra tutti i pazienti in dialisi in Italia, circa il 12% è diabetico. Questa percentuale è più che doppia nei grandi anziani. I pazienti diabetici a loro volta sviluppano più facilmente una serie di complicazioni subentranti, che rendono complesso il trattamento dialitico.

Da quanto esposto, risultano già evidenti alcuni punti di similitudine tra il paziente geriatrico e il paziente uremico (la malnutrizione, la comorbidità, l'ipomobilità, le preponderanti patologie cardiovascolari ed infettive). Esistono in effetti molte altre similitudini che verranno qui solo citate, le quali hanno tuttavia una valenza prognostica e un'influenza sulla qualità di vita di importanza davvero fondamentali. Tali aspetti riguardano la depressione<sup>9</sup>, i deficit cognitivi di grado più o meno avanzato<sup>10</sup>, fino ai gradi più severi della demenza primitiva o secondaria, la dipendenza economica e la povertà, la dipendenza fisica, l'impossibilità di raggiungere una guarigione completa, la lunga durata della condizione di fragilità, associata spesso all'istituzionalizzazione dei pazienti. La cronicizzazione di una condizione di per sé incompatibile con la vita, qual è la progressiva riduzione della funzione renale, espone il paziente anche per la sola variabile legata all'età, ad una situazione di cronica debolezza.

I pazienti con età superiore a 65 anni costituiscono oggi la maggioranza dei dializzati e tendono ad aumentare nei Registri di tutti i Paesi industrializzati. L'uremia cronica si avvia a diventare una malattia tipica dell'età adulta ed avanzata. Un fenomeno peculiare che si è verificato negli ultimi anni è l'aumento progressivo non solo dei pazienti anziani in dialisi, ma soprattutto di quelli *old old* con età superiore ai 75 anni. Secondo il primo rapporto del Registro Nazionale del Regno Unito, il 15% dei pa-



zienti che entrano in dialisi ha più di 75 anni e negli ultimi dieci anni negli Stati Uniti il numero dei nuovi pazienti con età superiore a 75 anni è aumentato di oltre 4 volte ed ha attualmente toccato il 10%. È prevedibile che la richiesta di trattamento sostitutivo nei pazienti uremici debba crescere soprattutto nei pazienti anziani in emodialisi del 4,5-6% all'anno fino al 2010, senza raggiungere una stabilizzazione per almeno 25 anni<sup>11</sup>. In Italia il Registro Nazionale della Dialisi mostra dati di incidenza e prevalenza degli ultrasessantacinquenni ben superiori, rispettivamente pari al 24% e al 17%.

Sembra quindi che venga a delinearsi una categoria sempre più numerosa di pazienti, che non solo presentano sul piano clinico motivi per sviluppare una fragilità spiccata, ma che per le intrinseche caratteristiche del trattamento a loro riservato sono destinati a vedere aggravata per molti anni la loro condizione, senza prospettiva di guarigione o di attenuazione della malattia, salvo per i rari casi in cui è ipotizzabile l'attuazione di un trapianto renale.

Alcuni anni fa in un editoriale su *Geriatric Nephrology and Urology*, M. J. Bia scriveva: "We also need to provide improved training in geriatrics for nephrologists so that we and transplant surgeons can deliver better medical care to an aging population of patients with end stage renal disease"<sup>12</sup>. Sembra oggi più razionale che il Geriatra, almeno laddove esista un'Unità di Geriatria per acuti, offra la sua collaborazione al Nefrologo nella cura degli anziani in dialisi, e che sia quanto mai necessario aprire un dibattito su questo argomento tra società scientifiche.

Alcuni elementi particolari di questo dibattito, oltre che quelli legati agli aspetti appena delineati, potrebbero essere:

- la grande peculiarità e poliedricità del quadro clinico dell'uremia cronica, ad affrontare il quale è essenziale l'esperienza dello specialista Nefrologo;
- il fatto che alcuni degli elementi caratterizzanti dell'intervento geriatrico (cura ad esempio degli aspetti socio-assistenziali, psicologici, nutrizionali, con presenza delle specifiche figure professionali) sono già parzialmente rappresentati nei reparti di Nefrologia e Dialisi, che li hanno acquisiti come risorse autonome;
- la differente vocazione culturale delle due specialità mediche di più elevata valenza tecnologica la Nefrologia, più umanistica e a vocazione "olistica" la Geriatria;
- gli elementi epidemiologici sopra descritti, che hanno prodotto solo recentemente coscienza di un problema in via di rapido sviluppo legato all'età avanzata dei pazienti.

Bisogna poi ricordare altri due aspetti socio-economici che contribuiscono a conferire peculiarità al paziente dializzato. Il primo è l'esistenza di Associazioni forti e ben organizzate a tutela di questi pazienti, tra le quali spicca l'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED). Esse, con il loro supporto sociale e con la loro valenza anche politica, concorrono certamente all'attenuazione di alcuni dei motivi di fragilità di questi pazienti, quali l'isolamento, la povertà o la franca indigenza, il vivere dimenticati. In Geriatria esistono associazioni di grandezza più limitata e apparentemente di minor peso specifico collegate alla protezione di alcune categorie di pazienti altrimenti fragilissimi, quali i pazienti dementi o gli affetti da Morbo di Parkinson.

Il secondo aspetto è costituito dal fatto che gli elevati costi del trattamento dialitico sono collegati ad un forte mondo produttivo industriale.

Al contrario la Geriatria è spesso produttrice di costi sociali, quasi completamente a carico della comunità, che hanno minori riverberi positivi su attività produttive industriali. Una maggiore autonomia finanziaria anche nell'età avanzata, opposta alla frequente attuale insufficienza di mezzi, potrebbe fare aumentare il valore aggiunto economico della cura dei pazienti anziani, ed opporsi al dilagante "ageismo" che connota ancora largamente l'atteggiamento della società attuale verso i bisogni delle età avanzate.

La coesistenza delle competenze geriatriche e nefrologiche nello stesso reparto, in una forma organizzativa mirata alle esigenze di questi pazienti affatto particolari, potrebbe ripercorrere le esperienze positive maturate nel campo dell'integrazione operativa tra i reparti di Ortopedia o di Chirurgia e quelli di Geriatria<sup>13 14</sup>.

Sulla base di queste considerazioni, abbiamo effettuato una revisione dei dati del Registro di Dialisi e Trapianto del Reparto di Nefrologia e Dialisi di Trieste. I dati del Registro consentono di estrarre informazioni riguardanti la malattia renale di base, le modalità di inizio del trattamento dialitico, il tipo di accesso vascolare, la presenza di comorbidità, lo stato di nutrizione, l'autonomia motoria e lo stato neuropsichico. Benché la metodica da tempo adottata nel registro della Dialisi del reparto di Nefrologia non prevedesse l'impiego degli stessi strumenti propri della Valutazione Multidimensionale Geriatrica, suggeriti dalla Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, essa ha comunque permesso l'estrapolazione di dati funzionali e di comorbidità di grande interesse. A maggior ragione

**Tab. II.** Pazienti entrati in dialisi dal 1991 al 2003 a Trieste (numero e percentuale per classi di età).

Età	16-64 anni	65-74 anni	> 75 anni
Anno	N (%)	N (%)	N(%)
1991	11 (48)	9 (39)	3 (13)
1992	13 (45)	9 (31)	7 (24)
1993	15 (44)	14 (41)	5 (15)
1994	12 (44)	13 (48)	2 (8)
1995	11 (24)	24 (54)	10 (22)
1996	16 (53)	7 (24)	7 (23)
1997	18 (40)	13 (29)	14 (31)
1998	24 (53)	13 (29)	8 (18)
1999	11 (30)	14 (38)	12 (32)
2000	23 (46)	13 (26)	14 (28)
2001	18 (38)	14 (30)	15 (32)
2002	12 (28)	13 (30)	18 (42)
2003	15 (30)	15 (30)	20 (40)
Media annuale	15.3 (39.4)	13.2 (33.9)	10.4 (26.7)
Totale	199 (39)	171 (34)	135 (27)

**Tab. III.** Prevalenza delle comorbidità nelle diverse classi di età (anni 1991-2002).

Età (anni)	75-79	80-84	> 85	totale
Pazienti, n	61	35	16	112
Comorbidità (%)				
Cardiopatía ischemica	66	63	44	62
Scopenso cardiaco	59	57	37	55
Vasculopatía periferica	67	49	25	55
Vasculopatía cerebrale	41	34	31	37
BPCO	26	20	19	23
Malattie del collagene	8	3	6	6
Ulcera peptica	28	31	12	27
Ictus cerebrale	13	9	12	12
Diabete mellito	28	34	25	29
Neoplasia	18	20	25	20
Comorbidità (n/paziente)	3,6	3,2	2,6	3,3

sembra quindi auspicabile l'adozione di una metodologia più diffusa e largamente validata nella popolazione anziana.

Il Reparto serve una popolazione di circa 250.000 abitanti caratterizzata per ragioni sociali e probabilmente etniche da una netta prevalenza di soggetti adulti ed anziani. Il numero degli ultrasessantacinquenni residenti a Trieste è attestato da molti anni intorno alle 65.000 unità (26 % della popolazione totale), mentre il numero dei soggetti con età superiore a 75 anni è salito da 28841 unità nel 1991 a 31410 nel 2001, cioè dall'11.53% al 12.56% della popolazione totale (+ 8.9%).

Tra il Gennaio 1991 e il Dicembre 2003 sono entrati in dialisi 505 pazienti. Di essi (Tab. II) 135, cioè il 27% del totale, avevano più di 75 anni. Dalla stessa tabella è possibile notare l'aumento progressivo del numero e della percentuale dei pazienti con età superiore a 75 anni.

Meno della metà di questi pazienti anziani ultra 75enni erano entrati in dialisi in modo elettivo e di essi solo circa la metà con un accesso vascolare predisposto. È di grande interesse il fatto che la maggior parte di questi fragilissimi anziani entrasse in dialisi con criterio di urgenza, per un'insufficienza renale acuta irreversibile (8,9%), per im-

**Tab. IV.** Tassi di mortalità nelle diverse classi di età (anni 1991-2002).

Età (anni)	75-79	80-84	> 85	totale
Pazienti, n (%)	61 (54)	35 (31)	16 (15)	112
Mortalità (%)				
A 6 mesi	13.3	23.5	17.6	16.1
A 1 anno	16.6	34.7	58.8	29.4
A 18 mesi	27.8	40.6	64.7	38.6
A 2 anni	40.0	53.6	82.3	52.1

**Tab. V.** Tassi di mortalità nei pazienti dipendenti e non dipendenti (anni 1991-2002).

Pazienti	dipendenti	non dipendenti	totali
N°	35	77	112
Mortalità (%) *			
6 mesi	28.6	10.4	16.1
1 anno	39.4	24.6	29.4
18 mesi	51.5	32.4	38.6
2 anni	63.3	46.9	52.1

\* = *Log rank* test applicato alle curve di sopravvivenza:  $p < 0.03$ .

provviso peggioramento di una funzione renale già cronicamente compromessa (11,6%), per emergenze o a seguito di complicanze di altri quadri clinici complessi (11,6% e 34%). Il 54% di essi era compreso nella fascia tra 75 e 79 anni, il 31% tra gli 80 e gli 84 anni e il 15% aveva più di 84 anni. La frequenza di comorbidità era eccezionalmente elevata: la Tabella III riporta la frequenza globale della cardiopatia ischemica, dello scompenso cardiaco, delle vasculopatie, della BPCO e del diabete.

È particolarmente interessante la considerazione che il numero delle comorbidità nei pazienti in dialisi tendesse a diminuire con l'aumentare dell'età: nei pazienti "oldest old", con più di 85 anni, il numero delle comorbidità era ridotto di circa il 30% rispetto ai pazienti tra i 75 e i 79 anni, mentre 20 pazienti non mostravano alcuna o una sola comorbidità. Queste considerazioni, unite alla lunga sopravvivenza e all'accettabile qualità di vita dei pazienti, dimostrano una volta di più che non esiste giustificazione alla discriminazione delle prestazioni sanitarie sull'unica base dell'età.

La mortalità (Tab. IV) cresceva ovviamente con l'età, ma al contrario di quanto atteso, non era cor-

relata alla comorbidità complessiva o ai singoli quadri sintomatologici (cardiomiopatia, vasculopatia, ecc). La variabile che la condizionava in modo preponderante (Tab. V) era al contrario la grave condizione di dipendenza, identificata dalla presenza di una grave situazione di malnutrizione (valutazione globale, accoppiata alle misure antropometriche e ai marker biochimici) o dalla mancanza di autonomia nelle attività del vivere quotidiano (pazienti confinati a letto o in sedia a rotelle) o da significativi deficit cognitivi. Nei 35 pazienti (31,2% del totale) in cui erano presenti una o più di tali condizioni, è stata rilevata una maggior mortalità a breve e a lungo termine. Se questi dati saranno confermati in casistiche più ampie, risulterà chiaro che anche in dialisi i grandi anziani debbano essere costantemente valutati per la dipendenza e la fragilità come già avviene in ambito esclusivamente geriatrico. La prevenzione e il corretto approccio terapeutico di queste condizioni aprono problematiche totalmente nuove per i Nefrologi, ma potrebbero contribuire a migliorare la prognosi di una categoria di pazienti particolarmente difficile, che si avvia anche a diventare prevalente nei Centri dialisi.

La percentuale dei pazienti uremici in trattamento dialitico con più di 75 anni di età tende ad aumentare progressivamente. Questi pazienti presentano spiccata complessità e numerosi elementi clinici che ne determinano una grande fragilità. La collaborazione tra Nefrologo e Geriatra sembra perciò oggi estremamente attuale e necessaria nella definizione dei problemi e della loro soluzione secondo le indicazioni metodologiche della Valutazione Multidimensionale Geriatrica. I dati del Registro di Dialisi e Trapianto di Trieste suggeriscono l'esistenza di una grave si-

tuazione di dipendenza, la quale condiziona in modo preponderante la loro sopravvivenza. La presenza di comorbidità riveste invece un'importanza minore soprattutto nei pazienti di età particolarmente avanzata (> 85 anni), confortando quindi il principio che l'età avanzata non deve costituire un motivo di discriminazione neppure in questo modello clinico tanto severo.

**Parole chiave:** Uremia • Dialisi • Fragilità • Anziano

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Di Benedetto A, Buono A, Cappabianca F, Marinelli G. *Cento anni di vita, da cinque anni in dialisi...un caso che fa riflettere*. Giorn It Nefrol 2002;19:350-2.
- <sup>2</sup> AA.VV. *Linee guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'Anziano Fragile nella rete dei servizi*. G Gerontol 2001;49:1-76.
- <sup>3</sup> Delaroziere JC, Gentile S, Devictor B, Bongiovanni I, Sambuc R, Robert A, et al. *Epidemiological characteristics of elderly dialysed patients aged 75 and more. Study conducted in the Provence Alpes - Cote d'Azur region of France*. Press Med 2003;32:1835-9.
- <sup>4</sup> Joly D, Anglicheau D, Alberti C, Nguyen AT, Touam M, Grunfeld JP et al. *Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes*. J Am Soc Nephrol 2003;14:1099-101.
- <sup>5</sup> Wellard S. *Validation of physical activity measurement for people on dialysis treatment*. EDTNA ERCA J 2003; 29: 140-2.
- <sup>6</sup> Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. *The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency*. Am J Kidney Dis 2004; 43: 861-7.
- <sup>7</sup> Roberts RG, Kenny RA, Brierley EJ. *Are elderly haemodialysis patients at risk of falls and postural hypotension?* Int Urol Nephrol 2003;35:415-21.
- <sup>8</sup> Sietsma KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. *Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease*. Kidney International 2004; 65:719-24.
- <sup>9</sup> Troidle L, Watnick S, Wuerth DB, Gorban-Brennan N, Klinger AS, Finkelstein FO. *Depression and its association with peritonitis in long term peritoneal dialysis patients*. Am J Kidney Dis 2003;42:350-4.
- <sup>10</sup> AR Sehgal, SF Gray, PB DeOreo, PJ Whitehouse. *Prevalence, recognition and implications of mental impairment among Hemodialysis Patients*. Am J Kidney Dis 1997;30:41-9.
- <sup>11</sup> Roderick P, Davies R, Jones C, Feest T, Smith S, Farrington K. *Simulation model of renal replacement therapy: predicting future demand in England*. Nephrol Dial Transplant 2004;19:692-701.
- <sup>12</sup> Bia MJ. *Geriatric issues in renal transplantation*. Geriatr Nephrol Urol 1999;9:109-13.
- <sup>13</sup> Adunsky A, Lusky A, Arad M, Heruti RJ. *A comparative study of rehabilitation outcomes of elderly hip fracture patients: the advantage of a comprehensive orthogeriatric approach*. J Gerontol 2003;58:542-7.
- <sup>14</sup> Bell R, Rosenthal RA. *Surgery in the elderly*. In: Hazzard VR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, eds. *Principles of geriatric medicine and Gerontology*. New York: McGraw Hill 1999:391-411.



ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

## ***Behave-AD-FW Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale: studio di attendibilità della versione italiana della scala***

### **Behave-AD-FW Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale: reliability of the italian version of the scale**

D. VIALE\*, R.M. MEREU\*, G. ASUNI\*, J.M.A DEMURU\*, D. FIOCCA\*, P. MELE\*,  
M. GUICCIARDI\*\*, P. F. PUTZU\*

\* Centro Alzheimer e Ambulatorio per Disturbi della Memoria, Divisione Geriatria P.O. "S.S. Trinità" Asl 8, Cagliari; \*\* Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Cagliari

**Context:** The new Behave-AD-FW is an instrument, appositively designed to access potentially remediable symptoms in Alzheimer's disease patients, it also evaluates the outcome of pharmacological and non pharmacological treatments. It consists of 25 items grouped into 7 categories. Each symptom is scored on severity and on its frequency on four-point scales. The instrument is administered to a well informed caregiver and symptoms are referred to the previous two week. Its reliability, construct validity and criterion validity have already been demonstrated in its original version by Prof. B. Reisberg.

**Objective:** Objective of the present study is to describe the Italian version of the scale and evaluate its reliability.

**Method:** The scale has been administered to 40 caregiver of 40 patients who attended the Alzheimer Center. Different types of dementia were included in the sample of patients. Two clinicians separately and independently rates the responses on the scale in order to evaluate the intraclass correlation coefficients (ICCs).

**Results:** ICCs for severity score in the categories had a range between 0.96 to 1.00; ICCs calculated on frequency had a range between 0.98 and 1.00; ICCs for total frequency-weighted score for the seven categories ranged from 0.94. to 0.99 (P < 0.001).

**Conclusion:** Results indicates that Italian version of Behave-AD-FW is a reliable instrument.

**Key words:** BPSD • Alzheimer's Disease • Behave AD-FW

## **Introduzione**

I disturbi comportamentali e psicologici (BPSD), insieme al declino cognitivo e alla perdita funzionale, sono una delle componenti caratterizzanti il quadro clinico della demenza. Secondo diversi studi tali disturbi risultano essere i maggiori responsabili della difficoltà di gestione ed assistenza del paziente da parte dei *caregiver*, peggiorano la loro qualità di vita e rappresentano la più frequente causa di istituzionalizzazione dei malati di AD<sup>1,2</sup>.



È stato dimostrato che il 70-90% dei pazienti colpiti da AD sviluppa sintomi comportamentali nelle varie fasi della malattia, indipendentemente dal declino cognitivo<sup>3</sup>. Secondo altri autori i disturbi comportamentali seguirebbero una traiettoria curvilinea rispetto alla progressione temporale della demenza<sup>4</sup>. Pertanto si possono verificare nel corso della malattia dei sintomi comportamentali che inizialmente peggiorano ma successivamente regrediscono, mentre si ha un progressivo e consistente peggioramento dei disturbi cognitivi e funzionali. Un secondo aspetto legato ai disturbi comportamentali riguarda il fatto che essi, sebbene frequenti, non si manifestino necessariamente nel corso della malattia, mentre questo accade sempre nel caso dei disturbi cognitivi e funzionali.

Infine è importante osservare che il trattamento dei BPSD potrebbe essere accompagnato da un peggioramento dei disturbi cognitivi, o da una loro stabilità o addirittura da un loro miglioramento<sup>5,6</sup>. Rispetto all'eziopatogenesi gli studi più recenti tendono a considerare i BPSD come la risultante dell'influenza di alcuni fattori: a) le modificazioni biologiche indotte dalla patologia; b) le caratteristiche di personalità premorbosa del paziente; c) l'ambiente; d) la qualità delle relazioni interpersonali. Non è ancora chiaro il differente peso che questi fattori possono avere nell'insorgenza e nel decorso dei BPSD; appare tuttavia di fondamentale importanza dal punto di vista clinico una loro valutazione chiara e indipendente per meglio conoscere gli esiti del loro trattamento sia esso farmacologico che non farmacologico, come nel caso di un trattamento protesico (ambientale, relazionale, cognitivo-comportamentale). Per tali ragioni da anni gli studiosi hanno rivolto l'attenzione ad individuare degli strumenti che fossero in grado di rilevare solo ed esclusivamente i disturbi del comportamento tipici della malattia di Alzheimer, escludendoli e separandoli dai sintomi cognitivi e funzionali. L'approccio diagnostico e terapeutico alla persona malata di demenza è incentrato sulla valutazione multi dimensionale di tipo geriatrico la cui validità è stata ampiamente dimostrata in diversi studi degli ultimi 15 anni<sup>7</sup>. Attualmente è in corso una disamina sulla qualità dei diversi strumenti di valutazione e sulla applicabilità nella pratica quotidiana. Nella valutazione del comportamento e dei disturbi psicotici vi sono inoltre delle difficoltà in più legate alla coesistenza dei disturbi cognitivi che rende più difficile, per l'operatore e per il familiare, la reale definizione della sintomatologia. A questo scopo esistono tutta una serie di strumenti che, semplificatamente, possono essere raggruppati in due tipologie: a) sca-

le di tipo globale che esaminano una ampio range sintomatologico comportamentale e psicotico; b) scale più specifiche verso un determinata sintomatologia o funzione come la *Clinical Insight Rating Scale* (CIR) per la consapevolezza di malattia<sup>8</sup>, la *Geriatric Depression Scale* (GDS)<sup>9</sup>, la *Hamilton Scale for Depression*<sup>10</sup> o la Cornell sempre per la depressione, particolarmente indicata nelle forme gravi di demenza<sup>11</sup>, la scala dell'aggressività di Ryden<sup>12</sup>, la scala per l'agitazione di Cohen-Mansfield<sup>13</sup> e la scala del comportamento alimentare (EBS)<sup>14</sup>. La *Behave-AD* è uno strumento per la rilevazione della gravità di 25 disturbi comportamentali potenzialmente trattabili che si manifestano con maggiore frequenza nei pazienti con AD. Di questo strumento, ideato da B. Reisberg nel 1987, è stata dimostrata la validità di costruito ovvero la sua capacità di rilevare molti sintomi specifici della patologia di Alzheimer e la loro indipendenza dalla progressione della sintomatologia cognitiva e funzionale. La *Behave-AD* ha anche dimostrato la sua attendibilità consentendo un'elevata percentuale di accordo intersiglatore<sup>15,16,17</sup>. Altri studi hanno evidenziato che può essere somministrata in modo attendibile anche tramite intervista telefonica<sup>18</sup>. La validità di criterio di questa scala si basa su due aspetti. Il primo riguarda la dimostrazione che i sintomi comportamentali da diretta osservazione del paziente per un breve periodo (circa 20 minuti), mostrano un'elevata e significativa correlazione di Pearson ( $r = 0.51$ ,  $P < .01$ ) con la loro rilevazione mediante *Behave-AD* somministrata al caregiver<sup>19</sup>. Il secondo aspetto si evidenzia dagli studi che mostrano la responsività del punteggio totale, di quello globale e dei punteggi delle categorie sintomatiche al trattamento sia di tipo farmacologico che non farmacologico<sup>20</sup>. Inoltre appare particolarmente significativo, rispetto alla validità di criterio, che tale responsività nei punteggi (sia della scala globale che in quelle delle categorie sintomatiche) si sia manifestata indipendentemente da qualsiasi tipo di effetto del trattamento sugli aspetti cognitivi. Tale strumento nel 2000 è stato aggiornato aggiungendo per ciascun item la frequenza relativa alla gravità del sintomo.

## Obiettivi

Lo scopo del presente lavoro è valutare l'attendibilità della versione italiana della nuova scala aggiornata, contenente la rilevazione aggiuntiva della frequenza. Il presente lavoro è stato possibile grazie all'autorizzazione da parte dell'autore Prof. Barry Reisberg.

Nei paragrafi successivi verrà descritta la metodologia per la somministrazione e la correzione del punteggio della nuova *Behave-AD-FW* nella sua versione tradotta.

## Materiali e metodi

La *Behave-AD-FW* è una scala composta da 25 item raggruppati in 7 categorie sintomatiche:

- a. ideazione paranoide e delirante;
- b. allucinazioni;
- c. disturbi dell'attività;
- d. aggressività;
- e. disturbi del ritmo diurno;
- f. disturbi affettivi;
- g. ansie e fobie.

Ognuno dei 25 item viene valutato rispetto alla gravità e rispetto alla frequenza su scale a 4 punti. La gravità viene valutata secondo:

- 0 = assenza del sintomo;
- 1 = presenza del sintomo;
- 2 = presenza del sintomo, generalmente accompagnato da una componente emotiva;
- 3 = presenza del sintomo, generalmente accompagnato da una componente emotiva e fisica.

La scala della frequenza prevede la rilevazione dei sintomi comparsi nell'arco delle due settimane precedenti:

- 1 = talvolta;
- 2 = per molti giorni;
- 3 = quotidianamente;
- 4 = più volte al giorno;

Questi punteggi sono applicati a 24 sintomi; per l'item n. 19 relativo ai disturbi del ciclo sonno/veglia non è applicabile il punteggio 4 (più volte al giorno) sia da un punto di vista concettuale che procedurale, pertanto la sua frequenza massima sarà data dal punteggio 3.

Ogni sintomo viene in primo luogo valutato rispetto alla sua gravità, e successivamente se ne rileva la frequenza. Per esempio, rispetto all'item 1 "delirio che le persone stiano rubando delle cose" un punteggio di 0 nella gravità (non presente) significa automaticamente 0 nella frequenza. Se per un paziente si rileva 1 nella gravità, ossia un delirio che qualcuno stia nascondendo gli oggetti, la frequenza viene riferita all'item di gravità maggiore. Il punteggio della gravità pesato per la frequenza per ciascuna singola categoria sintomatica viene calcolato moltiplicando i due valori frequenza per gravità per ciascun item e successivamente sommando i punteggi degli item appartenenti alle singole categorie. Il punteggio to-

tale è dato dalla somma dei punteggi delle sette categorie.

La scala è stata somministrata a 40 *caregiver* di 40 pazienti con una diagnosi di demenza di diverso tipo. I *caregiver* che hanno partecipato allo studio erano prevalentemente familiari (figlio/a, coniuge, fratello o sorella, nipoti e nuore). Tutte le somministrazioni sono state eseguite durante la normale attività ambulatoriale svolta presso il Centro Alzheimer e Ambulatorio per i Disturbi della Memoria della Divisione di Geriatria P.O. "S.S. Trinità" dell'Asl n. 8 di Cagliari nel periodo compreso tra gennaio e marzo 2003. È stato chiesto il consenso a tutti i partecipanti, nessun *caregiver* ha rifiutato di aderire allo studio. La procedura di somministrazione prevedeva la siglatura simultanea ed indipendente di 2 clinici: il primo intervistatore (geriatra o psicologo) somministrava la *Behave-AD-FW* al *caregiver* del paziente e siglava la scala; in modo simultaneo ed indipendente l'osservatore che assisteva alla somministrazione siglava anch'egli la scala senza avere alcuna possibilità di comunicare con il primo rispetto agli item o ai punteggi. Al termine della somministrazione il secondo osservatore poteva chiedere eventuali ulteriori informazioni per la siglatura.

Hanno partecipato in tutto 4 siglatori differenti che si sono alternati reciprocamente. È stato calcolato il coefficiente di correlazione intra classi ICCs secondo il metodo di Shrout and Fleiss<sup>21</sup> per i seguenti punteggi: a) gravità assegnata da ciascun siglatore a ciascun item; b) frequenza assoluta assegnata a ciascun item dai clinici; c) il punteggio ottenuto dal risultato di frequenza per gravità. Infine è stato calcolato il ICCs per ciascuna delle sette categorie e per il punteggio totale della scala dato dalla somma dei punteggi categoriali.

## Risultati

Il campione di pazienti dai quali sono state raccolte le informazioni sui disturbi comportamentali era costituito dal 67.5% di femmine e dal 32.5% di maschi. L'età media era 78.1. Il punteggio medio al MMSE era 19.22, d.s 4.90, con un range compreso tra 6 e 27.7. I pazienti inclusi nello studio presentavano vari tipi di patologia dementigena<sup>22</sup>: demenza di Alzheimer 62.5%, demenza fronto-temporale 2.5%, demenza vascolare 12.5%; altre forme 22.5%. La stadiazione secondo la CRD<sup>23</sup> è stata la seguente: CDR1 32.5%; CDR2 52.5%; CDR3 15%. I *caregiver* erano tutti adulti di età compresa tra i 27 e i 72 anni, il 65% erano figli dei pazienti, il 22.5% era il coniuge, 2.5% erano fratelli, il 10% altro.

Il coefficiente di correlazione intraclasse ICCs relativo alla gravità assoluta variava tra 0.96 (categoria ansia e fobia) a 1.00 (categoria allucinazioni); il ICCs relativo alla frequenza assoluta variava tra 0.98 e 1.00. L'ICCs per il punteggio della *Behave-AD-FW* gravità per frequenza era compreso tra 0.99 e 1.00. Rispetto alle categorie ICCs relativo alla frequenza per gravità variava da 0.94 a 1.00. Tutti i punteggi ottenuti sono statisticamente significativi e indicavano un eccellente accordo intersiglatore.

## Conclusioni

Il presente studio aveva come obiettivo quello di verificare la misura di attendibilità della scala *Behave-AD-FW*. La fedeltà o attendibilità delle misurazioni psicologiche effettuate mediante test, è ritenuto un aspetto integrante delle verifiche empiriche sulla validità dello strumento. Una scala si

**Tab. I.** Composizione del campione di pazienti per patologia.

Demenza di Alzheimer	62, 5%
Demenza fronto-temporale	2, 5%
Demenza vascolare	12, 5%
Altre forme	22, 5%

do due tipi di statistiche diverse: analisi della varianza e coefficienti di correlazione. Nel nostro studio è stato usato il coefficiente di correlazione intra classe ICCs secondo il metodo di Shrout and Fleiss il quale ha dato dei risultati che indicano un percentuale di accordo tra i siglatori che varia tra 0.94 e 1.00 (correlazione perfetta). Se ci atteniamo a questi risultati, la *Behave-AD-FW* si dimostra uno strumento affidabile e fedele, di facile e breve somministrazione, semplice nell'attribuzione del punteggio e nel calcolo dei punteggi totali. Essa infine

**Tab. II.** Distribuzione del campione rispetto alla *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) MMSE e punteggi alla *Behave-AD-FW*.

CDR	N	Età Medie e d.s.	MMSE Medie e d.s.	Behave freq. x grav. Medie e d.s.
1	13	75.69 ± 11.11	22.73 ± 3.55	31 ± 23.50
2	21	80.28 ± 7.12	17.99 ± 4.54	34 ± 19.79
3	6	75.66 ± 5.78	14.5 ± 3.69	68 ± 36.83

dimostra attendibile quando somministrata agli stessi soggetti da intervistatori diversi riproduce gli stessi risultati. Se una misurazione ha dei buoni requisiti di stabilità nonostante le variazioni accidentali, viene detta attendibile (*reliable*). Le verifiche empiriche di attendibilità riguardano: l'omogeneità o coerenza interna dell'insieme degli stimoli che compongono il test; l'oggettività delle rilevazioni che viene stimata riferendosi all'accordo tra operatori o tra strumenti usati per la rilevazione; l'accordo tra chi interpreta i risultati del test, fa diagnosi ed esprime valutazioni; la concordanza tra forme parallele; la stabilità delle reazioni di soggetti esaminati più volte ossia la verifica dei risultati al re-test<sup>24</sup>.

Nel presente studio l'attendibilità della *Behave-AD-FW* è stata rilevata mediante l'indice di accordo intersiglatore.

Questo aspetto dell'attendibilità, chiamato anche oggettività di valutazione, viene misurato applican-

do anche una valutazione globale relativa all'impatto dei sintomi sul *caregiver* e sul paziente. Appare importante fare alcune considerazioni circa l'utilità di questo strumento e quindi l'importanza di poter usare la versione italiana che ha dimostrato la sua attendibilità. A differenza di altri

**Tab. III.** Coefficienti di correlazione intraclasse

Categorie della <i>Behave-AD</i>	gravità	frequenza	gr. x freq.
Ideazione paranoide e del.	0.98	0.99	0.99
Allucinazioni	1.00	0.98	0.98
Disturbi dell'attività	0.99	1.00	0.99
Aggressività	0.99	1.00	0.99
Disturbi del ritmo diurno	1.00	0.99	0.99
Disturbi affettivi	0.98	1.00	0.97
Ansie e fobie	0.96	0.98	0.94
Totale	0.99	1.00	0.99



strumenti usati nella rilevazione dei disturbi comportamentali nella demenza, la *Behave-AD-FW* è stata ideata appositamente per rilevare i sintomi comportamentali potenzialmente trattabili nella patologia di Alzheimer e che non sono strettamente dipendenti dai sintomi cognitivi e funzionali. Un altro aspetto che la contraddistingue è che essa non segue un metodo di *screening* nella rilevazione dei sintomi, come si ritrova in altri strumenti, ma prevede che tutti i 25 sintomi siano indagati. La possibilità di rilevare i singoli sintomi nella loro gravità e frequenza consente di predisporre interventi specifici rivolti a ridurre l'ampiezza e la frequenza, con la possibilità di ottenere una misurazione chiara e attendibile del risultato di quel particolare intervento. Alcuni studi, inoltre, hanno dimostrato che le categorie sintomatiche della scala rispondono ai trattamenti indipendentemente dagli effetti che questi hanno sulla cognitività del paziente. Viene rafforzata l'ipotesi che considera i BPSD come indipendenti dai deficit cognitivi, influenzati da più fattori quali il danno biologico, fat-

tori psichici, relazionali e ambientali. La *Behave-AD-FW*, di cui si riporta una copia in appendice, consente una rilevazione specifica dei sintomi più frequenti nella patologia di Alzheimer, rendendola pertanto un'importante strumento nella fase diagnostica.

In conclusione, poichè i BPSD rappresentano un *outcome* principale nel trattamento Demenza di Alzheimer, appare di fondamentale importanza disporre di strumenti sempre più efficaci e sensibili per valutare l'esito del trattamento. La *Behave-AD-FW* nella sua versione italiana ha dimostrato, così come nella sua forma originale, di essere uno strumento affidabile, sensibile, di facile somministrazione utilizzabile nei vari contesti clinici e di ricerca scientifica.

Si allega la versione italiana della scala.

Parte dei dati riportati in questo articolo sono stati presentati al "3<sup>rd</sup> *Bologna International Meeting - Affective, Behavior and Cognitive Disorder in the Elderly*", Bologna, 19-21 Giugno 2003.

#### Versione italiana della scala

*Patologia Comportamentale nella Malattia di Alzheimer (Behave-AD-FW)<sup>1,2</sup>*  
*Scala di frequenza per gravità*  
*(basata su informazioni ottenute dal caregiver e altri informatori)*  
*Adattamento e traduzione italiana a cura di: P. F. Putzu, D. Viale, M. Deidda*

Nome paz. .... N. Ident. .... Data .....

Informatore ..... Grado di parentela/tipo di relazione .....

#### Parte 1: Sintomatologia

(Nelle precedenti 2 settimane o altrimenti specificato)

Intervallo di valutazione: \_\_\_\_\_ settimane

Cerchiare il più alto livello di gravità applicabile (0 a 3) per ciascun item; indicare la frequenza del sintomo al più alto livello di gravità (se presente) attraverso un ✓. Si attribuisce una frequenza di 3 o 4 soltanto se il comportamento con più alto livello di gravità indicato si verifica nella maggior parte dei giorni. Ciascuna categoria sintomatologica (da A a G) viene conteggiata indipendentemente.

#### A. Ideazione Paranoide e Delirante

(Un delirio è una falsa convinzione, non un errata identificazione o illusione)

##### 1. Delirio che "le persone stanno rubando delle cose"

Non presente.

Delirio che qualcuno stia nascondendo oggetti.

Delirio che qualcuno entri in casa e nasconda o rubi oggetti.  
Il paziente ascolta e parla con persone immaginarie che crede in casa.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

2. Delirio che "la propria casa non sia la casa propria"

Non presente.

Convinzione che l'abitazione nella quale il paziente risiede non sia la propria casa  
(es. fare le valigie per andare a casa; lamentarsi mentre è a casa propria: "portami a casa").

Tentativo di abbandonare l'abitazione per andare a casa.

Aggressività in risposta ai tentativi di chiudere l'uscita in modo forzato.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

3. Delirio che "il coniuge (o altro *caregiver*) sia un impostore"

Non presente.

Convinzione che il coniuge (o altro *caregiver*) sia un impostore.

Rabbia verso il coniuge (o altro *caregiver*) creduto un impostore.

Aggressività verso il coniuge (o altro *caregiver*) creduto un impostore.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

4. Delirio di essere abbandonato (ad es. istituzionalizzato)

Non presente.

Sospetto che il *caregiver* stia complottando il suo abbandono o l'istituzionalizzazione (es. al telefono).

Accuse di una cospirazione, di abbandonarlo o istituzionalizzarlo.

Accusa dell'imminente abbandono e istituzionalizzazione.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

5. Delirio di infedeltà (infedeltà sociale e/o sessuale)

Non presente.

Convinzione che il coniuge, i bambini e/o altro *caregiver* siano infedeli.

Rabbia verso il coniuge, i parenti, o altro *caregiver* per la loro infedeltà.

Aggressività verso il coniuge, i parenti, o altro *caregiver* per la loro infedeltà.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

6. Sospettosità/ Paranoia, di tipo differente da quelli sopra citati

Non presente.

Sospettosità (es. nascondere oggetti di cui successivamente non riescono a disporre o una affermazione come: "io non mi fido di te")

Paranoie (es. profonda convinzione riguardo alcuni sospetti e/o rabbia legata a tali sospetti).

Aggressività come conseguenza di alcuni sospetti.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

7. Deliri (non-paranoidei), di tipo differente da quelli sopra citati

Non presente.

Delirante.

Manifestazioni verbali o emotive come risultato dei deliri.

Azioni fisiche o aggressività come risultato dei deliri.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

B. Allucinazioni

8. Allucinazioni visive

Non presente.

Vaghe, non chiaramente definite.

Allucinazioni chiaramente definite di oggetti e persone (es. vedere altre persone a tavola).

Azioni verbali o fisiche o risposte emotive alle allucinazioni.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

9. Allucinazioni uditive

Non presenti.

Vaghe, non chiaramente definite.

Allucinazioni chiaramente definite di parole e di frasi.

Azioni verbali e fisiche o risposte emotive alle allucinazioni.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## 10. Allucinazioni olfattive

Non presenti.

Vaghe, non chiaramente definite.

Allucinazioni chiaramente definite (es. sentire l'odore di un fuoco o di qualcosa che brucia).

Azioni verbali o fisiche o risposte emotive alle allucinazioni.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## 11. Allucinazioni tattili (senso del tatto)

Non presenti.

Vaghe, non chiaramente definite.

Allucinazioni chiaramente definite (es. "qualcosa sta strisciando sul mio corpo?").

Azioni verbali e fisiche o risposte emotive alle allucinazioni.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## 12. Altre allucinazioni

Non presenti.

Vaghe, non chiaramente definite.

Allucinazioni chiaramente definite.

Azioni verbali e fisiche o risposte emotive alle allucinazioni.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

## C. Disturbi dell'attività

13. Vagabondaggio (es. lontano da casa o dal *caregiver*)

Non presente.

Alcuni tratti sono presenti, ma non sufficienti da richiedere sorveglianza.

Sufficienti da richiedere sorveglianza.

Azioni verbali o fisiche o risposte emotive nel tentativo di impedire il vagabondaggio.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## 14. Attività senza scopo (Abulia cognitiva)

Non presente.

Stereotipie, attività senza scopo (es. aprire e chiudere il portafogli, preparare e riporre gli

abiti ripetutamente, indossare e togliersi gli abiti, ripetere insistentemente richieste e/o domande).

Camminare a passo lento o altre attività senza scopo sufficienti a richiedere sorveglianza.  
Abrasioni o danni fisici risultanti dalle attività senza scopo.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

#### 15. Attività inappropriate

Non presenti.

Attività inappropriate (es. conservare e nascondere in posti inappropriati, come ad es. gettare abiti nell'immondizia o mettere piatti vuoti nel forno, comportamento sessuale inappropriato come ad es. esibirsi in modo inappropriato).

Presenti e sufficienti da richiedere sorveglianza.

Presenti e sufficienti da richiedere sorveglianza e accompagnate da rabbia o aggressività quando viene esercitata sorveglianza.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

#### D. Aggressività

#### 16. Sfuriate verbali

Non presenti.

Presenti (includono uso insolito di linguaggio scurrile o insulti).

Presenti e accompagnate da rabbia.

Presenti e accompagnate da rabbia e chiaramente dirette ad altre persone.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

#### 17. Minacce fisiche e/o aggressività

Non presenti.

Comportamento di minaccia.

Aggressività fisica.

Aggressività fisica accompagnata da veemenza.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

#### 18. Agitazione (modalità differenti da quanto sopra citato)

(es. rabbia non verbale; ostilità che include rifiutarsi di fare il bagno, di vestirsi, di continuare a camminare, di prendere medicine, iperventilazione ecc.)

Non presente.

Presente.

Presente con componenti emotive.

Presente con componenti emotive e fisiche.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## E. Disturbi del ritmo diurno

## 19. Disturbi nel ciclo sonno-veglia

Non presenti.

Risvegli ripetuti durante la notte (eccetto che per andare in bagno).

Un ciclo abituale di sonno a notte, compreso fra 50 e 75%.

Disturbo completo del ritmo diurno (meno del 50% del ciclo di sonno abituale a notte).

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## F. Disturbi affettivi

## 20. Episodi di pianto (o singhiozzare o altre modalità tipiche del pianto)?

Non presenti.

Presenti.

Presenti accompagnati da una componente affettiva.

Presenti e accompagnati da una componente affettiva e fisica (es. contorsione delle mani o altri gesti)

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

## 21. Umore depresso, altro

Non presente.

Presente (es. affermazioni occasionali "vorrei essere morto", "vorrei suicidarmi", "mi sento inutile", senza chiare componenti affettive).

Presente con chiare componenti (es. pensieri di morte).

Presente con componenti emotive e fisiche (es. gesti suicidari).

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## G. Ansie e Fobie

## 22. Ansia, riguardante eventi imminenti (sindrome di Godot)

Non presente.

Presente con ripetute domande e/o altre attività riguardanti appuntamenti e/o eventi imminenti (ad es. dove stiamo andando?).

Presente e fastidiosa per il *caregiver*.

Presente e intollerabile per il *caregiver*.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

23. Altre ansie(es. riguardante il denaro, il futuro, essere lontani da casa, la salute, la memoria, etc.; ansia generalizzata come per es. pensare che ogni cosa è terribilmente sbagliata)

Non presenti.

Presenti.

Presenti e fastidiosi per il *caregiver*.

Presenti ed intollerabili per il *caregiver*.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

24. Paura di essere lasciato solo

Non presente.

Presente con paura verbalizzata di essere lasciato da solo.

Verbalizzata e sufficiente da richiedere interventi specifici da parte del *caregiver*.

Verbalizzata e sufficiente da richiedere che il paziente sia in compagnia per tutto il tempo (es. il paziente deve vedere il *caregiver* in ogni momento).

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

25. Altre fobie (es. paura della folla, di viaggiare, del buio, delle persone/estranei, di fare il bagno ecc.).

Non presenti.

Presenti.

Presenti e di gravità sufficiente da richiedere un'azione specifica da parte del *caregiver*.

Presenti e sufficienti da impedire le attività del paziente.

Frequenza: (1)\_\_\_talvolta; (2)\_\_\_per molti giorni; (3)\_\_\_quotidianamente; (4)\_\_\_più volte al giorno.

Gravità X Frequenza = \_\_\_\_\_

Non specificati \_\_\_\_\_

Descrivere \_\_\_\_\_

Punteggi Gravità x Frequenza delle categorie:

Categoria A	Ideazione paranoide e delirante (item 1-7)	:	_____
Categoria B	Allucinazioni (item 8-12)	:	_____
Categoria C	Disturbi dell'attività (item 13-15)	:	_____
Categoria D	Aggressività (item 16-18)	:	_____
Categoria E	Disturbi del ritmo diurno (item 19)	:	_____
Categoria F	Disturbi Affettivi (item 20-21)	:	_____
Categoria G	Ansie e Fobie (item 22-25)	:	_____

Behave-AD    Punteggio totale Gravità x Frequenza: —————  
 (punteggio totale gravità x frequenza per le 7 categorie Behave-AD)

## Parte II. Valutazione Globale

Segnare una voce

I sintomi precedentemente segnalati sono di ampiezza sufficiente da essere:  
 per niente problematici per il *caregiver* o pericolosi per il paziente  
 lievemente problematici per il *caregiver* o pericolosi per il paziente  
 moderatamente problematici per il *caregiver* o per il paziente  
 gravemente problematici per il *caregiver* o pericolosi per il paziente

### Sintomi più problematici per il caregiver

Con riferimento ai sintomi che sono stati indicati, qual è il maggior problema per lei e/o per gli altri familiari che assistono il paziente?

Esaminatore: .....

Data .....

Commenti: \_\_\_\_\_

**Introduzione:** La scala *Behave-AD-FW* nella sua recente versione è uno strumento ideato per rilevare i disturbi comportamentali potenzialmente trattabili nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer; può essere inoltre utile nel valutare gli effetti dei trattamenti farmacologici e non. La scala è costituita da 25 sintomi raggruppati in sette categorie. Ogni sintomo viene rilevato rispetto alla gravità e alla relativa frequenza su scale a quattro punti. Tale strumento viene somministrato ad un caregiver informato sulle condizioni del paziente e sui sintomi riferibili alle due settimane precedenti. La sua affidabilità, la validità di costrutto e di criterio sono stati già studiati nella versione originale ideata dal Prof. Barry Reisberg.

**Obiettivo:** Lo scopo di questo lavoro è descrivere la versione italiana dello strumento e valutarne l'affidabilità.

**Materiali e Metodi:** In questo studio la *Behave-AD-FW* è stata somministrata a 40 caregiver di

40 pazienti seguiti presso il Centro Alzheimer e Disturbi della Memoria della Asl 8 di Cagliari. Fra questi pazienti vi erano soggetti affetti da varie forme di demenze. Due clinici si sono occupati della somministrazione della scala in contemporanea ed in modo indipendente al fine di rilevare l'accordo intersiglatore mediante il coefficiente di correlazione intraclassi.

**Risultati:** L'analisi dei dati ha riportato dei coefficienti di correlazione significativi che variavano tra 0.96 e 1.00 rispetto alla gravità nelle categorie; il coefficiente calcolato sulla frequenza variava tra 0.98 e 1.00; il coefficiente per i punteggi totali nelle categorie variava tra 0.94 e 0.99 ( $P < 0.001$ ).

**Conclusioni:** Questi risultati dimostrano un'alta affidabilità di questo strumento anche nella sua versione italiana.

**Parole chiave:** BPSD • Malattia di Alzheimer • *Behave-AD-FW*

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Knopman DS, Kitto J, Deinard S, Heiring J. *Longitudinal study of death and institutionalization in patients with*

*primary degenerative dementia.* J Am Geriatr Soc 1998;36:108-12.

<sup>2</sup> Finkel SI, Burns A. Eds. *Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research*



- update. *Int Psychogeriatr* 2000;12(Suppl 1):424.
- <sup>3</sup> Teri L, Rabin P, Whitehouse P, Berg L, Reisberg B, Sunderland T, et al. *Management of behavior disturbance in Alzheimer's disease current knowledge and future directions*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992;6:77-88.
  - <sup>4</sup> Finkel SI, Costa e Silva JC, Cohen GD, Miller S, Sartorius N. *Behavioral and psychological symptoms of dementia: a consensus statement on current Knowledge and implications for research and treatment*. *Am J Geriatric Psychiatry* 1998;6:97-100.
  - <sup>5</sup> Reisberg B, Ferris SH, Torrossian CL, Kluger A, Monteiro I. *Pharmacologic treatment of Alzheimer disease: a methodologic critique based upon current knowledge os symptomatology and relevance for drug trials*. *Int Psychogeriatr* 1992;4(Suppl 1):9-42.
  - <sup>6</sup> Reisberg B, Fransten EH, Sclan SG, Kluger A, Ferris S. *Stage specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer's disease: a study of 120 patients using the Behave-AD*. *Bull Clin Neuroscience* 1989;54:95-112.
  - <sup>7</sup> Trabucchi M. *Le demenze*. Torino: UTET 2002.
  - <sup>8</sup> Ott BR, Lafleche G, Whelihan WM, Buongiorno GW, Albert MS, Fogel BS. *Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease*. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 1996;10:68-76.
  - <sup>9</sup> Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.
  - <sup>10</sup> Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES. *Psicoterapia Interpersonale della Depressione*. Torino: Bollati Boringhieri 1989.
  - <sup>11</sup> Ballard C, Coope B, Qyebode F, Wilcock G. *Depression in dementia sufferers- comparison of diagnostic criteria*. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:123-4.
  - <sup>12</sup> Ryden MB. *Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988;2:342-55.
  - <sup>13</sup> Cohen-Mansfield J. *Agitated behaviors in the elderly. Preliminary results in the cognitively deteriorated*. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:722-7.
  - <sup>14</sup> Tully M. *The Eating Behavioral Scale: a simple method for assessing functional ability in patients with Alzheimer's disease*. *J Geront Nurs* 1997;23:9-15.
  - <sup>15</sup> Monterio IM, Boksay I, Auer SR, Torossian C, Sinaiko E, Reisberg B. *The reliability of routine clinical instruments for the assessment of Alzheimer's disease administered by telephone*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:18-24.
  - <sup>16</sup> Patterson MB, Schnell AH, Martin RJ, Mendez MF, Smyth KA, Whithouse PJ. *Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer's disease*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:21-30.
  - <sup>17</sup> Selan SG, saillon A, Fransen EH, Hugonot-Diener L, Reisberg B. *The Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (Behave-AD): reliability and analysis os symptoms category scores*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:819-30.
  - <sup>18</sup> Monteiro IM, Boksay I, Auer SR, Torossian C, Ferris SH, Reisberg B. *Addition of a frequency-weighted score to the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale: Behave-AD-FW: methodology and reliability*. *Eur Psychiatry* 2001;16(Suppl 1):5-24.
  - <sup>19</sup> Auer SR, Monteiro IM, Reisberg B. *The empirical behavioral pathology in Alzheimer's disease (E-Behave-AD) rating scale*. *Int. Psychogeriatr* 1996;8:247-66.
  - <sup>20</sup> Levy MA, Burgio LD, Sweet R, Bonino P, Janosky J, Perel J. *A trial of buspirone for the control of disruptive behaviors in community-dwelling patients with dementia*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:841-8.
  - <sup>21</sup> Shrout EP, Fleiss JL. *Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability*. *Psychol Bull* 1979;86:420-8.
  - <sup>22</sup> Rabins P, Blacker D, Bland W, Bright-Long L, Cohen E, Kats I, et al. *Practice guideline for treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life*. *Am J Psychiatry* 1997;155(Suppl 5):1-39.
  - <sup>23</sup> Hughes CP, Berg L, Danziger WL. *A new clinical scale for the staging of dementia*. *Br J Psychiat* 1982;140:566-72.
  - <sup>24</sup> Boncori L. *Teoria e Tecniche dei Test*. Torino: Bollati Boringhieri 1993.



RELAZIONE PRESENTATA IN OCCASIONE DEL 49° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA  
FIRENZE, 3-7 NOVEMBRE 2004

## Rischio e prevenzione cardiovascolare nell'anziano: ruolo dei PUFA n-3

### Cardiovascular risk and prevention in the elderly: role of n-3 PUFA

A. CAPURSO, F. PANZA, A. D'INTRONO, A. M. COLACICCO, C. CAPURSO, F. TORRES,  
S. A. CAPURSO, G. ARGENTIERI, V. SOLFRIZZI

Centro per lo Studio del Metabolismo Lipoproteico e dell'Aterosclerosi, Università degli Studi di Bari, Bari

There is great interest in learning more about the biological effects of the individual fatty acids, their role in chronic disease risk, and their underlying mechanisms of action. At present, both n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) are one of the most interesting focus of basic and clinic research for the prevention of cardiovascular disease. There is a long history of research providing the basis for the modification of existing dietary guidelines. From the effects of PUFA on lipoprotein metabolism, the knowledge about the biological effects of fatty acids has been implemented. Several epidemiologic, clinical, and experimental studies showed preliminary evidence of the beneficial effects of dietary supplementation with n-3 PUFA on cardiovascular mortality. In fact, PUFA intake was associated with an increased risk of atherosclerosis, given the effects of these fatty acids on platelet function, blood pressure, and endothelial activation. These emerging evidence suggest that with increasing fatty acid unsaturation, there is an accompanying increase in inhibition of endothelial activation. Furthermore, significative findings showed effects of n-3 PUFA in reducing the incidence of cardiac arrhythmias, and sudden cardiac death. In conclusion, the current evidence suggests that n-3 PUFA may have a role in reducing the impact of cardiovascular events, although further studies elucidating the possible link between the reduced incidence of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death by dietary intake of n-3 PUFA are warranted.

**Key words:** Polyunsaturated fatty acids (PUFA) • Cardiovascular disease • Prevention

### Introduzione

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) della serie n-3 o PUFA n-3 rappresentano una delle novità di maggiore interesse emerse negli ultimi anni nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. L'interesse sviluppatosi attorno a questi prodotti nasce da osservazioni epidemiologiche grazie alle quali si osservò come le popolazioni che consumavano notevoli quantità di pesce e di prodotti a base di pesce andassero incontro ad un'incidenza di malattie cardiovascolari sensibilmente inferiore rispetto alle popolazioni affini ma con dieta più varia. Queste osservazioni erano state condotte in particolare nella popolazione eschimese (gli Inuit), nella quale un consu-



mo elevato di pesce e derivati si associava ad un'incidenza particolarmente bassa di eventi cardiovascolari. I primi effetti biologici furono descritti in letteratura nei primi anni '80 evidenziando le loro azioni antiaterosclerotiche, antitrombotiche e anti-dislipidemiche. Successivamente, queste molecole sono state ulteriormente studiate permettendo di identificare altre loro azioni aggiuntive. In sintesi, l'effetto dei PUFA n-3 sui trigliceridi, la sua capacità di svolgere un'azione antiinfiammatoria e le sue proprietà antiaritmogeniche recentemente definite, hanno progressivamente allargato il quadro degli effetti biologici ad esso correlati.

### Acidi grassi e malattia coronarica: epidemiologia, *trials* clinici ed evidenze sperimentali

Poiché i *trials* vengono disegnati in maniera sempre più rigorosa, dai dati sono emersi diversi *trend*<sup>1,2</sup>. Viene riservata molta enfasi all'identificazione degli acidi grassi che meglio correlano con l'*end point* dello studio. I classici studi di Keys et al.<sup>3</sup> e di Hegsted et al.<sup>4</sup>, hanno dimostrato che gli acidi grassi saturi, che hanno una catena lunga da 12 a 16 atomi di carbonio (da C12:0 a C16:0), portano all'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo LDL, mentre gli acidi grassi C18:0 e gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) (cis18:1) non hanno effetti quando sostituiscono l'introito di carboidrati e i PUFA n-6 riducono i livelli plasmatici di colesterolo totale<sup>3,4</sup>.

Studi più recenti hanno dimostrato che i PUFA n-3 a lunga catena hanno effetti ipotrigliceridemizzanti e gli acidi grassi in forma *trans* fanno aumentare i livelli plasmatici di colesterolo totale. Gli studi epidemiologici hanno mostrato che l'*intake* di acidi grassi saturi è associato con un aumentato rischio di coronaropatia (*coronary heart disease* - CHD); l'*intake* di PUFA è invece associato con la maggior riduzione del rischio, mentre l'*intake* di MUFA è associato ad una minor riduzione del rischio di CHD. Sia i PUFA n-6 (acido linoleico) che i PUFA n-3 (acido linolenico) hanno effetti protettivi. Gli acidi grassi in forma *trans* sono forti predittori di aumento del rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai grassi saturi od ai carboidrati<sup>1</sup>.

È stato messo in dubbio l'assunto per il quale i grassi della dieta agiscono esclusivamente sui lipidi e sulle lipoproteine sieriche<sup>5,8</sup>. Il *Lyon Heart Study*<sup>5</sup> e l'*Indian Heart Study*<sup>6</sup> hanno entrambi provato che la dieta può prevenire gli eventi cardiovascolari fatali e non-fatali in soggetti con malattie cardiovascolari. In entrambi tali *trials* i grassi saturi sono

stati sostituiti con MUFA e con acido linolenico, un PUFA della serie n-3 contenuto nell'olio di colza. Nei regimi dietetici utilizzati in questi lavori è stato anche aumentato l'*intake* di frutta e verdura. Questi lavori hanno anche mostrato come il consumo di olio di pesce riduca la mortalità per tutte le cause<sup>7,8</sup> e la morte per cause cardiovascolari<sup>8</sup> in pazienti con pregresso infarto miocardico.

Allo scopo di esaminare gli effetti degli acidi grassi della dieta sull'aterosclerosi sono stati condotti degli studi su primati<sup>9,10</sup>. Sono stati utilizzati regimi dietetici contenenti acidi grassi saturi, MUFA e PUFA (includendo sia i PUFA n-3 che i PUFA n-6). Il grado di aterosclerosi delle arterie coronarie (misurato in base all'area intimale) era minore in un gruppo di soggetti sottoposto a dieta con PUFA rispetto ai gruppi che seguivano un regime dietetico con acidi grassi saturi e MUFA. Scimmie nutrite con MUFA sviluppavano aterosclerosi coronarica in misura sovrapponibile a quelle nutrite con grassi saturi<sup>9</sup>. I livelli di colesterolo LDL erano simili nelle scimmie nutrite con PUFA e MUFA ed erano inferiori rispetto a quelli degli animali nutriti con acidi grassi saturi. Si è osservato un aumento del colesteril-oleato negli esteri di colesterolo plasmatici delle scimmie sottoposte a dieta ad elevato *intake* di MUFA; tale dato correlava con la concentrazione a livello coronarico di esteri di colesterolo, che veniva utilizzata per stimare il grado di aterosclerosi di quel distretto vascolare<sup>10</sup>. L'attivazione dell'enzima ACAT2 (che è responsabile della formazione del colesteril oleato e della sua secrezione epatica), può spiegare come i MUFA della dieta promuovano l'aterosclerosi in maniera non proporzionale rispetto ai loro effetti sui livelli plasmatici di LDL colesterolo plasmatico. È stato dimostrato che sia i PUFA n-6 (specialmente l'acido linoleico) che i PUFA n-3 (specialmente l'acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico) hanno effetti protettivi. Il dato che una dieta ricca in MUFA conduca allo sviluppo di un grado di aterosclerosi maggiore rispetto a quello al quale conduce una dieta ricca in grassi polinsaturi, nonostante i livelli di LDL e di HDL siano sovrapponibili, suggerisce che anche fattori di rischio non lipidici possano giocare un ruolo strategico nell'aterogenesi. Sono quindi necessari ulteriori studi con end-point cardiovascolari che vadano al di là della misurazione di marker surrogati di rischio per CVD (lipidi e lipoproteine plasmatici), al fine di valutare l'effetto degli acidi grassi sull'uomo. A tal riguardo vi sono evidenze che anche un singolo pasto ad elevato *intake* di grassi (monoinsaturi o saturi) sia in grado di danneggiare la funzionalità endoteliale<sup>11</sup>. Tale dan-

no può essere considerato un evento precoce nel processo di aterogenesi.

## Acidi grassi, coagulazione e funzionalità piastrinica

La trombosi è un importante aspetto nelle malattie cardiovascolari. Il sistema della coagulazione, che comprende le piastrine e le proteine della coagulazione, gioca un ruolo nell'evoluzione della placca ateromasica e negli eventi successivi alla fissurazione che conducono alla trombosi ed alla malattia sintomatica. Poiché è chiara l'importanza dei fattori dell'emostasi, il possibile coinvolgimento delle abitudini dietetiche nella regolazione di tale sistema è attualmente oggetto di ricerca. I componenti dietetici influenzano diversi fattori della coagulazione<sup>12,13</sup>. Per esempio, quando una dieta ad elevato contenuto di grassi viene rimpiazzata da un regime a basso contenuto di grassi e con elevato introito di fibre, l'attività del fattore VII diminuisce ed aumenta l'efficienza del sistema fibrinolitico endogeno. Gli studi sulla relazione tra acidi grassi della dieta e fattori dell'emostasi mostrano generalmente che le proteine del sistema della coagulazione non sono influenzate dalle modificazioni del tipo di grassi dietetici, come i grassi saturi, MUFA, e gli isomeri *trans* o polinsaturi della serie n-6.

Le piastrine svolgono diverse funzioni nell'aterosclerosi, infatti esse accelerano il processo di aterogenesi aderendo a lesioni ulcerate o fissurate e partecipando alla formazione del trombo occlusivo. I lipidi sono importanti costituenti della membrana piastrinica e sono anche importanti nel meccanismo della trasduzione intracellulare del segnale. Molti studi hanno approfondito la relazione tra acidi grassi della dieta e funzione piastrinica, sebbene la maggior parte di essi sia stata condotta in un piccolo campione di soggetti umani ed in modelli animali. L'interpretazione dei risultati è difficile a causa delle metodologie usate per la misurazione della funzionalità piastrinica. Un altro limite è rappresentato anche dalla scarsa o nulla valutazione della composizione lipidica della membrana piastrinica e dalle problematiche inerenti la relazione tra gli studi condotti *in vitro* e quelli condotti *in vivo*. La composizione della dieta e la durata delle modificazioni dietetiche non era comparabile tra i vari studi. Abbiamo pochi dati epidemiologici provenienti da studi *population-based* a causa delle difficoltà che si incontrano nella valutazione della funzione piastrinica e della composizione delle diete.

In generale, la composizione della membrana piastrinica sembra riflettere la composizione in acidi grassi della dieta. Infatti diete ricche in PUFA della serie n-3 riducono l'adesività piastrinica ad una dose fissa di agonista o richiedono una dose maggiore di questo per aggregare. Alcuni dati supportano l'effetto negativo dell'acido stearico contenuto nella dieta sull'aggregazione piastrinica. Sembra che nel contesto di un normale regime dietetico vi siano effetti degli acidi grassi sia a carico dei fattori della coagulazione sia a carico della membrana piastrinica. Comunque tali effetti sono secondari e clinicamente poco significativi<sup>14</sup>.

## Acidi grassi e pressione arteriosa

I risultati degli studi sperimentali, osservazionali e dei *trials* clinici indicano che la supplementazione della dieta con dosi elevate di PUFA n-3 (comunemente presenti nell'olio di pesce) possa ridurre la pressione arteriosa<sup>15,16</sup>. Comunque, sono necessarie dosi elevate (almeno 3 g/die) per osservare minimi effetti in individui non ipertesi e solo effetti modesti in soggetti ipertesi. L'acido docosaesaenoico è più efficace rispetto all'acido eicosapentaenoico. Fornire le elevate dosi necessarie ad ottenere l'effetto desiderato non rappresenta un approccio terapeutico percorribile per ridurre la pressione arteriosa.

Variazione del consumo dietetico di PUFA n-6 di breve durata hanno mostrato effetti scarsamente significativi sulla pressione arteriosa, sebbene vi siano alcune evidenze di un migliore effetto dei MUFA sulla riduzione della pressione arteriosa. Un consumo regolare di olio di pesce può anche ridurre la pressione arteriosa; in aggiunta, l'effetto dell'olio di pesce sulla riduzione del peso corporeo può contribuire ad un migliore controllo dei valori pressori.

## Acidi grassi ed endotelio

Sono stati condotti studi *in vitro* per la valutazione degli effetti degli acidi grassi a lunga catena sulle interazioni tra leucociti ed endotelio che sono importanti nel processo di infiammazione e aterogenesi<sup>17</sup>. Tali interazioni sono mediate soprattutto da fattori che regolano l'espressione delle molecole di adesione dei leucociti. Recenti evidenze mostrano come l'acido docosaesaenoico (un PUFA della serie n-3) riduca l'espressione endoteliale delle molecole di adesione delle VCAM-1 (molecole di ade-

sione alle cellule della parete vasale), della selectina-E, delle ICAM-1 (molecole di adesione intercellulare), di IL (interleuchina)-6, e IL-8, in risposta allo stimolo con IL-1, IL-4, *tumor necrosis factor* (TNF) o con endotossina batterica<sup>17</sup>. Al contrario, gli acidi grassi saturi non presentavano simili risposte inibitorie. In aggiunta, i risultati mostravano un progressivo aumento della risposta inibitoria agli acidi grassi direttamente proporzionale al grado di insaturazione ed a parità di lunghezza della catena carboniosa. Quindi i PUFA della serie n-3 sembrano avere il maggiore effetto inibitorio, seguiti dai PUFA n-6 ad un livello intermedio ed infine dai MUFA. Le evidenze più recenti indicano come l'aumento del potere di inibizione degli acidi grassi sull'attivazione endoteliale aumenti proporzionalmente al grado di insaturazione degli stessi.

## Acidi grassi ed aritmie cardiache

L'epidemiologia osservazionale ha esaminato con notevole attenzione la correlazione tra consumo di fonti alimentari di PUFA n-3, essenzialmente pesce e derivati, e l'incidenza di varie condizioni patologiche e cliniche. Nella maggior parte degli studi pubblicati, il maggior introito dietetico di PUFA n-3 si correla in modo continuo ed inverso con l'incidenza di malattia coronarica ed ictus ischemico. La riduzione degli eventi cardiovascolari di natura ischemica, che rappresentano la principale causa di morte nelle società occidentali, porta anche ad una riduzione della mortalità per qualunque causa. La maggior parte degli Autori ha attribuito questo effetto protettivo all'elevato contenuto di PUFA n-3 nelle diete ricche di pesce. Nello studio caso-controllo di Siscovick et al.<sup>18</sup>, è stata osservata una riduzione del rischio di arresto cardiaco primario nei soggetti con maggiore consumo di pesce nella loro dieta. Nel *Nurses Health Study* (NHS)<sup>19</sup> si è osservata una riduzione di circa il 30% del rischio di eventi coronarici maggiori nelle donne che integravano la loro dieta con PUFA n-3 rispetto a quelle in cui non era prevista alcuna supplementazione farmacologica o che non assumevano con la dieta quantità sufficienti di tali sostanze. In uno studio simile al NHS, il *Physicians' Health Study* (PHS)<sup>20</sup>, è stata recentemente valutata la correlazione tra concentrazioni plasmatiche di PUFA n-3 e rischio di morte coronarica improvvisa. Anche in questo studio i PUFA n-3 hanno manifestato un effetto protettivo ampio e significativo nei soggetti con livelli plasmatici elevati.

La capacità dei PUFA n-3 di influenzare alcuni pa-

rametri di fluidità e quindi di funzionalità delle membrane cellulari, incorporandosi nella loro struttura, rappresenta probabilmente il substrato della loro azione antiaritmogena. Sul piano generale, è noto che i PUFA n-3 vengono incorporati nella componente lipidica delle membrane cellulari: a seconda del grado di insaturazione, essi influenzano la fluidità delle membrane stesse, che a sua volta condiziona l'azione di molte proteine di membrana, tra le quali quelle dotate di un ruolo di canale o di carrier specifico. In colture di cardiomiociti di ratto neonato si sviluppano aritmie se al mezzo colturale vengono aggiunti calcio, digitalici e beta-agonisti. Queste aritmie possono essere efficacemente prevenute dall'aggiunta al mezzo di coltura di PUFA n-3. L'eliminazione dei PUFA n-3 dal mezzo di coltura ripristina l'aritmia, se l'aritmogeno è ancora presente.

Sul piano elettrofisiologico questo effetto antiaritmogeno è oggi in gran parte chiarito.

I PUFA n-3 inducono infatti iperpolarizzazione della membrana sarcolemmatica, probabilmente dovuta ad un effetto sui canali del sodio: ne consegue che è necessario uno stimolo di ampiezza maggiore per indurre la depolarizzazione della membrana stessa che inneschi il potenziale d'azione. Questo innalzamento della soglia assume particolare rilievo nel tessuto ischemico, nel quale le membrane tendono per vari motivi (essenzialmente deficit energetico) a spostarsi verso la depolarizzazione. In questo contesto, l'iperpolarizzazione di membrana antagonizza efficacemente lo sviluppo di aritmie.

L'azione antiaritmogena dei PUFA n-3 trova quindi riscontro non soltanto nei dati epidemiologici prima ricordati, soprattutto i dati del NHS e del PHS ma anche in alcuni importanti studi di intervento, i cui dati sono sostanzialmente coerenti. Nello studio *Diet and Reinfarction Trial*<sup>7</sup> (DART) condotto su soggetti con storia personale di infarto, il consumo di due pasti settimanali di pesce, o l'uso di PUFA n-3 a dosi equivalenti ha ridotto del 30% la mortalità coronarica nei due anni successivi. I dati più importanti relativi all'effetto antiaritmogeno dei PUFA n-3 sono quelli prodotti in Italia dal gruppo GISSI nell'ambito dello studio GISSI-Prevenzione<sup>8</sup>. Questo ampio studio di prevenzione secondaria, condotto su 11324 soggetti con pregresso infarto del miocardio, ha permesso di definire con chiarezza il ruolo dei PUFA n-3 nella prevenzione della morte coronarica post-infartuale. Il trattamento con 1 g/die di PUFA n-3 ha ridotto in modo significativo l'incidenza degli eventi cardiovascolari globali, ed in particolare ha dimezzato il numero dei casi di

morte improvvisa. Lo studio GISSI-Prevenzione ha anche confermato l'eccellente tollerabilità dei PUFA n-3 e l'assenza di interazioni importanti con altri farmaci utilizzati da questa popolazione.

## Conclusioni

Gli acidi grassi hanno importanti azioni sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Rispetto alle azioni di questi sui lipidi e sulle lipoproteine, si stanno comprendendo meglio altri effetti biologici degli acidi grassi. Rimane ancora molto da comprendere riguardo agli acidi grassi e alle loro azioni sui fattori della coagulazione, sulla funzione piastrinica, sulla pressione arteriosa, come anche agli effetti nei riguardi della fisiopatologia dell'aterosclerosi.

Gli acidi grassi insaturi (ad esclusione degli isomeri *trans*) hanno effetti protettivi sull'apparato cardiovascolare. Gli acidi grassi insaturi riducono i livelli plasmatici di colesterolo totale e di LDL quando sostituiscono gli acidi grassi saturi (da C12:0 a C18:0). I PUFA n-3 contenuti nell'olio di pesce diminuiscono i livelli di trigliceridi, influenzano favorevolmente la funzionalità piastrinica ed hanno lievi effetti sulla riduzione della pressione arteriosa in

soggetti ipertesi. Un'altra evidenza sperimentale indica come l'acido oleico diminuisca l'attività postprandiale del fattore VII della coagulazione.

Studi epidemiologici e studi clinici controllati hanno documentato effetti benefici degli acidi grassi insaturi (sia PUFA che MUFA) rispetto ai saturi sull'incidenza di malattia coronarica. Alcune evidenze ottenute su primati indicano peraltro un potenziale effetto proaterogeno dei grassi monoinsaturi paragonabile a quello dei grassi saturi. Stanno emergendo nuove tecnologie che renderanno possibile la produzione di grassi ed olii con un profilo lipidico modificato in grado di avere effetti benefici sia dal punto di vista nutrizionale che metabolico. Robuste evidenze scientifiche indicano come il regime dietetico ottimale per la riduzione del rischio di malattie croniche debba essere caratterizzato da un ridotto *intake* di acidi grassi saturi e dalla totale eliminazione dalla dieta degli acidi grassi in forma "*trans*" contenuti nei cibi preconfezionati. In virtù degli accertati benefici sulla salute riconosciuti agli acidi grassi insaturi e ai PUFA n-3 in particolare, è probabile che l'integrazione della dieta con una miscela di questi ultimi possa conferire maggiori benefici alla salute purché l'*intake* totale di grassi rimanga comunque moderato.

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) a lunga catena della serie n-3 ed n-6 rappresentano oggi uno dei più interessanti ambiti di ricerca in tema di prevenzione delle malattie cardiovascolari. A partire dagli effetti sul metabolismo lipidico che sono stati descritti in letteratura fin dagli anni '80, il quadro degli effetti biologici si è progressivamente ampliato. Diversi studi epidemiologici, sperimentali e clinici hanno dimostrato, anche se i dati sono da considerarsi ancora preliminari, i benefici della supplementazione dietetica con acidi grassi polinsaturi sulla mortalità cardiovascolare. Infatti è documentata l'azione dei grassi polinsaturi sulla fisiopatologia dell'aterosclerosi, in particolare sulla riduzione dell'adesività piastrinica, sulla chemiotassi e sulla produzione endoteliale di fattori proinfiammatori in risposta a stimoli stressanti di tipo chimico o biologico. Tali evidenze indicano anche che il potere inibitorio dei PUFA sulla attivazione endoteliale è direttamente proporzionale al grado di insaturazione

della catena carboniosa. Risultano significativi anche i dati relativi agli effetti dei PUFA della serie n-3 sull'incidenza delle aritmie cardiache e sulla pressione arteriosa, che si spiega con la loro proprietà di influenzare la fluidità e l'elettrofisiologia della membrana plasmatica dei cardiomiociti che condiziona l'azione di alcune proteine che svolgono funzioni di canale o *carrier* specifico. In conclusione, anche se sono necessari ulteriori studi a supporto delle azioni biologiche ed antiaterogene dei PUFA n-3, risulta chiaro come, nel contesto di un regime dietetico a moderato *intake* lipidico, tali costituenti abbiano certamente un ruolo primario in termini di benefici sullo stato di salute ed in particolare sugli eventi cardiovascolari che risultano essere la prima causa di morte nei paesi occidentali.

**Parole chiave:** Acidi grassi polinsaturi (PUFA) • Malattie cardiovascolari • Prevenzione

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. *Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women*. N Engl J Med 1997;337:1491-99.
- <sup>2</sup> Sacks FM. *Dietary prevention trials*. In: Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Ridker PM, eds. *Clinical Trials in Cardiovascular Disease: a companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia, Pa: WB Saunders 1999:423-31.
- <sup>3</sup> Keys A, Anderson JT, Grande F. *Serum cholesterol response to changes in diet, IV: particular saturated fatty acids in the diet*. Metabolism 1965;14:776-87.
- <sup>4</sup> Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. *Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man*. Am J Clin Nutr 1965;17:281-95.
- <sup>5</sup> de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Heart Study*. Circulation 1999;99:779-85.
- <sup>6</sup> Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. *Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up*. BMJ 1992;304:1015-9.
- <sup>7</sup> Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. *Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART)*. Lancet 1989;2:757-61.
- <sup>8</sup> GISSI Investigators. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione TRIAL: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico*. Lancet 1999;354:447-55.
- <sup>9</sup> Rudel LL, Parks JS, Sawyer JK. *Compared with dietary monounsaturated and saturated fat, polyunsaturated fat protects African green monkeys from coronary artery atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:2101-10.
- <sup>10</sup> Rudel LL, Haines J, Sawyer JK, Shah R, Wilson MS, Carr TP. *Hepatic origin of cholesteryl oleate in coronary artery atherosclerosis in African green monkeys: enrichment by dietary monounsaturated fat*. J Clin Invest 1997;100:74-83.
- <sup>11</sup> Vogel RA. *Brachial artery ultrasound: a noninvasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins*. Clin Cardiol 1999;22(Suppl 6):1134-39.
- <sup>12</sup> Pearson TA, LaCava J, Weil HF. *Epidemiology of thrombotic-hemostatic factors and their associations with cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr 1997;65(Suppl 5):1674S-1682S.
- <sup>13</sup> Marckmann P. *Diet, blood coagulation and fibrinolysis*. Dan Med Bull 1995;42:410-25.
- <sup>14</sup> Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, et al. *Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association*. Circulation 2001;103:1034-9.
- <sup>15</sup> Appel LJ, Miller ER, Seidler AJ, Whelton PK. *Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials*. Arch Intern Med 1993;153:1429-38.
- <sup>16</sup> Morris MC, Sacks FM. *Dietary fats and blood pressure*. In: Swales JD, ed. *Textbook of Hypertension*. Oxford, UK: Blackwell 1994:605-18.
- <sup>17</sup> De Caterina R, Liao JK, Libby P. *Fatty acid modulation of endothelial activation*. Am J Clin Nutr. 2000;71(suppl 1):213S-23S.
- <sup>18</sup> Siscovick DS, Raghunatan TE, King I, Weinmann S, Wicklund KG, Albright J, et al. *Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest*. JAMA 1995;274:1363-7.
- <sup>19</sup> Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. *Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women*. JAMA 2002;287:1815-21.
- <sup>20</sup> Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. *Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med 2002;346:1113-8.



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatria

G GERONTOL 2005;53:39-46

## 3<sup>rd</sup> FIRI Meeting on Biogerontology

### Intervention in Ageing IX

#### Autophagy in Ageing and age-associated diseases

HOTEL SAN MARCO, LARI AND CASCIANA TERME,

29<sup>th</sup> -30<sup>th</sup> APRIL 2005

Sono ormai molti gli studiosi che dicono che l'invecchiamento biologico è dovuto in larga misura all'accumularsi, nel tempo, delle lesioni (a carico di DNA, RNA, proteine, lipidi, organuli e membrane) provocate dalle decine di milioni di radicali generati ogni giorno dal normale metabolismo di ogni cellula. Infatti, nessuno dei meccanismi di riparazione cellulare è perfetto. Chi più si avvicina alla perfezione è il meccanismo di riparazione del DNA, che ripara circa 9.999 delle 10.000 alterazioni che ogni giorno tendono a mutare il patrimonio genetico di ogni nostra cellula. Tutti gli altri meccanismi riparativi sono assai meno efficaci. Per fortuna, la Natura ci ha insegnato ad usare un ulteriore meccanismo di riparazione, meno specifico ma capace di cancellare quasi ogni tipo di danno: il processo di autofagia. Si tratta di un processo che circoscrive in un vacuolo parti di citoplasma e poi le degrada con meccanismi autodigestivi, per produrre nutrimento, quando alle cellule manchi il cibo che serve per sopravvivere, cioè durante il digiuno. Quando nuovo alimento sarà disponibile, le cellule potranno risintetizzare ciò che avevano degradato, con il risultato di ringiovanire. È ormai accertato che questo è il meccanismo che spiega l'effetto anti-invecchiamento della restrizione calorica <sup>1</sup>. L'autofagia è anche un importante meccanismo di difesa contro ogni danneggiamento cellulare, ed il suo progressivo declino con l'età spiegherebbe l'associazione con l'età di molte malattie. Allo studio di questo importante meccanismo è dedicata la IX Giornata di Studio su "*Intervention on Aging*" organizzata dal Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento dell'Università di Pisa, con il Patrocinio della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria e della Fondazione Italiana per la Ricerca dell'Invecchiamento, in programma nel Castello di Lari (29 aprile) e a Casciana Terme, Grand Hotel San Marco (30 aprile), di cui vengono qui pubblicati il programma e i riassunti delle comunicazioni che saranno presentate da numerosi studiosi italiani e stranieri.

<sup>1</sup> Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. *The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases*. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2392-404.

29<sup>th</sup> April 2005, Castello di Lari

*Opening lectures* - H. 17.00-19.00

Peer Seglen (Oslo, Norway)

Patrice Codogno (Paris, France)

*A perspective view of autophagy*

*Signalling and autophagic regulation in health, aging and disease*



PACINEditore

■ Corrispondenza: Prof. E. Bergamini, Cattedra di Geriatria, Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento dell'Università di Pisa - E-mail: ebergami@med.unipi.it



*Short Communication*

Giovanni Miotto (Padova, Italy)

*Does leucine regulate autophagy through a plasma membrane receptor? Identification of a hepatic glycoprotein supporting this hypothesis*30<sup>th</sup> April 2005, Casciana Terme, Grand Hotel S. Marco1<sup>st</sup> Session – H. 9.00-12.30*Autophagy as a cell repair mechanism*

Angelo Borghetti (Parma, Italy)

Ana Cuervo (New York, USA)

*Proteasomal proteolysis in older cells**Autophagy as a cell repair mechanism: activation of chaperone mediated autophagy during oxidative stress**Enhancement of autophagy by nutrition**Autophagy and cellular aging*

Motoni Kadowaki (Niigata, Japan)

Alexei Terman (Linköping, Sweden)

General Discussion – H. 12.30-13.00

2<sup>nd</sup> Session – H. 14.00-17.30*Failure of autophagy in ageing and age-associated diseases*

Ettore Bergamini (Pisa, Italy)

*The involvement of autophagy in ageing and anti-ageing intervention*

Paul Saftig, E.L. Eskelinen (Kiel, Germany)

*Autophagy in age-associated diseases: myopathies*

David Rubinsztein (Cambridge, UK)

*The induction of autophagy reduces toxicity of polyglutamine expansions in polyglutamine diseases*

Ralph Nixon (New York, USA)

*Autophagy in age-associated diseases: neurodegeneration*

General Discussion – H. 17.30-18.00

The Meeting is closed – H. 18.00

**Abstracts****Multiphosphorylation of hepatocellular AMPK: implications for ageing**

T. Asmyhr, H.R. Samari, S. Hildonen, M. Helgerud, M.B. Dahl, P.O. Seglen

*Proteomics & Mammalian Cell Biology Section, The Norwegian Radium Hospital, Montebello, Oslo, Norway*

Activation of the AMP-activated protein kinase (AMPK) by antidiabetic biguanide drugs such as metformin and phenformin has been reported to extend the lifespan of treated mice<sup>1</sup>. Several effects of AMPK are thought to contribute to this beneficial effect, including reduced plasma cholesterol levels due to phosphorylation and inhibition of hepatic HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis. Furthermore, AMPK may reduce the plasma levels of fatty acids by inhibiting acetyl-CoA carboxylase (ACC), a key enzyme in fatty acid synthesis, and

by precluding activation of the hormone-sensitive lipase in a variety of tissues. Obesity is also prevented through a reduction in appetite, probably mediated by increased fatty acid oxidation<sup>2</sup>.

In accordance with the life-prolonging properties of AMPK, ageing in rats appears to be associated with reduced AMPK function, as indicated by a diminished ability to inactivate HMG-CoA reductase by phosphorylation<sup>3</sup>. Dietary restrictions were found to elevate AMPK activity and favour HMG-CoA reductase inactivation in old rats, as well as to extend their life-span significantly<sup>3,4</sup>. However rats on a normal diet exhibited no age-induced alterations in hepatic AMPK activity as measured by the basal level of phosphorylation at Thr-172, the activating site of the enzyme<sup>3</sup>. Similarly, the basal and AMP-stimulated activity of mouse cardiac AMPK towards a standard substrate (SAMS peptide) in an in vitro assay was unaffected by age<sup>5</sup>. How can this apparent unaffectedness of AMPK by age be reconciled with the lack of AMP-dependent HMG-CoA reductase phosphorylation in old rats?

One clue to the riddle may come from more detailed studies of AMPK activation. In isolated rat hepatocytes, we found that a specific AMPK activator, AICAR, as well as several protein phosphatase-inhibitory toxins induced phosphorylation at several sites on the AMPK alpha subunit in addition to Thr-172<sup>6</sup>. Furthermore, the beta subunit of AMPK was phosphorylated at a single site, Ser-108, in parallel with the alpha subunit phosphorylation. Only the multiphosphorylated enzyme was fully active in eliciting the phosphorylation of downstream substrates such as ACC, SEK1, JNK and S6 kinase. AMPK phosphorylated at just Thr-172, generally taken to represent the active enzyme, exhibited virtually no activity towards ACC, a direct AMPK substrate. Thr-172 phosphorylation is thus not a sufficient indicator of enzyme activity in situ, which could explain the relative functional inactivity, in old rats, of an enzyme that apparently is activated to the same extent as in young rats on the basis of this criterion alone.

#### References

- <sup>1</sup> Dilman VM, Anisimov VN. *Effect of treatment with pbenformin, diphenylhydantoin or L-dopa on life span and tumour incidence in C3H/Sn mice*. *Gerontology* 1980;26:241-6.
- <sup>2</sup> McCarty, M.F. *Chronic activation of AMP-activated kinase as a strategy for slowing age*. *Medical Hypotheses* 2004;63:334-9.
- <sup>3</sup> Marino M, Pallottini V, D'Eramo C, Cavallini G, Bergamini E, Trentalance A. *Age-related changes of cholesterol and dolichol biosynthesis in rat liver*. *Mech Ageing Dev* 2002;123:1183-9.
- <sup>4</sup> Pallottini V, Montanari L, Cavallini G, Bergamini E, Gori Z, Trentalance A. *Mechanisms underlying the impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in aged rat liver*. *Mech Ageing Dev* 2004;125:633-9.
- <sup>5</sup> Gonzalez AA, Kumar R, Mulligan JD, Davis AJ, Saupe KW. *Effects of aging on cardiac and skeletal muscle AMPK activity: basal activity, allosteric activation, and response to in vivo hypoxemia in mice*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R1270-R1275.
- <sup>6</sup> Samari H.R, Møller MTN, Holden L, Asmyhr T, Seglen PO. *Stimulation of hepatocytic AMP-activated protein kinase by okadaic acid and other autophagy-suppressive toxins*. *Biochem J* 2005 (in press).

#### Signaling and macroautophagy in mammalian cells

P. Codogno\*, A.J. Meijer\*\*

\* *INSERM U504, France*; \*\* *Department of Medical Biochemistry, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Holland*

Macroautophagy is an evolutionary conserved lysosomal pathway involved in the turnover of long-lived proteins and organelles. Macroautophagy starts with the formation of a multilayer membrane bound autophagosome that sequesters fractions of the cytoplasm. In mammalian cells, most of autophagosomes receive inputs from endocytic compartments before fusing with lysosomes where the degradation of the sequestered material is completed. The discovery of a family of genes (AuTophaGy [ATG]-related genes conserved from yeast to humans, and involved in the formation of autophagosomes has shed light on the importance of macroautophagy in physiology, adaptation to starvation, development and longevity) and pathophysiology (cancer, myopathies, neurodegenerative diseases). As a great number of extracellular stimuli (starvation, hormonal or therapeutic treatment) and intracellular stimuli (accumulation of misfolded proteins, invasion of microorganisms) is able to modulate the autophagic response, it is not

surprising that several signaling pathways are involved in the control of macroautophagy. This diversity also probably reflects the functional specificity of tissues and cells to respond to stress challenge. However several signaling pathways converge to the kinase mTOR (target of Rapamycin) which senses nutrient, metabolic and hormonal environments and which plays a major role in controlling autophagy. Inhibition of mTOR in response to nutrient and hormonal withdrawal and accumulation of protein aggregates has been shown to stimulate autophagy. In vivo, signaling through mTOR and its upstream regulators (class I PI3K, the GTPase Rheb) is sufficient to suppress starvation-induced autophagy. The stimulation of the activity of class I PI3K inhibits the autophagic pathway. The production of PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3 recruits the serine/threonine kinase Akt/protein kinase B (PKB) and its activator the kinase PDK1. This signaling pathway is negatively regulated by the tumor suppressor PTEN which dephosphorylates the D-3 position of PtdIns(3,4)P2 and PtdIns(3,4,5)P3. The overexpression of PTEN counteracts the down-regulation of macroautophagy by the stimulation of class I PI3K signaling pathway whereas the expression of a constitutively active form of PKB has an inhibitory effect on macroautophagy. Releasing the inhibitory effect of the class I PI3K pathway is a mechanism frequently observed to stimulate autophagy during developmental programmed autophagy, autophagic cell death and metabolic response. However the pivotal role of mTOR in the control of autophagy by amino acids, physiological inhibitors of autophagy, has been recently challenged and deserves close scrutiny.

Another common trait of the signaling of macroautophagy is the positive effect of tumor suppressor gene products acting in the class I PI3K signaling pathway (PTEN, TSC2) and in other signaling pathways (DAP kinase). This dependency of autophagy on tumor suppressor genes expression acting in signaling pathways and in the molecular machinery involved in the formation of autophagosomes (Beclin 1) may be at least in part responsible for the reduction of autophagic capacities frequently observed in cancer cells.

In conclusion, progress has been made in the understanding of the interplay between protein and lipid signaling to control macroautophagy. However unanswered questions remain concerning the interface between signaling endpoint and the core machinery engaged in the formation of the autophagosome in mammalian cells, the elucidation of the molecular basis for macroautophagy towards mitochondria and damaged structures for a better understanding of its role in cell death and ageing.

#### Does leucine regulate autophagy through a plasma membrane receptor? Identification of a hepatic glycoprotein supporting this hypothesis

G. Miotto

*Department of Biological Chemistry, University of Padua, Italy*

In liver, macroautophagy is the principal mechanism for degrading intracellular protein and is a major source of en-

ogenous amino acids for gluconeogenesis and other critical pathways early in starvation. The fact that autophagy is an ongoing process and subject to immediate feedback control by specific regulatory amino acids attests to its importance in cellular homeostasis. Although the effects of amino acids are strongly modulated by insulin and glucagon in the hepatocytes, amino acids are believed to represent prime regulators since the full range of deprivation-induced autophagy can be elicited by these agents in the absence of hormones. Of the 20 amino acids that turn over in protein, only 8 as a group (Leu, Tyr, Phe, Gln, Pro, Met, His, and Trp) possess direct inhibitory activity at physiological concentrations. Leucine is the dominant regulator since it is the most potent and is always required for maximal effectiveness.

Although actively sought, a molecular mechanism of amino acid inhibition of autophagy has not been established. The hypothesis that leucine has its own signal transduction mechanism, characterized by a recognition site at the cell surface, originated from a series of evidences obtained with leucine and structurally related analogues. These studies have clearly pointed out a close relationship between autophagic response and extracellular, but not intracellular, amino acid concentration. This hypothesis has been enforced by the result obtained with the Leu8-MAP, a large, not transportable, branched leucine-mimetic peptide. It was synthesized by attaching 8 residues of leucine to the 4a + 4e amino termini of a branched polylysine core (termed MAP for Multiple Antigen Peptide), thus creating a compact molecule of about 1900Da with leucine moieties arranged peripherally. When compared on a molar basis Leu8-MAP was as effective in suppressing autophagy as leucine and had the same apparent  $K_m$  (0.1 mM). Inhibition was specific for leucine since Ile8-MAP and Val8-MAP evoked no response.

The branched structure of MAP, together with the redundancy of leucine residues, has made possible the synthesis of a biologically active, biotin conjugated, azide derivative of the peptide [Leu7-(ASA)MAP-Biotin]. This provided a useful photo-probe to test the presence of the putative leucine receptor and to attempt its isolation and purification.

An approximately 103 kD protein, whose labeling was prevented > 90% by 5 mM Leucine, was found in plasma membrane enriched fractions of hepatocytes; valine and isoleucine did not compete, indicating that the photo-labeling was leucine specific. Biotin based affinity purification yielded a highly purified protein suitable for sequence determination by mass spectrometry. The protein was identified, with high degree of confidence (Mowse score > 350), as a multifunctional glycoprotein located on the hepatic plasma membrane, where it forms functional dimers. The functional link of this protein with autophagy is supported by the effects exerted by two distinct monoclonal antibodies. When added to isolated hepatocytes one antibody induced the inhibition of autophagy similarly to the amino acid; the second instead was able to modulate the responsiveness of the cells, since significantly enhanced the anti-proteolytic effect of the leucine, without exerting autophagy inhibition "per se".

The antibodies results, together with the high leucine specificity of the photo-labeling, strongly suggest that the identified protein has the function of leucine receptor in

liver. However, important aspects, as the site of leucine interaction and the mechanism of signal transduction, need further investigation.

#### **Proteasomic proteolysis in senescent cells exposed to heat shock**

R.R. Alfieri, M.A. Bonelli, S. Desenzani, A.F. Borghetti, P.G. Petronini

*Sezione di Patologia Molecolare ed Immunologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Parma, Italy*

Degradation of proteins in the cells occurs by proteasome, lysosomal compartment (autophagy) and other cytosolic or organelle proteases. The proteasome is considered one of the major proteolytic machinery responsible for the degradation of normal, defective or damaged proteins, thus playing a fundamental role in cellular homeostasis by regulating cell cycle, growth, differentiation and apoptosis. In human fibroblasts proteasomes are responsible of at least 40-60% of the degradation of both short-lived and long-lived proteins. In contrast to cytoplasmic localization of lysosomes, current data show that proteasomes besides being abundant in the cytoplasm are present also within the nucleus, thus indicating their unique role for regulating the turnover of nuclear proteins.

Cellular aging is characterized by various modifications in cell morphology, biochemical functions and gene expression. Moreover, decreased protein degradation, accumulation of abnormal proteins and diminished response to stress are characteristics documented in several aged organisms and cell models, including human fibroblasts (HF) during their replicative senescence in vitro.

We and other authors have shown that exposure of senescent HF to heat shock induced a marked reduction in the synthesis and accumulation of the major inducible heat shock protein 70 (HSP70). The exact lesion in the pathway of HSP70 gene expression involved depended on differences of culture conditions used. In the absence of serum, there was a marked decrease in the level and in the activity of the heat shock transcription factor HSF1 during heat shock. This result was consistent with the observed decrease in HSP70 mRNA level and HSP70 synthesis in heat-shocked, serum-deprived senescent HF and indicates that a decreased level/activity of HSF1 may be involved in the reduced expression of the inducible HSP70 gene in HF. Since level and activity of HSF1 was well counteracted by serum presence or addition of the proteasome inhibitor MG132, this last result suggests that heat shock unmasks in aged cells a latent proteasome activity responsible for HSF1 degradation.

In the presence of serum, the attenuated ability of senescent HF to induce HSP70 expression in response to heat shock appeared to result from an impairment in the post-transcriptional processing of the HSP70 mRNA with its diminished/absent accumulation in the cytoplasm. Interestingly, the transient exposure to MG132 during the heat shock induced aged HF to synthesize and accumulate high levels of HSP70, which resulted from both increased cytoplasmic levels and enhanced translation of HSP70 mRNA. Accordingly, the level of HuR, a protein known to stabilize

mRNAs (including HSP70 mRNA) containing AU-rich element, increased markedly in the nucleus and to a less extent in the cytoplasm following the MG132 treatment. This result is consistent with the proposed role of HuR in assisting HSP70 mRNA export to the cytoplasm or in antagonizing its degradation.

Several recent observations, including ours, point to a decline in proteasome function with aging even if there is no decrease in the proteasome content. In this context, the MG132-dependent increase of cytoplasmic accumulation of HSP70 mRNA and protein indicates that proteasomic activity remains in old HF, although it is impaired compared to young HF. Moreover, the increase in nuclear HuR following MG132 treatment suggests that the nuclear proteasomal system is only marginally affected by the senescence process.

### **Autophagy as a cell repair mechanism: activation of chaperone-mediated autophagy during oxidative stress**

A.M. Cuervo

*Department of Anatomy and Structural Biology, Albert Einstein College of Medicine, NY, USA*

Levels of damaged proteins increase in most cells and tissues as organisms age. Part of this accumulation results from a decreased ability of the cell surveillance systems to detect and eliminate abnormal components. In addition, because intracellular components are subjected to continuous turnover to guarantee their periodical renewal, malfunctioning of the proteolytic systems in old cells slows down protein degradation. As proteins remain longer inside cells, their probability of getting irreversibly modified or altered increase, contributing thus to the age-related accumulation of damaged cellular components.

We have previously identified a decrease with age in the activity of a lysosomal pathway involved in the selective degradation of soluble cytosolic proteins in most types of mammalian cells. This autophagic pathway, known as chaperone-mediated autophagy (CMA), is preferentially activated under stress conditions such as nutritional stress or exposure to different toxic derivatives. The ability of cells to upregulate CMA in response to these stressors decreases as they age, likely resulting in poor removal of proteins normally removed by this autophagic pathway.

The main peculiarity of CMA, when compared to other forms of autophagy, is its selectivity. Only soluble proteins containing a particular amino acid targeting motif in their sequence are recognized by a cytosolic chaperone, which targets them for lysosomal degradation via CMA. This selectivity confers CMA the ability to remove particular proteins from inside cells without altering neighboring ones. In fact, we have found that activation of CMA is part of the defensive response orchestrated by most cells during oxidative injury. A percentage of oxidized cytosolic proteins, both in rodent livers and in culture mouse fibroblast exposed to mild-oxidative stress, are degraded in lysosomes through CMA. Oxidizing conditions promote higher rates of CMA by affecting both the substrates and directly the lysosomal compartment. Oxidized substrates are more efficiently in-

ternalized into lysosomes, probably because the partial level of unfolding associated with the modification facilitates their recognition by the cytosolic chaperone and their interaction with the lysosomal receptor for this pathway. In addition, and independently of this effect on the substrates, lysosomes from cells exposed to mild-oxidative stress show enhanced ability for substrate translocation. Increased CMA in these lysosomes is likely a consequence of the larger number of translocation units in their membranes. Actually, the CMA receptor gene is among the many genes upregulated as part of the oxidative stress response.

This novel role of CMA in the removal of oxidized cytosolic proteins during mild-oxidative stress reinforces the contribution of the age-related failure in CMA to accumulation of damaged proteins in old tissues. In fact, in livers from old rodents we have found a striking correlation between the increase in the levels of oxidized proteins in the cytosol as the animal ages and the decrease in the amount of oxidized proteins detected inside CMA active lysosomes. Future efforts should be directed at elucidating whether other irreversible covalent protein modifications have a similar effect in protein removal by CMA, understanding what determines the degradation of damaged proteins by a particular proteolytic pathway or another, and devising interventions to enhance CMA activity and thus analyze possible beneficial effects of the restoration of this form of autophagy in old organisms.

### **Enhancement of autophagy by nutrition**

M. Kadowaki, M.R. Karim

*Laboratory of Nutritional Regulation, Department of Applied Biological Chemistry, Faculty of Agriculture, Niigata University, Ikarashi, Niigata-city, Japan*

Since it was pointed out that autophagy declines with aging, and it is quite important to look for the way to keep away from the decline of autophagy or to enhance autophagy for prevention of aging. Nutritional approach is one of the most promising possibilities, especially from the practical point.

Amino acids are best known as nutritional regulators of autophagy. Principally, the mode of regulation is inhibitory. Regulatory amino acids are different between organs, but in the hepatocytes several amino acids, Leu, Gln, Tyr, (Phe), Pro, His, Met, Trp, are identified as directly effective (Arg is also a candidate). The amino acids exert their effect through a complicated, not well-clarified, signaling mechanism, probably starting from the recognition at the plasma membrane through internal phosphorylation cascade, and finally targeting at the autophagosome formation site in the cytosol. We looked for the downstream target of the signaling, LC3, known as a molecular marker of autophagy, which is located in the cytosol as a precursor form LC3-I, and on the autophagosomal membrane as an active form LC3-II, is controlled its conversion by amino acids. Together with the findings that the mRNA expression of LC-3 is also controlled by amino acids (G. Miotto, GRC, 2003), it strongly suggests that the target of amino acid regulation is LC3.

Recently, we tested the effect of vitamin C and vitamin E, anti-oxidant nutrients, on autophagic proteolysis in the isolated hepatocytes. Vitamin C had a stimulating effect on the proteolysis only in the presence of amino acids. The maximal effect was obtained with 50 mM, the normal plasma level. It also stimulated the conversion of LC3-I to -II, suggesting that it acts on the autophagosome formation step. Vitamin E also stimulate moderately, but without co-existence of amino acids.

In order to look for dietary components for regulating autophagy in the body, several dietary proteins were tested. Rat liver perfusion with initial 15 min was employed to detect the in vivo proteolytic rate in the liver. To avoid daily fluctuation by feeding, the rats were meal-fed, and the perfusion was performed 20 hrs after meal. Dietary proteins, i.e., wheat gluten, soy protein, potato protein, ovalbumin, casein, rice protein, were compared at CP 17%, and the proteolytic rate was increased in this order. The results suggested that dietary protein controls hepatic autophagy in vivo.

All these findings clearly support the idea that nutritional treatments can effectively control autophagy in the body, making it possible to prevent the aging process.

### Autophagy and cellular aging

A. Terman, Y. Stroikin

*Division of Experimental Pathology, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden*

Autophagy is an important cellular homeostatic mechanism providing for continuous turnover of damaged and obsolete macromolecules and organelles. Inherent insufficiency of autophagy results in slow but progressive accumulation within non-dividing cells (such as cardiac myocytes, neurons and growth-arrested cultured cells) of biological "garbage" including various oxidized proteins, defective mitochondria and lipofuscin (age pigment), an intralysosomal, polymeric, undegradable substance. There is growing evidence that lipofuscin hampers autophagy thus increasing the rate of "garbage" accumulation in old age<sup>1</sup>. The only possible natural mechanism allowing cells to escape aging is continuous mitotic activity, efficiently diluting damaged biological structures. Aging thus is negligible in constantly proliferating cell systems such as intestinal epithelium, bone marrow and cultured malignant cells.

To learn more about the role of imperfect lysosomal degradation in aging, we inhibited macroautophagy in cultured neonatal rat cardiac myocytes and growth-arrested (confluent) human fibroblasts with 3-methyladenine (3MA). 3MA treatment of cardiac myocytes resulted in abnormal amassing of mitochondria, loss of contractility, and reduced survival time in culture. Many mitochondria of 3MA-exposed myocytes displayed senescence-like changes such as enlargement, structural deterioration and decreased inner membrane potential. However, in addition to these changes, pharmacological inhibition of autophagy dramatically enhanced the numbers of small mitochondria, probably reflecting their rapid turnover under normal conditions. We tentatively conclude that large mitochondria se-

lectively accumulate in aging non-dividing cells because they are poorly autophagocytosed. Mitochondrial enlargement, in turn, may result from impaired fission, a possibility supported by depressed DNA synthesis in large mitochondria. Despite this, the enlarged mitochondria retained their immunoreactivity for cytochrome c oxidase subunit<sup>1</sup>, implying that mitochondrial genes remain active in defective mitochondria<sup>2</sup>.

In human fibroblasts, 3MA also induced the accumulation of defective mitochondria, but, unlike cardiac myocytes, more dramatically increased the number of altered lysosomes, displaying lipofuscin-like autofluorescence. The accumulation of lipofuscin-like material was enhanced when 3MA administration was combined with hyperoxia. The findings suggest that macroautophagy is essential for normal turnover of lysosomes and that specific components of lysosomes, such as membranes and proteins, may be direct sources of lipofuscin<sup>3</sup>. 3MA-exposed confluent fibroblast cultures, as well as those treated with the lysosomal cysteine protease inhibitor leupeptin, showed increased rate of apoptotic cell death, which was prevented when cells were allowed to divide<sup>4</sup>. The data support the role of imperfect autophagic turnover in the progress of aging and suggest that the enhancement of autophagy may become a useful anti-aging strategy<sup>5,6</sup>.

### References

- 1 Brunk UT, Terman A. *Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function*. Free Radic Biol Med 2002;33:611-9.
- 2 Stroikin Y, Dalen H, Brunk UT, Terman A. *Biogerontology 2005* (in press).
- 3 Terman A, Dalen H, Eaton JW, Neuzil J, Brunk UT. *Mitochondrial recycling and aging of cardiac myocytes: the role of autophagocytosis*. Exp Gerontol 2003;38:863-76.
- 4 Stroikin Y, Dalen H, Lööf S, Terman A. *Inhibition of autophagy with 3-methyladenine results in impaired turnover of lysosomes and accumulation of lipofuscin-like material*. Eur J Cell Biol 2004;83:583-90.
- 5 Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. *The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases*. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2392-404.
- 6 Terman A, Brunk UT. *Aging as a catabolic malfunction*. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:2365-75.

### The involvement of macro-autophagy in aging and anti-aging intervention

E. Bergamini, G. Cavallini, A. Donati, Z. Gori

*Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento, Università di Pisa, Pisa, Italy*

Aging denotes a post-maturational deterioration of tissues and organs with the passage of time, due to the accumulation of altered proteins, membranes and organelles in most cells and tissues as organisms age. Accumulation may result from increased oxidative stress and/or decreased ability to detect and eliminate altered cell components. There is substantial evidence that caloric restriction (CR) may retard the process of aging, efficacy depending on level and duration. Macroautophagy is a degradation/recycling system ubiquitous in eukariotic cells, which generates nutrients during fasting under the control of amino acids and hormones and contributes to the turnover and rejuvena-

tion of cellular components (long-lived proteins, cytomembranes and organelles). Tight coupling between these two functions may be the weak point in cell house-keeping: it is conceivable that lower functioning of the macroautophagic machinery in ad libitum fed (AL) animals may slow down the periodical renewal of resident proteins and subcellular structures, and may increase their probability of getting irreversibly altered, contributing thus to the age-related accumulation of damaged cellular components. In the same perspective, the inhibition of macroautophagy should make life-span shorter, and CR and pharmacological stimulation could be expected to have opposite effects.

During the last 15 years the hypothesis was tested and the age-related changes in the function of macroautophagy were studied in AL and CR male albino Sprague Dawley rats, with in vivo and in vitro systems, together with consequences of malfunctioning on the maintenance of cytomembranes, and levels of a novel biomarker of the aging membrane, dolichol. Results with AL rats showed that functioning of liver macroautophagy progressively declines with increasing age both in vivo (sensitivity of liver macroautophagy to stimulation by anti-lipolytic agents declined by age 6-months and was suppressed by age 12-months, mainly due to the decrease in the endocrine response to the drug) and in vitro (with isolated liver cells, regulation of macroautophagy by amino acid and hormone was severely impaired by age 12 months, and was almost fully lost by age 24 months). Results with CR rats showed that the juvenile functioning and regulation of macroautophagy by amino acid and hormones were retained both in vivo and in vitro until older age, and that protection from age-related decline co-varied with the level and duration of food restriction and paralleled the effect of diet on longevity. Life-long administration of chloroquine impaired regulation of macroautophagy and made life-span shorter. Life-long once-a-week stimulation of macroautophagy by the administration of antilipolytic drugs intensified the beneficial effects of a low-level CR and made them maximal. Aging, anti-aging intervention and modulation of macroautophagy affected membrane maintenance and lipid composition (liver dolichol levels increased with older age in AL rats and accumulation was enhanced by the administration of chloroquine; accumulation was prevented by CR, efficacy depending on the level and duration; stimulation of macroautophagy enhanced protection). Future efforts should be directed at identifying and understanding the age-related problem which is so difficult to be solved that Nature was forced to decide that degradation of altered membranes and organelles by macroautophagy was better than repair.

### Autophagy in age-associated diseases: Myopathies

E.L. Eskelinen, P. Saftig

*Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Germany*

Autophagy recycles cytoplasm and disposes of excess or defective organelles. Several human disorders have been associated with an impaired autophagy in non-proliferative cells such as myocytes, where the accumulation of dam-

aged materials is more harmful than in proliferating cells. A growing number of myopathies associated with accumulation of autophagic vacuoles have been identified. These hereditary myopathies are classified according to morphological, biochemical and genetic criteria into rimmed vacuolar myopathies, acid maltase deficiency, and autophagic vacuolar myopathies with unique vacuolar membranes<sup>1</sup>. Of note, all these diseases seem to be associated with retarded maturation of autophagic vacuoles, as opposed to increased formation of new autophagosomes.

The rimmed vacuolar myopathies are characterized by apparent small holes in the muscle fibers, lined by 'rims', granules observed by Gomori staining. By electron microscopy, the rimmed vacuoles were shown to correspond to accumulations of autophagic vacuoles and dense bodies. These disorders are caused by mutations in different genes, none of which encodes a lysosomal protein. The mutations eventually lead to the accumulation of misfolded protein aggregates, which the cells then unsuccessfully attempt to remove via autophagy. Acid maltase deficiency, or Pompe disease, is an autosomal recessive disease caused by mutations in the gene encoding lysosomal acid alpha-glucosidase. The disease is characterised by the accumulation of glycogen particles both in the cytoplasm and in autophagic vacuoles, predominantly in respiratory muscles.

Autophagic vacuolar myopathies with unique vacuolar membranes include Danon disease and X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA). Myopathy, hypertrophic cardiomyopathy and mild mental retardation characterize Danon disease. This disease is caused by mutations in the LAMP-2 gene, which encodes a lysosomal membrane protein<sup>2,3</sup>. Heart muscle biopsies of Danon disease patients show an accumulation of autophagic vacuoles with acetylcholinesterase activity and sarcolemmal features. XMEA is characterized by progressive muscle atrophy involving cardiac and respiratory muscles. Muscle biopsy shows similar features to those observed in Danon disease, but no LAMP-2 mutations have been found in XMEA patients. Other forms of autophagic vacuolar myopathies, such as infantile autophagic vacuolar myopathy and late-onset multiorganic vacuolar myopathy, have been reported. These disorders show some of the abnormalities characteristic of XMEA and Danon disease, but also exhibit distinctive features, and lack mutations in the LAMP-2 gene.

All these myopathies suggest that autophagy is essential for myocytes. This proposal is in agreement with recent results showing that during fasting of mice, muscle and heart show a prominent activation of autophagy<sup>4,5</sup>. At least two roles can be proposed for autophagy in muscle cells: energy production from endogenous substrates when exogenous nutrition is not available, and destruction of non-functional mitochondria that could harm the cell by producing reactive oxygen radicals. The latter function is also likely to contribute to the beneficial effect of autophagy on the life span of the individual.

### References

- 1 Nishino I. *Autophagic vacuolar myopathies*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:64-9.
- 2 Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. *Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease)*. *Nature* 2000;406:906-10.

- <sup>3</sup> Tanaka Y, Guhde G, Suter A, Eskelinen EL, Hartmann D, Lullmann-Rauch R, et al. *Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice*. *Nature* 2000;406:902-6.
- <sup>4</sup> Kuma A, Hatano M, Matsui M, Yamamoto A, Nakaya H, Yoshimori T, et al. *The role of autophagy during the early neonatal starvation period*. *Nature* 2004;432:1032-6.
- <sup>5</sup> Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, Yoshimori T. *In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker*. *Mol Biol Cell* 2004;15:1101-11.

### Impaired mTOR signalling in Huntington's Disease, a protective pathway induced by aggregates

D.C. Rubinsztein

*Department of Medical Genetics, University of Cambridge, Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust/MRC Building, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK*

A growing family of human disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Cystic fibrosis, Huntington's disease (HD) and prion encephalopathies is associated with aggregation of misfolded proteins in specific tissues. HD is one of nine inherited neurodegenerative disorders caused by a polyglutamine tract expansion mutation. Expanded polyglutamine proteins accumulate abnormally in intracellular aggregates. Here we show that mammalian Target of Rapamycin (mTOR), a phosphatidylinositol kinase related kinase, is sequestered in huntingtin aggregates in cell models, transgenic mice and human brains. In HD reduced soluble mTOR results in decreased kinase activity leading to reduced phosphorylation of its targets, S6 kinase-1 (S6K1) and eIF4E-binding protein (4E-BP1), and dysregulated mTOR-dependent TOP-translation. mTOR sequestration in the aggregates also induces autophagy, a key clearance pathway for mutant huntingtin fragments. This provides a protective role for aggregation against polyglutamine toxicity, since the specific mTOR inhibitor, rapamycin, attenuates huntingtin accumulation and cell death in cell models of HD, and inhibition of autophagy has the converse effects. mTOR sequestration and decreased S6 phosphorylation was also seen in other polyglutamine expansion diseases, suggesting a shared mechanism for this class of neurodegenerative conditions.

### Autophagy in Alzheimer's Disease Pathogenesis

R.A. Nixon<sup>\*</sup>, Wai H. Yu<sup>\*</sup>, Ana M. Cuervo<sup>\*\*</sup>, Anne M. Cataldo<sup>\*\*v</sup>, Paul M. Mathews<sup>\*</sup>, Dun-Sheng Yang<sup>1</sup>, Ping Zheng<sup>\*</sup>, Corrinne M. Peterhoff<sup>†</sup>, Asok Kumar<sup>‡</sup>, Ying Jiang<sup>‡</sup>, Jesse Peterson<sup>\*</sup>, Stephen D. Schmidt<sup>‡</sup>, Panaiyur Mohan<sup>‡</sup>, Karen Duff, Linda Hassinger<sup>\*\*\*</sup>, Jerzy Wegiel<sup>\*\*\*\*</sup>, Bruce Lamb<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> *Nathan Kline Institute/NYU School of Medicine, Orangeburg, NY, USA*; <sup>\*\*</sup> *Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA*; <sup>†</sup> *McLean Hospital, Belmont, MA, USA*; <sup>‡</sup> *NYS Institute for Basic Research, Staten Island, NY, USA*; <sup>\*\*\*\*</sup> *Case Western Reserve, Cleveland, OH, USA*

Cellular protein turnover is mediated largely by the proteasome and the lysosomal system. While proteasome activity declines during aging and Alzheimer's disease (AD), the lysosomal system is mobilized in vulnerable neurons early in the disease. Macroautophagy is induced early in AD and starting before  $\beta$ -amyloid deposition in the PS1-APP mouse model of AD, and may initially serve to support regeneration/repair and protect neurons from accumulating cytotoxic factors, including apoptosis-related molecules. We find, however, that neuronal autophagy may ultimately fail in AD. Early AVs (autophagosomes) and late AVs progressively accumulate in high numbers in dendrites of affected neurons and become the principal organelles within dystrophic neurites, suggesting that AV transport and the maturation of AVs to lysosomes are impeded. The lysosomal pathology in AD and  $\beta$ -amyloid mouse models is potentiated by presenilin-1 mutations (PS1) that cause more severe early-onset forms of AD. Fibroblasts from patients with PS1-FAD also accumulate AVs abnormally when macroautophagy is induced. However, consistent with a defect in autophagy, the turnover of proteins by macroautophagy, as measured by metabolic labeling, is markedly reduced in PS-FAD fibroblast lines and nearly completely blocked in blastocysts from PS1/2 gene deleted mice. These results indicate that PS may play a role in macroautophagy and that FAD-causing mutations of PS confer a loss of macroautophagic function. Slowing autophagic/lysosomal protein degradation in the brains of PS/APP mice by inhibiting cathepsins *in vivo* accelerates neurodegeneration, possibly by impeding turnover of abnormal and potentially toxic proteins and by releasing cathepsins. Finally, purified AVs are highly enriched in presenilin 1, nicastrin, and presenilin dependent.