

Apri e respira.

- Sei un di broncopolmonare cronico?
- Miglioramento della funzionalità respiratoria?
- Riduzione della dispnea?
- Aumento della tolleranza allo sforzo?
- Miglioramento delle prestazioni sportive?
- Livelli migliori di tollerabilità?

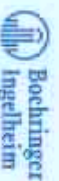
Orca Daily
SPRIVA

18 mg/ml
Polvere per inalazione
Capsule rigide orca

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: 559-570. *Consensus R. et al. A long term evaluation of tiotropium in COPD. *European Respiratory Journal* 2002; 19: 117-124. [2] Bennett J.F. et al. A Randomized Placebo-Controlled Study Comparing Long-Acting and Inhaled Short-Acting Beta2-Agonists in COPD. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109: 41-49. [3] O'Donnell D.L. et al. Spirometry and Lung Function in COPD. *ATS Monograph* n. 110. [4] Paoletti P. et al. Health outcomes following treatment for six months with new daily inhalation compared with non-daily inhalation in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59: 209-214. [5] Ussler S. et al. Health outcomes following treatment. *Prog Respir Dis* 2005; 33: 67-78. [6] Hedges K.M. et al. Tiotropium bromide. *Drugs* 2002; 62: 1209-1214.*



GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LIII/2, 47-100, 2005

GIORNALLE DI GERONTOLOGIA

Papa Giovanni Paolo II e gli anziani

Geriatrics e Scuole di Specializzazione

Teorie dell'invecchiamento

Efficacia e sicurezza dei farmaci bronco-dilatatori nel paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva

I livelli plasmatici dei radicali liberi nell'anziano: fattori di controllo

L'Istituto di Riabilitazione Geriatrica: un modello clinico-assistenziale per le demenze?

Anziano con cirrosi epatica ed uretero-rolleostomia

Aprile 2005
Volume LIII
Numero 2



Organo ufficiale
della Società Italiana
di Gerontologia e Geriatrics



PACINeditore
M E D I C I N A

Periodico bimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizioni in Abbonamento Postale -
D.L. 509/2003 convertito in Legge 26/10/2003 art. 1 comma 1, D.C. 4854 - Poste per le - Paesi estere - Post (auto) -
Aut. Min. di Roma n. 309 del 27 gennaio 1993



EDITORIALE

EDITORIAL

Papa Giovanni Paolo II e gli anziani

Pope John Paul II and old people

G. SALVIOLI

Dipartimento di Medicine e specialità mediche, Centro di Valutazione e Ricerca gerontologica, Università di Modena e Reggio Emilia

Parole chiave: Giovanni Paolo II • Anziani

Key words: John Paul II • Old people

La morte recente di Papa Paolo Giovanni II ha rappresentato un avvenimento epocale; con Lui si è perduto un riferimento pacificante e un rifugio di giustizia; aprendo alle altre confessioni il Papa diceva: “non abbiate paura di parlarvi”. Durante il suo Pontificato l’anima cristiana si è progressivamente diluita nel mare della unificazione europea: la Costituzione dell’Europa unita non contempla infatti il ruolo storico ed etico della religione cristiana; la fredda Europa non riesce a manifestare ideali spirituali. Ciò contrasta con quanto si è osservato in questa occasione: milioni di cittadini hanno dedicato le loro attenzioni alla venerazione del Papa e al ricordo di Uomo che ha saputo sopportare il dolore fino al martirio, mostrandosi come esempio per tutti. L’avvenimento ha richiamato fortemente la morte e anche tutto quello che ad essa segue se si ascolta la parola di Dio. I mezzi di comunicazione sono stati ampiamente utilizzati per esplorare e descrivere circostanze, immagini, emozioni, espressioni e presenze nell’occasione della scomparsa di Giovanni Paolo II. Il divenire delle vite di ogni giorno testimonia che tutto passa; se vivremo tanto a lungo, il problema della morte sarà soltanto dilazionato, come la speranza nella Resurrezione. Il Papa è stato una figura semplice e familiare, amichevole, pronta a difendere i deboli e anche gli anziani di tutto il mondo, indipendentemente dalla loro condizione; ha sempre usato un linguaggio immediato, non disdegnando gesti espansivi, comprensibili e di fraternità.

Il Papa ha mostrato a tutti come si affrontano e si sopportano le sofferenze e le menomazioni indotte dalle malattie; una grande serenità, la dignità e la speranza gli hanno dato la forza di portare sempre in primo piano i valori della vita, anche quando la disabilità diventa difficilmente sopportabile. Così è stato proposto a tutti, anche ai laici e a chi non crede, il mistero della morte e il suo possibile significato positivo, tanto da diventare argomento di silenziosa riflessione per tutti.

La morte si contrappone al fenomeno della vita, ma ne fa parte; nascita, invecchiamento e morte sono fra loro uniti da leggi che l’uomo tenta di comprendere, distolto però dai progressi della scienza che fanno intravedere addirittura la “cura” della senilità.



Il suo Pontificato si è confrontato con la globalizzazione che secondo i dati della Organizzazione Mondiale della Sanità ha aumentato la vita media di tante popolazioni; ma il suo auspicio è stato l'umanesimo economico con un attento controllo dell'economia e delle risorse per migliorare la giustizia sociale ed il benessere per tutti. Il Papa è stato contrario alla cultura del dominio che porta all'uso distorto della natura e agli squilibri ecologici; la dignità e il rispetto della persona sono più importanti del profitto e delle leggi del mercato. Ha cercato di far conoscere al mondo intero la bellezza dell'amicizia di Cristo e al suo conforto durante la vita che si consuma e poi si perde se non si crede che essa sopravviva alla morte. Alla sua morte tutti o quasi lo hanno dovuto ammettere: tutti sono stati cercati ovunque ed amati; e molti hanno risposto al momento della sua scomparsa.

Nei suoi messaggi il Papa ha utilizzato termini il cui significato può essere sfuggito anche ai Medici; li ricordiamo: la provvidenza che è la prudenza con la quale Dio ordina, regge e protegge le cose della creazione, la misericordia che è la compassione e l'afflizione per l'altrui infelicità, la carità che è l'amore che porta a fare e a desiderare il bene degli altri, la pietà che è la compassione, la tenerezza per gli infelici e i miseri. Il Papa ha cercato di far comprendere queste parole piene di significati propositivi; voleva che fossero i cardini della vita di ogni giorno di tutti gli uomini, indipendentemente dal loro effettivo credo.

È auspicabile che i contenuti e i significati delle virtù sopra ricordate possano nobilitare la nostra professione di Geriatri; la mortalità degli anziani che curiamo nei reparti e nelle strutture è veramente elevata; i momenti di riflessione sul significato della vita e sulla qualità del nostro intervento professionale sono veramente tanti. Il Papa ci sollecita a pensare con maggiore attenzione al significato della morte. Se si osservano le cose e la vita ci si accorge che gli anziani sono spesso emarginati e soli, a volte addirittura scartati; dove possono allora cercare i valori della loro esistenza? La fede e la speranza possono essere di grande conforto; dovrebbero essere insegnate anche nei momenti più difficili della vita cercando di farne argomento del rapporto empatico medico-paziente.

Sul Giornale di Gerontologia di qualche anno fa è stata riportata la *Lettera del Santo Padre Giovanni Paolo II agli Anziani*¹: si parla del futuro come speranza, dell'autunno della vita, dell'anziano custode di una memoria collettiva e culturalmente rilevante; l'anziano deve essere onorato. La lettera fi-

nisce con l'esortazione ad assaporare come un dono ricco di promesse ogni stagione della vita e ad accogliere la volontà divina che ci è vicina con mani misericordiose. L'anziano vive in una società che muta troppo in fretta; gli consente di invecchiare sempre di più e, benché lo assista in modi più o meno efficaci e più o meno giusti, non raramente lo lascia solo ed abbandonato. Il dolore e la sofferenza fanno parte della vita cristiana: beati gli afflitti anche quando la multiforme esperienza del male suscita il ragionevole interrogativo: "perché?"; l'uomo ha trovato utili rimedi per lenire il dolore fisico e anche psichico in modo che non riesca troppo ingiusto; si ricordi però che Gesù è "Uomo dei dolori, che ben conosce il patire".

La povertà e l'arretratezza di tanti Stati comporta e comporterà ancora un'elevata ed intollerabile mortalità infantile e tante sofferenze². Per questo il Papa ha richiamato le nazioni a distribuire più equamente e con generosità le risorse economiche e sociali. Nonostante alcune critiche riguardanti in particolare le modalità di prevenzione dell'HIV³ cioè di una malattia specifica e il problema se l'ovulo fecondato rappresenti già un individuo umano, l'insegnamento del Papa è stato condiviso da gran parte dell'umanità; esso costituisce un richiamo costante al dono della vita che non deve essere mortificata da artifici; costante è il suo invito alla ricerca di valori etici assoluti. In più occasioni il Papa ha auspicato la ricerca dei mezzi idonei a promuovere la salute integrale e a combattere le conseguenze dei mali⁴; la società deve essere più creativa con un'interazione sociale più facile, soprattutto nel settore sanitario, e in grado di esaudire le esigenze delle persone più anziane e disabili.

I richiami del Santo Padre al problema degli anziani sono stati molteplici durante il suo Pontificato (<http://www.vatican.va>). In questo periodo i Geriatri e la Geriatria non sono riusciti pienamente nei loro proclamati e volenterosi intenti di migliorare la qualità della vita e la salute degli anziani; le giustificazioni degli insuccessi sono molteplici; religione, morale e politica non sempre sono d'accordo e ciò non ha giovato.

La nostra professione è ogni giorno gravata dai problemi delle scelte e dalle decisioni che riguardano i nostri vecchi pazienti prossimi a lasciare la vita terrena; molti interventi medici possono influenzare il momento della morte e soprattutto la qualità della vita. La presenza del medico sarà ancor più qualificata e virtuosa se aiuterà i malati a comprendere i valori dell'esistenza senza tempo e a creare una sinergia fra fede e ragione; ma soprattutto il

medico dovrebbe sempre cercare di eliminare tutta l'infelicità che è in grado di eliminare; il metodo per raggiungere questo obiettivo sta probabilmente nella cultura e nella educazione del medico, che sta diventando forse troppo tecnologica.

Da ultimo si ricorda che Papa Giovanni Paolo II ha realizzato molti degli obiettivi del suo Pontificato

in una periodo della vita nel quale quasi tutti , uomini e donne, sono messi in disparte: è evidente che per l'insegnamento e le opere non c'è un limite d'età cronologica; i grandi obiettivi che coinvolgono più generazioni possono richiedere tutta una vita per essere realizzati.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Giovanni Paolo II. *Lettera del Santo Padre Giovanni Paolo II agli anziani*. G Gerontol 2000;48:62-8.
- ² WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005;365:1147-52.
- ³ *The Pope's grievous errors*. Lancet 2005;365:912.
- ⁴ Giovanni Paolo II. *IX Giornata mondiale del Malato*. Messaggio del Santo Padre 2001.

RIFERIMENTI

http://www.vatican.va/holy/father/john_paul_ii/messages/sick/documents/hf_jp-ii_m.



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

G GERONTOL 2005;53:50-56

EDITORIALE

EDITORIAL

Posti nelle Scuole di Specializzazione: il caso della Geriatria

Postgraduate medical schools: shortage of Geriatricians

C. MUSSI, M. FORONI, G. SALVIOLI

Dipartimento di Medicine e specialità mediche, Centro di Valutazione e Ricerca gerontologica, Università di Modena e Reggio Emilia

Parole chiave: Scuole di Specializzazione • Geriatria • Medicina interna

Key words: Postgraduate medical schools • Geriatrics • Internal medicine

Una recente nota stampa della Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) ha denunciato il grave calo dei posti assegnati alle Scuole di Specialità per l'anno accademico 2004-2005 (DM del 9.2.2005); in particolare le borse di studio assegnate alle Scuole di Specializzazione in Medicina Interna è diminuito del 26,3% rispetto all'anno precedente. Il Collegio dei Docenti universitari di Medicina Interna (COLMED/09) ha protestato per la decurtazione effettuata dimenticandosi però delle Scuole di Specializzazione in Geriatria che hanno subito lo stesso trattamento.

Nell'Italia che invecchia, si dice nella nota della SIMI (che ci è stata inviata da un collega), i pazienti ricoverati in Ospedale e in particolare nelle Divisioni di Medicina sono spesso anziani affetti da malattie di più organi ed apparati che richiedono quell'approccio olistico e integrato che: "solo lo specialista in Medicina Interna è in grado di fornire". Si legge ancora che la conseguenza prevedibile nei 1.300 Reparti di Medicina Interna esistenti a livello ospedaliero sarà la difficoltà a ricoprire i ruoli vacanti. L'approccio olistico fa riferimento alla persona piuttosto che all'ambiente, alla salute piuttosto che alla malattia, tende a riequilibrare piuttosto che a curare; non crediamo che siano questi i principi del comportamento curativo assistenziale nei confronti del vecchio malato che affolla le Divisioni di Medicina. Qualche anno fa si parlò dei malati critici affetti da patologie croniche ricoverati nei Reparti di Medicina: la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Internisti (FADOI) prospettò l'istituzione all'interno della Divisione di "aree protette" a loro riservate. La nostra Società ha raccomandato contenuti specifici per la formazione del medico specialista in Geriatria (<http://www.sigg.it/public/doc/AREEATTIVITA/227.pdf>) per far fronte in modo adeguato sia alla complessità clinica che emerge evidente dal lungo elenco di codici ICD-9-CM che al problema del crescente numero di anziani disabili assistiti e curati dalle Cure Primarie e Intermedie. Sarebbe opportuno che oltre alle malattie si facesse menzione con la stessa puntualità alle menomazioni e alle disabilità previste dalla Classificazione Internazionale relativa a *Functioning, Disability and Health* (ICF) (<http://www.who.int/classifications/en>); i codici della ICF potrebbero essere associati a quelli tradizionali che



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

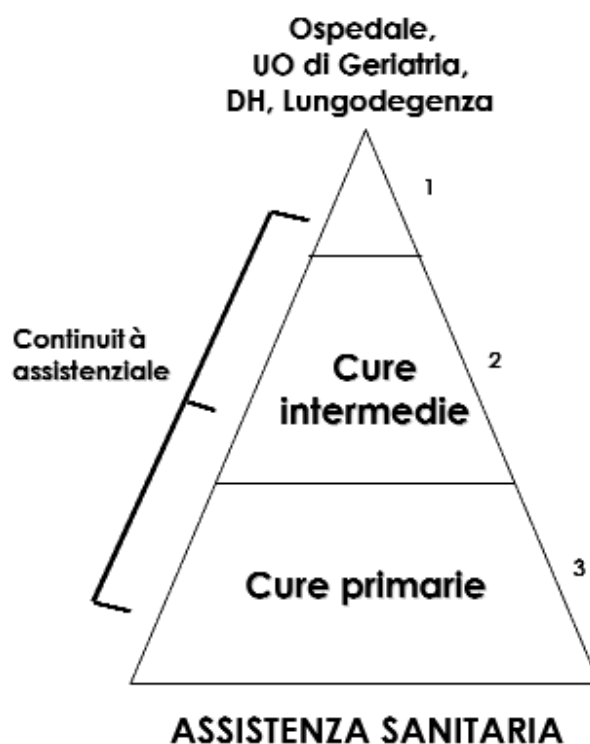
definiscono le malattie. Le raccomandazioni della *British Geriatrics Society* prevedono che il paziente anziano ricoverato in Ospedale sia sottoposto a *Valutazione Multidimensionale Geriatrica* per identificare precocemente i bisogni del paziente e che si vigili attentamente sulla probabile comparsa di confusione mentale, sulla prolungata immobilità con decubiti, sulla malnutrizione, sulle cadute ed altri problemi ancora: è una raccomandazione poco seguita.

La medicina olistica non può essere il target in un reparto ospedaliero per acuti e ad alta tecnologia; si può invece realizzare negli altri *setting* curativo-assistenziali (Fig. 1). La promozione della salute durante una breve degenza in Ospedale di un soggetto anziano e malato è di difficile attuazione; forse soltanto l'intervento infermieristico potrebbe avere contenuti olistici nei tempi di attesa fra gli accertamenti¹. Il termine "olistico" è spesso associato alla medicina alternativa: identifica quei provvedimenti che consentono, con il coinvolgimento di più figure, il raggiungimento della salute ottimale da un punto di vista fisico, mentale, spirituale, emozionale e sociale; sembra difficile assimilare l'intervento medico nelle Divisioni di Medicina alla medicina olistica che considera la malattia come manifestazione della disfunzione dell'intera persona, non come evento isolato (<http://www.holistic-med.com/whatis.html>). Di fatto, verificando la prevalenza di alcune sindromi geriatriche nelle cartelle cliniche degli Ospedali della Regione Emilia-Romagna, si scopre che alcune sindromi tipiche e tanto frequenti come la confusione mentale acuta e la depressione, sono identificate in un numero modesto di casi, epidemiologicamente incongruo (http://www.geriatria.unimo.it/i_drg_ospedalieri_dell.htm).

La salute deve essere intesa in senso molto ampio includendovi non soltanto l'assenza di malattia, ma anche i fattori che consentono di mantenere elevata la qualità di vita ed accettabile l'autosufficienza. L'ISTAT prevede che nei prossimi decenni aumenteranno le persone non autosufficienti; l'Italia non è attrezzata ad affrontare questo problema in termini di cure ed assistenza extraospedaliere. In alcuni Paesi comunitari il 15-20% delle persone anziane riceve assistenza e cure a domicilio; in Italia la percentuale è minima e l'Ospedale rimane il punto di riferimento per ogni tipo di cura.

In assenza di un sistema che assicuri l'effettiva ed appropriata continuità assistenziale, si continua a parlare di "reti integrate": è tempo di definirne il significato, la struttura, la composizione, la tecnologia, il funzionamento e i risultati. La speranza di vi-

Fig 1. Sono rappresentate schematicamente le componenti della servizio sanitario; le cure primarie costituiscono la base portante del sistema che è complesso e non lineare; l'Ospedale è il vertice ma assorbe una notevole quantità (45%) del budget totale ed è l'unica sede di formazione universitaria. In 2 sono le cure intermedie dove si dovrebbero applicare protocolli e procedure che non fanno riferimento ad evidenze consolidate. La continuità assistenziale indica la possibilità di rendere operativa in ogni momento la cooperazione fra i tre *setting* indicati. Le decisioni che si prendono in 2 e 3 sono fondamentali per il buon funzionamento dell'Ospedale.



ta aumenta in tutta Europa, è un problema della Commissione Europea. In Francia nel 2004 la speranza di vita media ha raggiunto gli 80 anni; i demografi francesi ritengono che la mortalità estiva in eccesso da caldo eccessivo (si è verificato nel 2003) abbia impedito un più rapido aumento della vita media.

È interessante notare che i Colleghi MED09 (Geriatrica e Medicina Interna afferiscono, come è noto, allo stesso gruppo scientifico disciplinare; l'equipollenza esiste anche dal punto di vista assistenziale) fanno riferimento a pazienti con caratteristiche tipicamente geriatriche; ci chiediamo quale potrà essere il nostro ruolo se sono i Medici Internisti a curare e ad assistere gli anziani. Le due discipline hanno filosofie culturali ed obiettivi curativi al-

quanto diversi. Ma non è così; emerge l'ageismo culturale ed accademico: nel tempo non si è riusciti a conferire la necessaria autonomia alla Geriatria che è cresciuta troppo lentamente, saldamente troppo ancorata ai principi ed ai valori della Medicina Interna, e questa caratteristica non è purtroppo soltanto italiana ².

Qualche Collega Geriatra ha chiesto la nostra opinione sul fatto che la SIGG non abbia a suo tempo protestato o almeno segnalato il disagio di subire una così rilevante riduzione di posti (sono diventati il 66% rispetto all'anno precedente) nelle 33 Scuole di Specializzazione in Geriatria esistenti in Italia (○). Non tanto tempo fa si citò un progetto dell'OMS, *Innovative care for chronic conditions*, per affrontare l'impreparazione dei Sistemi Sanitari delle Nazioni occidentali ai bisogni di salute della società che invecchia; i Geriatri, si disse, nel nostro Paese dovrebbero essere 5700 mentre in realtà sono poco più di 2000. In mancanza di una presa di posizione della Geriatria ufficiale sembra che la decurtazione sia sostenibile e non ci sia in realtà bisogno di Geriatri.

Oltre che nei Reparti ospedalieri di Geriatria (non sono tanti), il Geriatra svolge la sua attività in alcuni degli oltre 200.000 letti delle strutture per anziani; qui la *long-term care*, se di buona qualità, conserva il più a lungo possibile l'autosufficienza. Il legislatore non ha ravvisato la necessità di destinare un numero adeguato di borse di studio alle Scuole di Specializzazione in Geriatria; il problema geriatrico-assistenziale e curativo rappresenta un'emergenza soprattutto a livello extraospedaliero. Non si è tenuto conto della demografia e dell'epidemiologia; anche la distribuzione regionale dei posti è veramente asimmetrica e non tiene conto del numero degli anziani presenti nelle diverse Regioni. Mentre la lamentazione contenuta nella nota stampa della SIMI è riferita esclusivamente al tradizionale Ospedale, quella della SIGG fa riferimento alle conseguenze che si creeranno nei vari settori assistenziali ricordati da Senin e coll. ³ che prevedono anche le Unità di Valutazione Geriatrica (UVG) (Fig. 2a); i vari settori, integrandosi fra loro con modalità condivise e complementari e utilizzando strumenti informatici, realizzano la continuità assistenziale e la miglior salute e qualità della vita dell'anziano. La ricerca e l'innovazione richieste per identificare le procedure più idonee per as-

sistere e curare gli anziani a costi contenuti è mancata; nel sistema attuale l'inefficienza, gli errori, il gap fra le cure possibili e quelle effettivamente erogate aumentano con l'età del malato. L'affollamento degli Ospedali da parte dei vecchi (circa il 50% delle giornate di ricovero) è provocato anche dalla scarsa attitudine del sistema delle Cure Primarie ad utilizzare al meglio le cure non ospedaliere ⁴. L'anziano rappresenta ormai il *core business* dell'Ospedale ma aumentano i problemi rappresentati dal ricovero ospedaliero dell'anziano, dalla sua dimissione o transizione ad un altro *setting* assistenziale che non è sempre agevole e tempestivo.

Altrove si cerca di migliorare la qualità assistenziale all'anziano ricoverato con idonei progetti di nursing ospedaliero: il progetto *Nurses Improving Care to Health System Elders* (NICHE) ha l'obiettivo di attribuire nuove funzioni e responsabilità all'infermiere ⁵. Questa possibilità operativa è frenata dal disinteresse della ricerca clinica finalizzata alle modalità e alla qualità dell'assistenza; la ricerca è tutta presa dai grandi trial farmacologici che hanno fornito risultati fondamentali, ma difficilmente trasferibili ai pazienti anziani con polipatologia e disabilità. Si dice che si sia consolidata la consuetudine di curare anche nel vecchio soltanto la malattia o le malattie e invece "non si prescrive per il malato" nella sua complessità tenendo conto dei suoi effettivi bisogni ⁶.

C'è l'assoluta esigenza di definire e di implementare le procedure assistenziali e curative extraospedaliere più efficaci ⁷. In Italia questo tipo di sperimentazione è problematica; è stata frenata anche dall'arretratezza culturale e tecnologica del sistema sanitario che soffre della carente informazione ed informatizzazione. Recentemente si è dimostrata l'efficacia dell'*electronic medical alert*: il computer non prende certamente decisioni, ma aiuta nelle scelte corrette evitando al massimo le dimenticanze, assicurando tempestività e continuità ⁸. Recentemente è stato realizzato il Progetto di Prevenzione Primaria nel settore delle cure primarie finalizzato a migliorare il riconoscimento ed il trattamento dei vari fattori di rischio cardiovascolare: è un esempio da imitare e soprattutto da diffondere. Poiché il 42% del Fondo Sanitario è destinato agli anziani è necessario verificare in quale percentuale questa spesa sia legata ad un difetto del sistema; si faccia riferimento allo schema dell'organizzazio-

(○) Posti assegnati alle singole Scuole di Specializzazione in Geriatria nell'anno accademico 2004-2005: Ancona 2, Bari 3, Bologna 3, Brescia 2, Cagliari 2, Catania 4, Catanzaro 2, Chieti 3, Firenze 9, Foggia 1, Genova 4, L'Aquila 3, Messina 3, Milano 5, Milano "Cattolica" 4, Modena 4, Napoli "Fed. II" 7, Napoli II Ateneo 4, Padova 6, Palermo 3, Parma 3, Pavia 4, Perugia 3, Pisa 1, Roma "La Sapienza" 9, Roma "Tor Vergata" 2, Roma "Campus" 1, Sassari 2, Siena 3, Torino 7, Trieste 1, Udine 2, Verona 3.

Fig 2a. Nel pentagono sono rappresentati i *setting* assistenziali e curativi più importanti dell'assistenza alla persona anziana. Al centro sta l'Unità di Valutazione Geriatrica (UVG) che opera da tanti anni con risultati poco innovativi: non è stata creata una banca dati.



Fig 2b. Il pentagono è modificato: al posto della UVG è inserito un cerchio che rappresenta la comunicazione e l'informazione fra i diversi *setting* assistenziali; la cartella clinica informatizzata utilizzata in tutti i *setting* socio-sanitari consentirà di creare una banca dati significativa da ogni punto di vista; i ritardi e le omissioni dovrebbero ridursi.



ne generale della Sanità e dell'assistenza (rappresentabile schematicamente con un pentagono) per riflettere sulla reale e corretta allocazione del malato anziano (Fig. 2a): l'UVG è collocata al centro di tutto, ma la sua poliennale attività non ha fornito informazioni tangibili ed utilizzabili per la ricerca e per facilitare l'innovazione tecnologica. La sua rilevanza come punto di riferimento è scarsa sia quantitativamente che qualitativamente; sembra più appropriata e adeguata l'organizzazione proposta dalla Figura 2b in cui l'UVG è vicariata da un sistema informativo che permette di conoscere in tempo reale le condizioni dei vecchi con problemi valutati anche con test di performance; in questo sistema il Geriatria potrà verificare con continuità la situazione disponendo di segnali di allerta attivati dalla presenza di condizioni sfavorevoli.

Abbiamo detto che l'assistenza agli anziani non ha metodologie di riferimento sicure e certe; in questo settore l'*evidence based medicine* e l'*evidence based practice* sono povere e, quando esistenti, poco applicate. La *Valutazione Multidimensionale Geriatrica* rimane il punto di riferimento più valido e con le maggiori certezze, anche se poco utilizzato.

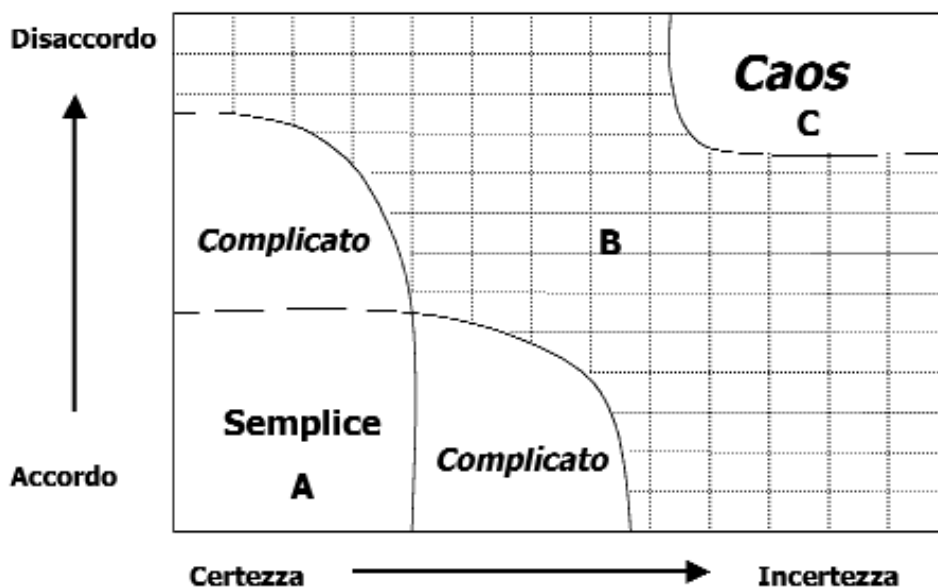
Si possono considerare questi complessi problemi organizzativi facendo riferimento al diagramma di Stacey (Fig. 3)⁹; esso considera la complessità dell'assistenza sanitaria in rapporto alla certezza e alla

condivisione delle conoscenze e delle procedure: la zona A è quella più assimilabile alle procedure ospedaliere tradizionali che fanno prevalente riferimento alla *evidence based medicine*; applicando metodi tradizionali e condivisi, i ricoveri risultano contenuti nell'ambito del *Diagnosis Related Group* (DRG) di appartenenza che fa riferimento a un gruppo di malattie eventualmente complicate. La zona B e soprattutto la C esprimono ciò che si verifica in medicina geriatrica: la complessità è crescente con incertezze tali da creare il caos. In presenza di questa realtà, è richiesta sperimentazione da parte di chi opera nei delicati settori dell'assistenza geriatrica; i problemi medici sono spesso e pesantemente complicati da quelli sociali, il livello di intensività può essere modesto, ma richiede appropriatezza basata sull'esperienza diretta maturata nel tempo; in genere si tenta di evitare o almeno ritardare la perdita di funzione, la confusione mentale, l'ipocinesia, i decubiti, la malnutrizione, gli effetti avversi ai farmaci e le interazioni farmacologiche. Il divario fra ciò che si fa in base alle linee guida e ciò che si riesce a fare in base ad esperienze dirette è sicuramente grande; chi opera nelle strutture ha affinato i processi e ha realizzato innovazione in un settore angusto e con risorse limitate. La presunzione di chi ritiene possibile vicariare l'esperienza diretta e la cultura geriatrica di chi si è

Fig 3. *Asse verticale:* le decisioni per ottenere un certo risultato hanno livelli vari di condivisione. *Asse orizzontale:* le decisioni sono certe quando il rapporto causa-effetto è ben noto; ma è frequente l'incertezza.

In medicina geriatrica è problematico il comportamento del tipo "area A" con un alto grado di certezza e di accordo (si fa la diagnosi in accordo alla *evidence based medicine*); i gradi di certezza e di condivisione non sono elevati: è quanto si verifica per i malati anziani anche a livello ospedaliero (area B e C). La clinica geriatrica propone molto frequentemente problemi che sono nella parte centrale (B) dello schema (complessità) o in alto a destra (C). Lo schematicismo esistente e la necessità di fare riferimento esclusivamente alle patologie prevalenti rende improbabile che le procedure seguite nei Reparti di Medicina siano ortodosse in senso geriatrico. È necessario che la ricerca e la tecnologia consentano di identificare certezze e di realizzare condivisione di comportamento anche per le malattie e la disabilità del vecchio: sicuramente si deve evitare che i pazienti anziani siano inseriti troppo frequentemente nella area A.

Lo schema di Stacey si presta ad identificare e a suggerire procedure utili per migliorare complessivamente il sistema a condizione che ci si basi su prove scientifiche qualificate e sulla loro successiva applicazione; non bisogna dimenticare che il sistema sanitario è un sistema non lineare. Nell'area A il sistema è influenzabile positivamente migliorando le procedure e le strutture a disposizione (processo); nella zona B è necessario descrivere quanto si osserva esaminando con metodo corretto la casistica e cercando di identificarne le caratteristiche e le peculiarità; nella zona C è tutto difficile e caotico con risultati imprevedibili: si dovrà osservare e descrivere la complessità di questa casistica e le sue variazioni nel tempo; nel tempo; è questa anche la zona degli errori e delle futilità.



impegnato nel settore è grande, quasi costante. Ricordo che nelle strutture per anziani (con un numero di letti superiore ormai a quello degli Ospedali) non entrano mai gli studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, anche il *nursing* accademico le evita; la conseguenza è che, nonostante le somme elevate destinate alle cure intermedie, non c'è la possibilità di apprendimento e nemmeno di innovazione. Gruppi finanziari stanno investendo in questo settore tecnologicamente poco dotato forse perché c'è consapevolezza di miglioramenti possibili e che prima o poi le carenze nel processo curativo-assistenziale determineranno il loro inserimento effettivo nella continuità assistenziale (Fig. 2b). La Medicina Interna è lontana da

questi problemi; il suo scetticismo ha contribuito ai ritardi anche a livello accademico: la struttura, la residenza sanitaria assistenziale (RSA) d'insegnamento (per medici, infermieri, specializzandi) è una necessità oggettiva ed evidente, ma non trova spazio nei *curricula* formativi dei medici e degli infermieri.

In pochi *curricula* delle Scuole di Specializzazione in Medicina Interna troviamo la medicina degli anziani; a volte è addirittura assente. Le Divisioni di Medicina Interna ricoverano certamente molti anziani, ma con tempi di degenza brevi e con DRG che raramente sono riferibili alle grandi sindromi o malattie geriatriche come il delirium o la depressione (<http://www.geriatria.unimo.it/De>

lirium.htm). Nelle cartelle cliniche dei pazienti ricoverati in queste Divisioni è costante l'assenza delle fondamentali scale di valutazione ADL e IADL; anche la valutazione dell'affettività e della cognitivtà sono rare, così come le indagini su probabili impedimenti nell'andatura e dell'equilibrio. Questo determina l'assenza nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) di ogni riferimento alle caratteristiche funzionali del malato anziano che rimane così caratterizzato solo dalle malattie. Le Divisioni di Medicina dovrebbero implementare le procedure che la Geriatria applica o sollecita da decenni in modo silenzioso e realizzare un passo avanti nella corretta definizione del malato anziano ricoverato. Si ricorda che l'Information Technology sollecita l'utilizzazione della cartella informatizzata comune (*universal electronic health record*)¹⁰: essa consentirebbe l'individuazione dei soggetti vulnerabili e fragili sui quali intervenire preventivamente. Le attuali cartelle cliniche (e anche le SDO) sono documenti non idonei ad ogni ricerca clinica applicata e alla creazione di banche dati.

Credo che la SIMI dovrebbe considerare di più l'eccessivo affollamento degli ospedali da parte di malati vecchi e chiedersi perché ciò succeda. Altro problema è perché i Corsi di Laurea non tengano conto in termini di crediti formativi della medicina geriatrica e della realtà assistenziale e curativa delle persone più vecchie; queste omissioni hanno fatto sì che l'assistenza extraospedaliera agli anziani sia stata lasciata all'estemporaneità e al "fai da te". La Facoltà di Medicina ha sempre più bisogno dell'apporto di esperienze che si acquisiscono sul campo anche grazie alla concretezza di un ruolo sociale e professionale che non sempre le sono riconosciuti. L'integrazione fra ruolo accademico e ruolo professionale è fondamentale perché la Facoltà medica possa svolgere la sua funzione di guida. La metodologia didattica, soprattutto in Geriatria, richiede tecniche innovative da diffondere ed utilizzare anche per l'aggiornamento obbligatorio; è necessario che l'intreccio fra la dimensione teorica e quella pratica sia sempre più stretto ed operativo. Non è possibile che chi ha conoscenze e cultura specifiche non sia coinvolto professionalmente nella pratica geriatrica per migliorarla ed affinarla in un sistema collaborativo trasferendo le nozioni al maggior numero di operatori. Le conseguenze pratiche sono state tante: per esempio, si

parla solo da poco tempo delle frequenti cadute degli anziani residenti in struttura ma l'affollamento dei Reparti di Ortopedia da parte di anziani con frattura del femore è storia non recente. Si può affermare che la distanza fra la realtà scientifica della nostra disciplina e la modesta considerazione di cui essa gode in ambito accademico e nella Sanità è veramente molto grande.

Non si deve dimenticare che la Sanità Pubblica si basa sulle Aziende Sanitarie che operano con criteri in cui la ricerca non ha mai avuto un ruolo rilevante; dal punto di vista della ricerca medica, lo *jatus* fra Università ed Aziende Sanitarie è grande, però sono le Aziende Sanitarie a non essere state attive ed innovative. C'è urgente necessità di correttivi per realizzare ricerca e sviluppo in campo sanitario; non si può dimenticare che la ricerca universitaria non raramente è molto teorica, tanto che i suoi risultati non sempre sono trasferibili alla pratica clinica.

Gli effetti negativi di questa realtà sono particolarmente evidenti in medicina geriatrica; la Geriatria ufficiale non è riuscita in tanti anni a promuovere un'efficace strategia per sollecitare nelle sedi opportune un approccio credibile ai tanti problemi citati. Negli Ospedali, che svolgono un ruolo fondamentale nella cura degli anziani, si dovrebbe misurare la qualità del processo curativo (appropriatezza degli accertamenti effettuati, aderenza a quanto è noto in questo settore) e i risultati ottenuti (prestazioni del paziente prima e dopo il ricovero, qualità della vita e mortalità).

Sarebbe importante ed educativo (si tratta di un'indagine molto semplice) verificare nelle cartelle cliniche dei ricoverati ultraottantenni quante volte sono presenti le valutazioni delle prestazioni funzionali, dello stato cognitivo, della malnutrizione, delle condizioni sociali, dell'incontinenza, delle condizioni sociali, della dipendenza e quante volte il ricovero è stato effettivamente appropriato. La ricerca clinica deve fornire risposte precise a questi punti cruciali; la risoluzione del problema degli anziani disabili e malati richiede un impegno comune partendo dalla consapevolezza della scarsa attitudine dei Reparti di Medicina e volte anche di quelli di Geriatria a "curare" gli anziani; è necessario applicare nella pratica corrente e non solo negli Ospedali (Fig. 2b) le tecnologie informatiche; esse consentono di collegare funzionalmente i vari *setting* assistenziali rendendoli così cooperativi.

Bibliografia

- ¹ Berg GV, Hedelin B, Sarvimäki A. *A holistic approach to the promotion of older hospital patients' health*. *Int Nurs Rev* 2005;52:73-80.
 - ² Libow LS. *Geriatrics in the United States - Baby Boomers' Boon?* *N Engl J Med* 2005;352:750-2.
 - ³ Senin U, Cherubini A, Mecocci P. *Impatto dell'invecchiamento della popolazione sull'organizzazione socio-sanitaria: necessità di un nuovo modello di assistenza continuativa*. *Ann Ital Med Int* 2003;18:6-15.
 - ⁴ Larson EB. *Health care system chaos should spur innovation: summary of a report of the society of general internal medicine task force on the domain of general internal medicine*. *Ann Intern Med* 2004;140: 639-43.
 - ⁵ Mezey M, Boltz M, Esterson J, Mitty E. *Evolving models of geriatric nursing care*. *Geriatr Nurs* 2005;26:11-8.
 - ⁶ Tinetti ME, Borgardus S, Agostini JV. *Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions*. *N Engl J Med* 2004;351:2870-3.
 - ⁷ Snyderman R. *The clinical researcher - an "emerging" species*. *JAMA* 2005;291:882-3.
 - ⁸ Durieux P. *Electronic medical alerts - so simple, so complex*. *N Engl J Med* 2005;352:1034-6.
 - ⁹ Stacey RD. *Strategic management and organisational dynamics: the challenge of complexity*. 3rd ed. London: Financial Times 1999.
 - ¹⁰ Frist WH. *Health care in the 21st century*. *N Engl J Med* 2005;352:267-72.
- Classifications of diseases and functioning and disability:*
http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/icd9/icfactivities_yr04.htm

Teorie dell'invecchiamento

The aging theories

N. FERRARA * **, G. CORBI ** ***, D. SCARPA ****, G. RENGO **, G. LONGOBARDI **, F. MAZZELLA *****, F. CACCIATORE **, F. RENGO ** *****

* Dipartimento di Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise; ** Fondazione "Salvatore Maugeri", Istituto Scientifico di Telesse/Campoli, IRCCS, Telesse Terme; *** Dip. di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli; **** Dip di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Seconda Università di Napoli; ***** Dip. di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Parole chiave: Invecchiamento • Longevità • Teorie

Keywords: Aging • Longevity • Theory

Introduzione

Nel XVIII secolo Lamarck differenziò due tipi di mortalità: morte accidentale (malattie, predazione ed incidenti) *vs* morte naturale (invecchiamento), postulando che l'invecchiamento sia dovuto a cause intrinseche. Un avanzamento nella comprensione dell'invecchiamento venne un secolo più tardi quando Weismann ¹ ipotizzò che l'attività cellulare normale è dannosa per l'organismo e porta alla sua distruzione sia direttamente che indirettamente (aumentata suscettibilità alla morte accidentale) ².

Negli ultimi decenni l'allungamento della vita media e della sua durata massima, l'elevata prevalenza di soggetti anziani nella popolazione generale, specialmente nei paesi sviluppati, e l'incremento della spesa sanitaria e sociale ascrivibile alla cura ed all'assistenza degli anziani hanno stimolato, sia nei ricercatori dell'area economico-sociale che in quelli dell'area biomedica, un particolare interesse nello studio dei processi dell'invecchiamento ^{3,4}. Tale elemento diviene ancora più importante per quanto si sta osservando nei paesi in via di sviluppo dove, pur non essendo state sconfitte nella loro globalità le classiche malattie infettive, si assiste ad un aumento significativo delle malattie croniche ad elevato rischio di disabilità tipiche della popolazione anziana.

Basandosi sull'evidenza che molti meccanismi possono interagire simultaneamente operando a diversi livelli di organizzazione funzionale, la visione dell'invecchiamento come processo multifattoriale complesso ha sostituito le precedenti teorie "monofattoriali" che vedevano una singola causa come responsabile di tale fenomeno ⁵. Di fatto molte teorie singolarmente possono spiegare alcuni dei fenomeni che caratterizzano un invecchiamento cosiddetto "fisiologico", ma non possono dare ragione del processo nella sua globalità.

■ Corrispondenza: Prof. Nicola Ferrara, Dipartimento di Scienze per la Salute Università del Molise, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS, Istituto Scientifico di Telesse/Campoli, via dei Bagni Vecchi, 82037 Telesse Terme (BN) - Tel.: +39 082 4909601 - Fax: +39 082 4909603 - E-mail: nferrara@fsm.it, graziamariacorbi@libero.it

La definizione di invecchiamento di per sé è aperta a varie interpretazioni, sebbene possa essere condivisa la raffigurazione di tale processo come la somma di tutti i cambiamenti fisiologici, genetici e molecolari che si verificano con il passar del tempo, dalla fertilizzazione alla morte^{6,7}.

Le modificazioni età-dipendenti possono essere attribuite al naturale processo di crescita, a difetti genetici legati all'individuo, al rapporto tra genotipo ed ambiente, allo svilupparsi di malattie ed all'invecchiamento, che di per sé rappresenta il maggior fattore di rischio per malattie e morte dopo i 28 anni nei paesi sviluppati. L'invecchiamento è, dunque, caratterizzato da un complesso di mutamenti che aumentano il rischio di malattia e di morte⁸. Una recente definizione amplia ancor di più tale concetto riconoscendo l'invecchiamento come una trasformazione che coinvolge l'organismo in ogni tempo, riferendosi non solo a cambiamenti associati alla perdita (ossia alla senescenza, che è la definizione più comunemente accettata per invecchiamento), ma anche all'acquisizione di funzioni (crescita e sviluppo). Usando tale definizione, la velocità di invecchiamento sarebbe sinonimo di velocità di cambiamento. Infatti la velocità di cambiamento/invecchiamento è massima durante il periodo fetale, quando l'organismo si sviluppa da singola cellula (all'atto del concepimento) a complesso organismo multicellulare alla nascita. Pertanto, l'*invecchiamento fetale* sarebbe determinato da fattori che regolano la rapidità di mitogenesi, differenziazione e morte cellulare e che sono responsabili della regolazione dell'invecchiamento durante tutto l'arco della vita⁹.

Sul piano teorico i meccanismi di base sono quelli relativi alla *teoria dell'invecchiamento programmato* (secondo cui la durata della vita dipenderebbe da geni che sequenzialmente inviano e bloccano segnali ai sistemi nervoso, endocrino ed immune) ed alla *teoria dell'errore* (in cui gli insulti ambientali sarebbero responsabili del danno progressivo a vari livelli degli organismi viventi). Negli organismi multicellulari complessi (dove i singoli meccanismi possono sovrapporsi a vari livelli di organizzazione) lo studio delle interazioni tra cause intrinseche (genetiche), estrinseche (ambientali) e stocastiche (danno casuale di molecole) permette un più corretto approccio per la comprensione del processo dell'invecchiamento⁴.

Al di là delle singole teorie che cercano di spiegare in modo più o meno completo il processo dell'invecchiamento possiamo trarre conclusioni comuni a tutte le teorie: 1) la ridondanza è un elemento chiave per la comprensione dell'invecchiamento:

sistemi che sono ridondanti per numero di elementi non sostituibili (cellule post-mitotiche), vanno incontro a deterioramento (invecchiamento) nel tempo, anche se costituiti da elementi eterni; 2) la velocità d'invecchiamento o l'espressione fenotipica dell'invecchiamento (misurata anche come mortalità) è maggiore per i sistemi con livelli maggiori di ridondanza; 3) l'esaurimento della ridondanza nel corso della vita spiega la legge compensatoria della mortalità (convergenza della mortalità ad età avanzata) così come la decelerazione della mortalità a tarda età, ed i *plateau* di mortalità; 4) gli organismi viventi sembrano essere formati con un alto carico di danno iniziale, e perciò i pattern della loro durata di vita e d'invecchiamento possono essere sensibili nelle prime fasi di vita alle condizioni che determinano il carico di danno durante lo sviluppo¹⁰.

Nella presente trattazione saranno prese in considerazione e discusse le teorie più accreditate quali: a) teoria della regolazione genica; b) teoria evolutivista; c) teoria dei radicali liberi (RL); d) teoria della senescenza cellulare; e) teoria neuroendocrina; f) teoria immunitaria; g) teoria del doppio agente.

Teoria della regolazione genica

Le modificazioni nell'espressione genica indotte dall'invecchiamento sono alla base della teoria della regolazione genica¹¹ della senescenza. Tuttavia, sebbene sia chiaro che molti geni vanno incontro a modificazioni dell'espressione con l'età¹²⁻¹⁴, è improbabile che la selezione naturale possa agire su geni che promuovano direttamente la senescenza¹⁵ influenzando, piuttosto, la selezione di geni che promuovono la longevità.

Recenti osservazioni, che hanno rilevato come ad età molto avanzate la variabilità genetica declini, contraddicono la teoria della regolazione genica in cui i modelli genetici d'invecchiamento predicono un incremento della variabilità genetica con l'età. Se la variabilità genetica nello sforzo riproduttivo coinvolge la variabilità genetica nella mortalità, il declino dello sforzo riproduttivo a tarda età dovrebbe portare ad una riduzione della variabilità genetica nella mortalità. Partendo da tali presupposti Snoke et al hanno dimostrato che la variabilità per mortalità e fertilità declina in età avanzata¹⁶.

Per meglio definire quali siano i cambiamenti che si verificano con l'invecchiamento, in molti modelli animali, è stata utilizzata la metodica di *micro-ar-*

ray del DNA^{12-14 17}, che con un'analisi a livello genico ha permesso di comporre un'impronta digitale trascrizionale dell'invecchiamento "normale", e di confrontare tali dati con quelli di condizioni che rallentano o accelerano l'invecchiamento, permettendo l'identificazione di cambiamenti nell'espressione genica associati al processo d'invecchiamento^{12-14 18}. In tal senso, una delle evidenze più interessanti è stata l'identificazione di una via di trasmissione del segnale *Insulin-like*, che regola la durata di vita di vermi, moscerini e topi¹⁹. La durata di vita di tali specie è il risultato dell'attivazione di un fattore trascrizionale, in risposta alla riduzione del segnale *Insulin-like*, indicando che tale attivazione genica può regolare la durata di vita di alcuni organismi. Inoltre è stato dimostrato che nel *Caenorhabditis elegans* il segnale insulinico regola la durata di vita oltre che la riproduzione, il metabolismo e l'attività del gene protettivo contro i RL. Il coinvolgimento di ormoni ad azione simile all'insulina suggerisce che la plasticità (ossia la capacità di modificare la propria funzione in relazione alla domanda) nella durata di vita possa essere dovuta a variazioni nel tempo di rilascio di ormoni che controllano la vita e la morte, così come variazioni nella risposta a tali ormoni. Un'analisi del pedigree dell'invecchiamento umano può rivelare variazioni nei geni del *pathway* insulinico e dei sistemi accoppiati che regolano l'invecchiamento degli invertebrati, portando all'identificazione di circuiti predisposti in epoca ancestrale alla regolazione della longevità²⁰.

Anche nell'uomo studi su centenari e loro parenti hanno permesso di identificare un coinvolgimento genetico nella longevità. In uno studio sui centenari è stato visto che la longevità sarebbe l'effetto di fattori genetici, piuttosto che ambientali o socio-economici^{21 22}. In particolare, Puca et al supportano l'ipotesi che la longevità estrema sia correlata ad una componente genetica, identificabile con geni promotori la longevità posti su un *locus* del cromosoma^{4 23}.

Teoria evolucionistica

La teoria evolucionistica ipotizza che l'invecchiamento sia dovuto ad una riduzione delle capacità di selezione naturale. Poiché l'evoluzione agisce in modo da ottimizzare le capacità riproduttive di una specie, la longevità è un tratto genetico che dovrebbe essere selezionato solo se è a beneficio della riproduzione. Pertanto, la durata della vita sarebbe il risultato di pressioni selettive finalizzate all'in-

cremento delle capacità riproduttive con un ampio grado di flessibilità inter- ed intra- specie.

La teoria evolucionistica fu formulata per la prima volta negli anni '40, basandosi sull'osservazione che la malattia di Huntington, una mutazione dominante mortale, permaneva nella popolazione, sebbene fortemente sfavorevole dal punto di vista selettivo²⁴. La tarda età di comparsa della malattia di Huntington (30-40 anni) permette al portatore di riprodursi prima di morire, rendendo la malattia non soggetta alla selezione naturale.

Tale osservazione ha ispirato la *teoria dell'accumulo delle mutazioni* dell'invecchiamento, la quale suggerisce che mutazioni dannose, agenti tardivamente, possano accumularsi nella popolazione ed alla fine portare a malattia e senescenza²⁵. Ad oggi vi sono limitate evidenze sperimentali che supportano tale teoria²⁶.

Nell'ambito della teoria evolucionistica si è sviluppata la *teoria dell'invecchiamento dei corpi eliminabili*, secondo la quale l'organismo vive solo per il successo riproduttivo, raggiunto il quale è eliminabile. Secondo tale teoria la senescenza è la conseguenza di una riduzione nell'energia investita nei processi di mantenimento e di riparazione cellulare (mantenimento dei corpi), poiché sarebbe più vantaggioso investire nella riproduzione²⁷. Recentemente sono stati identificati vari geni le cui modificazioni condizionano la durata di vita di alcuni animali, la maggior parte dei quali sono correlati al metabolismo energetico (specialmente l'insulina, l'IGF-1 ed i loro recettori). Inoltre, è stato dimostrato che vi è una modificazione delle vie metaboliche durante l'invecchiamento, il cui risultato finale è un potenziamento delle vie di immagazzinamento e riduzione delle vie di utilizzo dell'energia. Tali rilievi suggeriscono che l'invecchiamento è una strategia designata dalla selezione naturale al risparmio energetico, in accordo ad altre strategie volte in tal senso. In tal modo l'energia non utilizzata può essere dedicata alla progenie per migliorare la sua sopravvivenza pre-riproduttiva²⁸.

Comunque, la teoria dei corpi eliminabili chiarisce perché si vive per un periodo di tempo, ma non spiega la causa specifica dell'invecchiamento. Al contrario la *teoria dell'antagonismo pleiotropico* suggerisce che alcuni geni possano essere selezionati per effetti benefici nella prima parte della vita e poi avere effetti deleteri indesiderati con l'invecchiamento, contribuendo, pertanto, direttamente alla senescenza. In base a tale teoria la selezione naturale ha favorito geni che conferiscono benefici a breve termine all'organismo a costo di effetti

dannosi nelle fasi successive²⁷. L'antagonismo tra riproduzione e longevità è supportato da esperimenti in cui, limitando la riproduzione mediante distruzione di linee di cellule germinali, si può prolungare la vita sia della *Drosophila* che del *Caenorhabditis elegans*^{29,30}. Recenti sviluppi teorici hanno fornito, comunque, nuovi mezzi per differenziare tra i modelli di senescenza da accumulo di mutazioni e di pleiotropia antagonista¹⁶.

È interessante osservare che negli esseri umani, la crescita e la normale funzione della ghiandola prostatica, necessaria per l'ottimale capacità riproduttiva maschile, sono promosse dagli androgeni, gli ormoni gonadici maschili, mentre negli anziani questi stessi ormoni possono essere responsabili del carcinoma prostatico, una delle maggiori cause di morte negli anziani. Tuttavia, la relazione tra longevità e fecondità non è assoluta; infatti in alcune specie di *Drosophila longeva* non si osserva perdita della capacità riproduttiva³¹ e tartarughe longeve continuano a riprodursi per più di 60 anni³². Inoltre, insetti eusociali, come le formiche, cooperano nel supportare una singola regina. La regina, protetta dall'ambiente e curata dalle formiche operaie, da vita a centinaia ed anche migliaia di discendenti ogni giorno e, in alcuni casi, vive per 30 anni³³, a differenza di insetti non eusociali che hanno una vita media che non supera alcuni mesi.

I pipistrelli sono un ottimo esempio della teoria evoluzionistica dell'invecchiamento, poiché la loro longevità estrema è predetta dalla loro capacità di volare e, in alcune specie, di ibernarsi. Essi mostrano anche alternanza tra longevità e riproduzione, come predetto dalla teoria dei corpi eliminabili dell'invecchiamento. Infatti, organismi ad alta mortalità beneficiano di un'elevata e rapida capacità riproduttiva, mentre organismi caratterizzati da una bassa mortalità investono nel mantenimento somatico ed estendono la capacità riproduttiva in una più lunga durata di vita^{34,35}. Tra i pipistrelli la longevità è minore in specie con alta frequenza riproduttiva³⁶⁻³⁸ e precoce maturazione sessuale³⁶. Tuttavia in alcune specie la longevità si correla alla longevità replicativa, alla bassa attività di calpaina cerebrale (una proteasi che rimodella e disassembla il citoscheletro) ed ad una ridotta produzione di specie di ossigeno reattivo (ROS)³⁹. Questo dato sembra caratterizzare anche l'uomo. Infatti, in un recente lavoro Gavrilova et al hanno dimostrato come un'eccezionale longevità nelle donne non si associ ad aumentata incidenza di infertilità, dimostrando che anche nell'uomo il concetto di longevità umana prescinde da quello di sterilità⁴⁰.

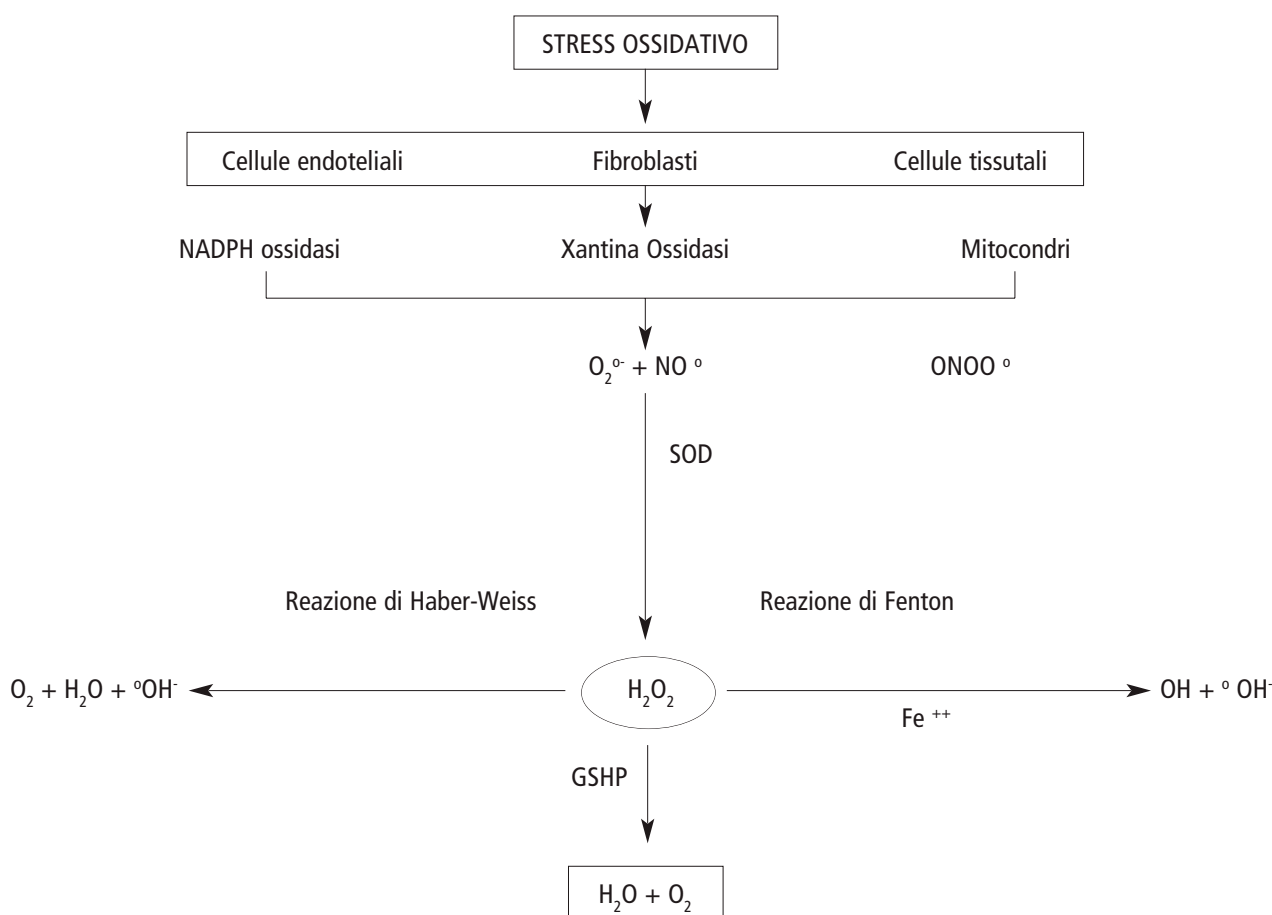
Teoria dei radicali liberi (RL)

La teoria dei RL dell'invecchiamento fu proposta per la prima volta nel 1957⁴¹ e si basa sull'evidenza che tutti gli organismi vivono in un ambiente contenente ROS: la respirazione mitocondriale, la base della produzione d'energia in tutti gli eucarioti, genera ROS per fuoriuscita di intermedi dalla catena di trasporto degli elettroni⁴². La natura universale dei RL ossidati è sottolineata anche dalla presenza di Superossido Dismutasi (SOD), un enzima presente in tutti gli organismi aerobi, che deossida esclusivamente anioni superossidi⁴². La teoria dei RL ipotizza che la reattività dei RL non è ereditaria ma è il risultato di un danno cumulativo correlato al tempo. Il danno ossidativo cellulare è indiscriminato, come dimostra l'evidenza di modificazioni in senso ossidativo di molecole di DNA, proteine e lipidi⁴³, con elevati livelli di ossidazione sia di DNA che di proteine ad ogni livello di complessità dell'organismo invecchiato^{3,44}.

Per comprendere come i RL possano essere coinvolti nella genesi dell'invecchiamento di numerosi organi ed apparati bisogna considerare la produzione ed il destino delle ROS a livello dei tessuti. Le ossidasi ed i mitocondri rappresentano le fonti maggiori di ROS, che comprendono molecole altamente reattive quali l'anione superossido. Il destino di tale molecola dipende dall'equilibrio totale tra ossidazione e riduzione a livello cellulare, regolato dalle SOD, che generano H₂O₂, generalmente trasformata in H₂O mediante reazione enzimatica catalizzata da una catalasi o dalla glutatione perossidasi. Quando la produzione di superossido anione o di H₂O₂ è tale da saturare completamente la capacità riduttiva, rispettivamente, delle SOD o della glutatione perossidasi, tali molecole divengono il substrato per la formazione di molecole altamente reattive (attraverso la reazione di Fenton, in presenza di ferro bivalente, e/o di Haber-Weiss), responsabili di danno cellulare e tissutale. L'anione superossido può reagire con l'ossido nitrico in una reazione limitata alla diffusione per generare perossinitrito, che è esso stesso una potente ROS. La capacità di diffusione della maggior parte delle ROS è limitata dalla loro insolubilità lipidica, e pertanto la loro azione è generalmente confinata al compartimento intracellulare di produzione. Al contrario il H₂O₂ può diffondere attraverso le membrane cellulari e perciò può agire in sedi più distanti⁴⁵ (Fig. 1).

Tale teoria propone che la produzione mitocondriale di ROS controlli la velocità d'invecchiamento. In base a tale ipotesi, specie longeve produco-

Fig. 1. Genesi e destino delle ROS. Le cellule endoteliali, i fibroblasti e le cellule tissutali sono le sedi colpite dallo stress ossidativo. Le ossidasi ed i mitocondri sono le principali fonti di ROS, molecole altamente reattive come l'anione superossido ($O_2^{\cdot-}$). Il destino di tali molecole dipende dall'equilibrio riduttivo cellulare, regolato da enzimi scavenger quali le Superossido Dismutasi (SOD), che generano perossido di idrogeno (H_2O_2), che è a sua volta trasformato da una catalasi o dalla glutazione perossidasi (GSHP) in H_2O ed O_2 . Quando la capacità di riduzione degli enzimi scavenger è saturata per eccessiva produzione di RL, le specie reattive vengono veicolate verso altre reazioni enzimatiche, quali la reazione di Fenton che richiede come cofattore una molecola di Fe^{2+} , e la reazione di Haber-Weiss, con conseguente produzione di altri ROS molto potenti come l'idrossile ($^{\circ}OH$). Inoltre l'anione superossido può reagire con l'ossido nitrico in una reazione limitata alla diffusione per generare perossinitrito, che è esso stesso un potente ROS.



no meno ROS di specie a vita breve, e roditori sottoposti a restrizione calorica vivono più a lungo e producono meno ROS dei controlli ⁴⁶.

Sebbene sia chiaro che il danno ossidativo si accumula con l'invecchiamento, non è chiaro se questo processo contribuisca all'invecchiamento di tutti gli organismi ^{42,43}. A tal proposito, in un recente lavoro Miwa et al hanno dimostrato che nella *Drosophila melanogaster* la restrizione calorica allungava la durata di vita, ma non vi era una significativa differenza in produzione mitocondriale di ROS se confrontata ai controlli, ipotizzando che tra du-

rata di vita e produzione mitocondriale di ROS non vi è correlazione ⁴⁶.

Ancora, Brunet Rossini ha dimostrato come una specie longeva di pipistrello produca approssimativamente metà del quantitativo di perossido di idrogeno di un pipistrello a breve vita. Infatti, comparando il consumo di ossigeno e la produzione di perossido di idrogeno di anziani e giovani di pipistrelli longevi, per valutare il danno ossidativo mitocondriale dovuto all'alto metabolismo associato al volo, i giovani mostravano livelli significativamente più alti di produzione di perossido di idro-

geno rispetto agli adulti. Secondo tale autore, quindi, la ridotta produzione di RL negli adulti è il risultato di una selezione, nell'individuo, dei mitocondri efficienti, dovuta alla pressione selettiva creata dall'alta domanda energetica richiesta dal volo, senza correlazione con l'invecchiamento⁴⁷.

Evidenze contrarie mostrano che vi è un allungamento della durata di vita nelle *Drosophila* transgeniche che esprimono SOD⁴⁸, indicando che la presenza di enzimi in grado di ridurre i RL sono sufficienti a ritardare l'invecchiamento. Inoltre, moscerini selezionati per longevità hanno elevati livelli di SOD ed aumentata resistenza allo stress ossidativo⁴⁹. Vermi mutanti longevi sono anche resistenti allo stress ossidativo e mostrano un aumento età-dipendente dell'attività della SOD e della catalasi⁵⁰. L'allungamento della durata di vita di *Caenorhabditis elegans*, mediante molecole sintetiche che mimano le SOD/catalasi, dimostra che composti antiossidanti possono ritardare l'invecchiamento nei vermi⁵¹.

In epoca recente, l'ipotesi che ROS generate dai mitocondri giochino un ruolo nell'invecchiamento organico è stata direttamente testata sia in sistemi di modelli di invertebrati sia di mammiferi; sebbene in questi ultimi l'effetto dello stress ossidativo sulla durata di vita non sia ben chiaro, vi sono evidenze che il trattamento antiossidante protegga contro il declino funzionale età-correlato, anche per quanto riguarda il deficit cognitivo⁵².

È stato dimostrato, infatti, che antiossidanti dietetici possono ridurre l'accumulo di molecole ossidate in topi, anche se non sono capaci di allungarne la vita media⁴³. Di contro, roditori con mutazioni della SOD sono molto malati e muoiono prematuramente, sebbene un'iperespressione ubiquitaria di SOD non ne prolunghi la vita, indicando che tale enzima non regola la longevità⁵³.

Inoltre, è stato dimostrato che l'esposizione cronica a radiazioni ionizzanti, che generano RL, causa un riproducibile aumento della durata di vita in roditori⁵⁴. L'effetto di stimolo dell'irradiazione cronica sulla longevità può essere spiegato, se si pensa che l'esposizione radioattiva provoca stabile attivazione delle difese cellulari. Un simile stimolo condizionante può portare ad una risposta compensatoria positiva, che protegge contro il danno ossidativo ed aumenta la durata di vita²⁴.

La restrizione calorica è un intervento che prolunga la durata di vita di quasi tutti gli organismi in cui è stata attuata. In roditori, la restrizione calorica riduce la genesi di ROS da preparazioni mitocondriali isolate ed attenua l'accumulo di danno ossidativo⁵⁵. In tal senso, la teoria dei RL può fornire

un'affascinante spiegazione degli effetti pro-longevità della restrizione calorica (il ridotto introito calorico riduce il metabolismo e la produzione di ROS).

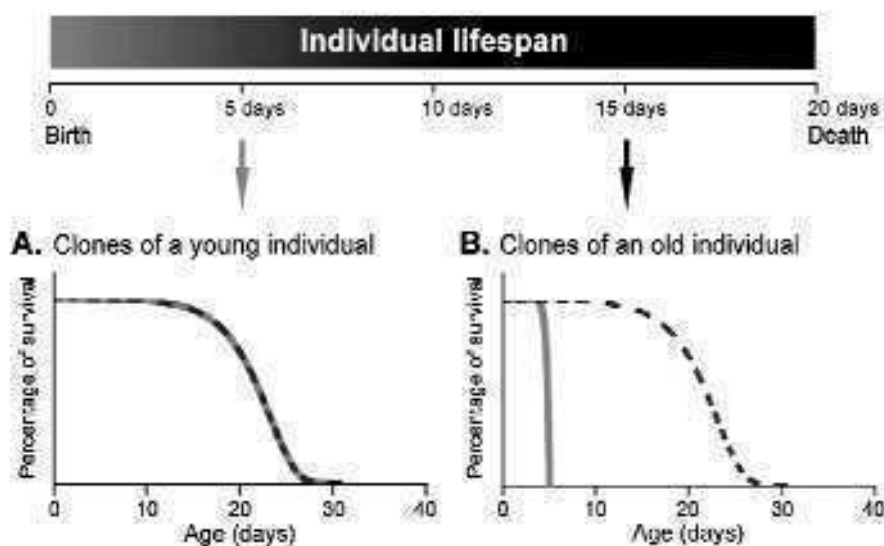
La teoria dei RL è ulteriormente articolata in molte ipotesi, che si focalizzano sull'esclusivo ruolo dei mitocondri e tipi di molecole danneggiate nel processo d'invecchiamento. Una di queste ipotesi presuppone che mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) accelerino il danno da RL mediante l'introduzione di componenti enzimatiche alterate nella catena di trasporto degli elettroni. Il danneggiamento del trasporto degli elettroni provoca un'elevata fuoriuscita di RL e, alla fine, più mutazioni di mtDNA ed esacerbata produzione ossidante. Questo circolo vizioso di mutazioni e produzione di ossidanti alla fine porta alla catastrofe cellulare, al decadimento organico ed alla senescenza⁵⁶.

Evidenze sperimentali dimostrano una relazione tra disfunzione della catena respiratoria, danno da ROS ed invecchiamento nella maggior parte degli organismi, sebbene il coinvolgimento di mutazioni del mtDNA nel processo d'invecchiamento sia ancora dibattuto. In tal senso, Dufour et al, utilizzando mutanti murini con incrementati livelli di mutazioni somatiche di mtDNA che causano un progressivo decadimento della funzione della catena respiratoria ed invecchiamento prematuro, hanno dimostrato che l'invecchiamento può essere provocato da un singolo evento primario che porta ad una serie di effetti e cause secondarie² (Fig. 2).

Un'altra ipotesi teorizza che i RL causino invecchiamento quando proteine ossidate si accumulano nelle cellule. Una riduzione età-correlata nella capacità di degradare proteine modificate ossidativamente può contribuire allo sviluppo nella cellula di molecole danneggiate, non funzionanti⁵⁷. In particolare, lo stress ossidativo è ritenuto un elemento importante nel processo d'invecchiamento, perché colpisce principalmente cellule longeve postmitotiche come i cardiomiociti ed i neuroni. Le cellule invecchiate accumulano mitocondri mutati ed ingranditi, così come un pigmento intralisosomiale non degradabile, la lipofuscina.

Terman et al hanno dimostrato che il contenuto in lipofuscina, che varia drasticamente da cellula a cellula, si correla positivamente al danno mitocondriale (valutato come ridotto potenziale di membrana), così come alla produzione di ROS. Gli autori suggeriscono che l'accumulo di lipofuscina e di danno mitocondriale ha meccanismi sottostanti comuni, che probabilmente includono un'autofagia imperfetta ed una conseguente degradazione lisosomiale di mitocondri danneggiati dall'ossidazio-

Fig. 2. Teoria dei RL in una coltura cellulare di *Podospora anserina*. (A) Cloni derivati da individui giovani hanno un'aspettativa di sopravvivenza identica a quella del ceppo da cui derivano. I 5 giorni di crescita prima del clonaggio non accorciavano la loro aspettativa di sopravvivenza. (B) Cloni derivati dagli stessi individui 5 giorni prima di morire. L'aspettativa di sopravvivenza di tali cloni è esattamente di 5 giorni e quindi molto più corta dell'aspettativa di sopravvivenza del ceppo d'origine. Un invecchiamento irreversibile e progressivo è la probabile causa di tale fenomeno (Dufour E, Larsson NG. *Understanding aging: revealing order out of chaos*. *Biochim Biophys Acta* 2004;1658:122-32).



ne. L'aumentata grandezza dei mitocondri (probabilmente risultante da danno ossidativo del mtDNA, di membrane e proteine) potrebbe anche interferire con il *turnover* mitocondriale, portando alla comparsa dei cosiddetti mitocondri "giganti" (*Giant Mitochondria*)⁵⁸.

Un'altra ipotesi è che lo stress ossidativo, l'aumentata deposizione di ferro e l'insufficienza mitocondriale in corso di invecchiamento costituiscano una singola "lesione", e che l'avvento di una delle componenti di tale triade induca la comparsa delle altre. Evidenze in tal senso vengono da studi di neuropatologia umana, malattie neurologiche età-correlate e modelli di senescenza astrogliale⁵⁹.

Secondo Poon et al la teoria dei RL spiega come il decadimento funzionale cerebrale sia la conseguenza dell'attacco di componenti cellulari critiche da parte dei RL, ROS e specie di nitrogeno reattivo prodotte durante il normale metabolismo. Il cervello senile, in condizioni di stress ossidativo, risponde mediante induzione di vari geni protettivi, tra cui l'ossigenasi dell'eme. Sebbene vi possano essere altri fattori che contribuiscono all'invecchiamento cerebrale, i RL sono coinvolti nei processi di danneggiamento associati all'invecchiamento cerebrale, e, in condizioni di stress ossidativo da RL, sono indotti geni in risposta allo stress

cellulare, che pertanto sarebbero un elemento chiave nell'invecchiamento cerebrale⁶⁰.

Nell'ambito della teoria dei RL si è sviluppata la *teoria della mutazione somatica dell'invecchiamento*. Essa ipotizza che l'accumulo di mutazioni genetiche in cellule somatiche sia la causa specifica della senescenza, di cui il danno da RL può essere un'importante fonte⁴⁴. Tuttavia, esperimenti su topi clonati in serie mediante trasferimento nucleare somatico per 6 generazioni, non hanno fornito alcun segno di invecchiamento prematuro⁶¹, indicando che le mutazioni somatiche non possono essere chiamate in causa nell'invecchiamento nei topi ed i RL probabilmente non promuovono la senescenza in tal modo.

Teoria della senescenza cellulare

La senescenza cellulare fu descritta, per la prima volta nel 1956, come il processo che limita il numero di divisioni cellulari normali umane che possono avvenire in coltura⁶². Questo "limite nella capacità replicativa" si realizza dopo un caratteristico numero di divisioni cellulari⁶³ (limite di Hayflick) e può verificarsi anche in risposta a diversi eventi molecolari.

La *senescenza replicativa* è caratterizzata dalla perdita di telomeri (strutture specializzate composte da una sequenza ripetuta di DNA e posizionate alla fine di ogni cromosoma)⁶⁴. Con ogni divisione cellulare, una piccola quantità di DNA è necessariamente persa alla fine di ogni cromosoma, portando a telomeri sempre più corti, alterata struttura telomerica ed eventuale senescenza replicativa⁶⁴. Si è visto che l'attivazione di enzimi telomerasici rigenera i telomeri, previene la senescenza ed immortalizza colture di cellule primarie⁶⁵, come evidente anche in cellule immortali specializzate (cellule staminali, germinali e linfociti T) che esprimono telomerasi che conservano telomeri lunghi o ritardano il deterioramento del telomero^{66,67}. Ancora, tutte le cellule neoplastiche attivano telomerasi o una via alternativa di allungamento del telomero, al fine di evitare la senescenza replicativa^{68,69}.

La necessità di telomerasi per l'immortalità cellulare, associata all'osservazione che i telomeri si accorciano con l'età, ha portato ad ipotizzare che la lunghezza del telomero regoli la durata di vita della cellula replicativa in vivo, e contribuisca all'invecchiamento. Esperimenti con cellule in coltura hanno mostrato una correlazione tra potenziale replicativo ed età del donatore, suggerendo che cellule di individui anziani abbiano una più limitata capacità di ulteriori divisioni cellulari. La necessità di telomerasi per l'immortalità delle cellule umane, unita all'osservazione che i telomeri si accorciano con l'età, ha portato a formulare l'ipotesi che la lunghezza telomerica regoli la durata di vita delle cellule replicative in vivo e contribuisca all'invecchiamento. Nonostante la sua suggestione, tale ipotesi non è facilmente testabile direttamente sull'uomo ed esperimenti sui roditori hanno fornito poco supporto ad essa.

Diversi studi hanno dimostrato che la longevità della progenie dipende dalla longevità dei genitori e dall'età dei genitori all'atto del concepimento. Basandosi sulla teoria dell'invecchiamento dei telomeri, Manestar-Blazic ha suggerito, in un recente articolo, che la longevità della progenie è direttamente proporzionale alla lunghezza del telomero ed inversamente proporzionale al grado di integrità del telomero dello spermatozoo e dell'ovocita al concepimento. Queste due caratteristiche dei telomeri dipendono dall'età dei genitori. I telomeri diventano più lunghi nei gameti nel corso della vita, ma allo stesso tempo accumulano mutazioni (ridotto grado di integrità) che causano una più rapida perdita di sequenze ripetitive. Data l'esistenza di due meccanismi con effetti opposti, secondo l'autore vi potrebbe essere un'età ideale dei geni-

tori per la trasmissione della longevità massima. In modo analogo, la diversa longevità degli uomini e delle donne potrebbe parzialmente essere il risultato di differenti dinamiche dei telomeri dei cromosomi sessuali⁷⁰. Comunque, altri esperimenti hanno sollevato notevoli dubbi su tali osservazioni e vi è bisogno di ulteriori ricerche per chiarire questa divergenza di dati^{64,71,72}.

Esperimenti in lieviti hanno dimostrato che aumentando l'accuratezza dei ribosomi mitocondriali aumenta la durata di vita cellulare, suggerendo che l'alterazione dei ribosomi mitocondriali potrebbe essere una fonte potenziale di disfunzione mitocondriale età-correlata. È stato speculato che in mammiferi anziani, quando la frequenza di crescita e sostituzione mitocondriale declina, l'incremento degli organelli permetta il manifestarsi della perdita di accuratezza dei mito-ribosomi. I risultanti polipeptidi aberranti potrebbero poi sovraccaricare le proteasi, che degradano anche polipeptidi danneggiati dall'ossidazione, e pertanto contribuire all'accumulo di macromolecole danneggiate, disfunzione mitocondriale e senescenza⁷³.

Nell'ambito della teoria della senescenza cellulare, si è sviluppata *la teoria della senescenza indotta da stress*, secondo la quale l'invecchiamento è la risposta a vari elementi stressanti come un danno del DNA o forti segnali mitogeni, espressione di oncogeni⁶³. Cellule che esprimono marcatori di stress si accumulano con l'età in molti tessuti^{74,75}, sebbene non sia ancora chiaro se ciò si correli alla presenza di cellule senescenti in vivo. Molti studi, per esempio, suggeriscono che l'aterosclerosi derivi da cambiamenti senescenti delle cellule endoteliali arteriose⁷⁵⁻⁷⁹. La sindrome di Werner è singolare tra le sindromi progeroidi, poiché è caratterizzata da un periodo di sviluppo, fino alla pubertà, apparentemente normale, seguito da precoci manifestazioni di molti cambiamenti età-correlati, quali l'aterosclerosi⁸⁰ e dalla presenza di un'accelerata senescenza nelle colture cellulari^{80,81}.

Suggestivo è il ruolo nell'invecchiamento cellulare della proteina anti-neoplastica p53, regolatore chiave delle risposte cellulari di controllo genomico. Tra le molte funzioni attribuite alla p53 sono essenziali: a) il ruolo di arresto dell'attivazione del ciclo delle cellule transitorie; b) l'apoptosi; c) la senescenza replicativa; d) la senescenza indotta da stress in risposta al danno da radiazione del DNA e perdita della replicazione telomerica⁸².

La proteina anti-neoplastica p53 è un attivatore chiave della senescenza cellulare, come dimostrato dal deficit di p53 che sopprime il fenotipo di invecchiamento precoce dell'ultima generazione di

topi *knock out* per telomerasi⁸⁵. Il tipo di risposta cellulare p53-dipendente (arresto cellulare, apoptosi o senescenza) deriva spesso dal particolare tipo cellulare esaminato o dal tipo e dalla severità dello stress a cui le cellule sono esposte. Topi con p53 mutata hanno, ad esempio, un'aumentata incidenza di cancro⁸⁴ ed il segnale p53 è alterato in circa l'80% dei cancri umani⁸⁵, indicando che funzioni p53-mediate sono importanti per la soppressione tumorale (Fig.3).

L'apparente contraddizione tra l'incremento della prevalenza di neoplasie in età geriatrica ed il ruolo della senescenza cellulare come soppressore tumorale, è parzialmente spiegabile attraverso l'ipotesi evuzionistica (*pleiotropia antagonista*), secondo la quale la senescenza cellulare ha un importante ruolo nella eliminazione del cancro in età giovane, ma ha l'effetto indesiderato di contribuire alle malattie età-correlate ed al cancro negli anziani, in epoca post-riproduttiva⁷⁵. A supporto di tale teoria Promislow ha dimostrato come il numero di interazioni (o connettività) tra le proteine coinvolte nell'invecchiamento è molto più alto rispetto alle altre⁸⁵.

Nonostante numerose osservazioni sperimentali^{64 71 72 86} sul ruolo della senescenza replicativa (dovuta a perdita di telomeri) e della senescenza cellulare (dovuta ad accumulo di danni ed altri fattori) nel

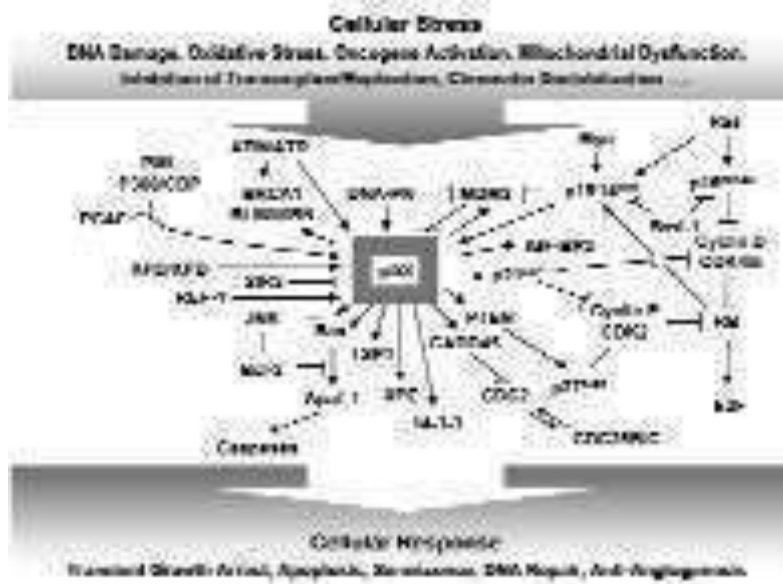
processo d'invecchiamento è ancora ampio il dibattito nella comunità scientifica.

Pertanto, la senescenza replicativa può essere considerata una causa di invecchiamento di per sé stessa, essendo correlata al numero di divisioni cellulari determinato dalla lunghezza dei telomeri, mentre la senescenza indotta da stress è una risposta ad uno stress, in particolare ad una modificazione repentina del genoma e danno del DNA. La senescenza cellulare dovrebbe, pertanto, essere considerata una risposta cellulare a cambiamenti età-correlati, che agisce esacerbando o accelerando l'invecchiamento organico. Questa visione della senescenza è compatibile con le varie teorie dell'accumulo del danno (come quella dei RL, dell'errore catastrofico e della mutazione somatica), che possono spiegare la causa finale della senescenza cellulare con l'invecchiamento.

Teoria neuroendocrina

Secondo tale teoria l'invecchiamento è una conseguenza di alcuni cambiamenti delle funzioni nervose ed endocrine coinvolgenti selettivamente i neuroni e gli ormoni che regolano, dal punto di vista evuzionistico, la riproduzione, la crescita, lo sviluppo e la sopravvivenza attraverso adattamen-

Fig. 3. Diagramma di alcune delle componenti note del *network* regolatorio della p53 (da Vijg J, Suh Y. *Functional genomics of ageing*. Mech Ageing Dev 2003;124:3-8).



to allo stress. La durata della vita sarebbe regolata da fasi sequenziali e governata da segnali nervosi ed endocrini⁸⁷⁻⁹⁰.

La crescita post-embrionale è, infatti, caratterizzata da una costante riduzione di alcuni parametri in relazione ad altri. Si ipotizza che le stesse sostanze che promuovono ed inibiscono la crescita regolino non solo lo sviluppo ma anche l'invecchiamento e che è tale equilibrio tra promotori ed inibitori dello sviluppo che cambia costantemente⁹¹.

Ad esempio, le calpaine sono una famiglia di proteasi non lisosomiali calcio-dipendenti, implicate in un'ampia serie di funzioni cellulari inclusa l'apoptosi, la proliferazione e la migrazione cellulare. Durante lo sviluppo, la calpaina è coinvolta nello stabilire l'organizzazione sinaptica, la plasticità ed il potenziamento a lungo termine. L'attività della calpaina aumenta nel cervello senile, forse in seguito ad un deterioramento dei meccanismi inibitori. Si è visto che un'inappropriata attivazione delle calpaine è implicata in patologie età-correlate di rene, cuore, tessuto connettivo, occhio, così come in miopatie, morbo di Alzheimer e molte risposte degenerative allo stress⁹²⁻⁹⁴. Questo aumento dell'attività sembra portare a distruzione di proteine importanti per la stabilità ed il mantenimento di network neuronali⁹³⁻⁹⁵. Baudry et al⁹⁶, data la correlazione inversa tra attività della calpaina e la dimensione cerebrale e quella diretta tra dimensioni cerebrali e longevità⁹⁷, hanno dimostrato che l'attività della calpaina sarebbe anche inversamente correlata alla massima durata di vita.

Una componente importante della teoria neuroendocrina è la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Una delle maggiori funzioni dell'asse HPA è coordinare gli aggiustamenti fisiologici necessari alla preservazione ed al mantenimento dell'omeostasi interna, nonostante i continui cambiamenti ambientali⁹⁸⁻⁹⁹. Durante la vita, l'esposizione cronica a stress di natura fisica, biologica o emozionale, può esaurire o danneggiare la capacità di adattamento e portare alle cosiddette "malattie da adattamento" ed a morte¹⁰⁰⁻¹⁰¹. L'integrazione di risposte a stimoli ambientali sarebbe effettuata dall'ipotalamo attraverso informazioni provenienti da varie strutture cerebrali (principalmente la corteccia cerebrale, il lobo limbico, e la formazione reticolare). In risposta ai segnali ipotalamici, l'ipofisi, produce e secerne ormoni che regolano importanti funzioni corporee e stimola ghiandole endocrine periferiche come la ghiandola surrenalica, la tiroide o le gonadi.

La stimolazione della midollare surrenalica, ad esempio, determina produzione di catecolamine,

che agiscono come neurotrasmettitori della porzione simpatica del sistema nervoso autonomico. Tali neurotrasmettitori rispondono rapidamente ad uno stimolo esterno o interno, attraverso aggiustamenti circolatori (aumento della pressione arteriosa) e metabolici (facilitando l'utilizzazione di carboidrati e lipidi per l'energia)⁹⁹. Con l'invecchiamento si avrebbe quindi una riduzione nella responsività simpatica¹⁰².

La deplezione di follicoli ovarici è stata spesso ritenuta il fattore determinante nell'invecchiamento riproduttivo femminile. Tuttavia, sempre maggiori evidenze suggeriscono che cambiamenti neurali e neuroendocrini svolgono un ruolo causale importante nel declino di cicli riproduttivi regolari che portano alla menopausa. Nell'invecchiamento umano e di animali da laboratorio è stata documentata una riduzione o soppressione del pattern giornaliero di secrezione di molti ormoni neuroendocrini. Oscillazioni che si verificano approssimativamente ogni 24 ore sono una caratteristica di molti organismi viventi. Questi cicli forniscono all'organismo la capacità di coordinare eventi che si verificano a frequenze maggiori (orarie) e minori (settimanali, mensili) in un unico organismo, e la capacità di sincronizzare tali eventi con l'ambiente esterno. Nei mammiferi, è stato dimostrato che il nucleo ipotalamico soprachiasmatico è un oscillatore capo che regola la maggior parte dei ritmi circadiani dei mammiferi. Modificazioni dell'organizzazione temporale si verificano in corso di invecchiamento ed influenzano numerosi sistemi fisiologici, incluso la ciclicità riproduttiva femminile¹⁰³.

La *teoria neuroendocrina* è stata recentemente supportata da dati che dimostrano che una via ancestrale dell'insulina controlla le risposte allo stress e la longevità nel nematode *Caenorhabditis elegans*¹⁰⁴. Mutazioni di una serie di geni in questa via portano ad aumentata longevità.

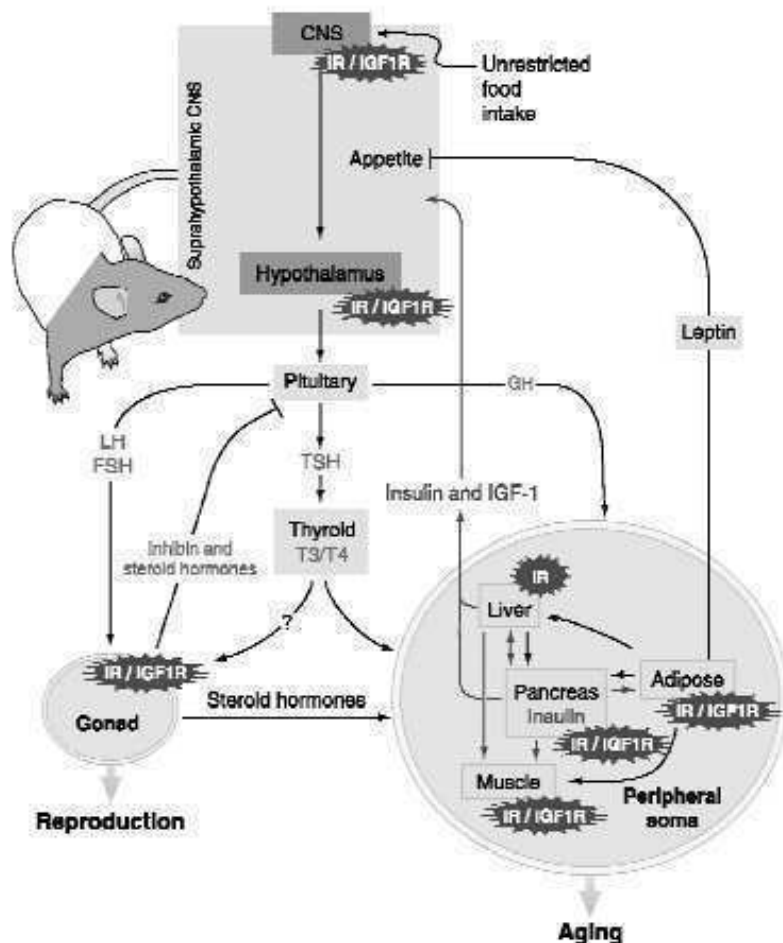
Nel *Caenorhabditis elegans*, questi geni costituiscono un primordiale sistema neuroendocrino in cui il peptide insulina/IGF1 integra informazioni dello stress ambientale, monitorando lo stato metabolico e riproduttivo, al fine di permettere aggiustamenti energetici appropriati, ed allungare la durata della vita¹⁹. Pertanto, tale sistema ha la capacità, non solo di coordinare ciò che si verifica in ogni cellula e tessuto, ma anche di evitare disorganizzazione nelle risposte allo stress.

È stato ampiamente dimostrato che un ridotto segnale dei peptidi insulino-simili aumenta la durata di vita di nematodi, moscerini e roditori. Nei nematodi e moscerini la cascata di ormoni secondaria al *signaling insulin-like* sembra regolare l'invecchia-

mento. In tutte le specie esaminate ad oggi, manipolazioni endocrine possono rallentare l'invecchiamento senza costi concorrenti nella riproduzione, ma con inevitabili modificazioni nella resistenza allo stress. Nonostante le similitudini tra mammiferi ed invertebrati dei peptidi insulino-simili e della loro cascata del segnale, sono necessarie altre ricerche per determinare se tali segnali controllano l'invecchiamento nello stesso modo in tutte le specie attraverso gli stessi meccanismi ¹⁹ (Fig. 4).

Secondo Bowen et al poiché le modalità di allungamento della vita coinvolgono essenzialmente la riproduzione e gli ormoni riproduttivi regolano la mitogenesi e la differenziazione, l'invecchiamento è principalmente regolato dagli ormoni che controllano la riproduzione (*teoria dell'invecchiamento del ciclo cellulare riproduttivo*). Nei mammiferi, la riproduzione è controllata dagli ormoni dell'HPA. Interventi che inducono longevità, quali la restrizione calorica, riducono la fertilità median-

Fig. 4. Teoria neuroendocrina. Fattori ambientali e dieta sono integrati dal Sistema nervoso centrale (SNC), che attivano la riproduzione, pro-invecchiamento attraverso segnali endocrini. Inoltre, ormoni forniscono il controllo a *feedback* e le informazioni sullo stato fisiologico ai centri del SNC/neuroendocrini. Le vie di attivazione della riproduzione sono mostrate come linee continue, le linee tratteggiate rappresentano vie *down-regolate*; le frecce indicano agonisti, le barre gli antagonisti. "?" indica elementi ipotetici o speculative. L'introito calorico altera l'*input* neuronale ipotalamica promuovendo il rilascio di gonadotropine (LH ed FSH), di TSH, e di GH dall'ipofisi. Questi ormoni causano aumento della secrezione di ormoni steroidei, tiroidei e IGF-1. il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche è incrementato dall'introito calorico. L'azione combinata di IGF-1, insulina, ormoni gonadici e tiroidei promuove la crescita e riproduzione a scapito dei meccanismi anti-invecchiamento (da Tatar M, Bartke A, and Antebi A. *The endocrine regulation of aging by insulin-like signals*. Science 2003; 299:1346-51)



te soppressione degli ormoni dell'HPA ed è noto che gli ormoni dell'asse HPA sono coinvolti nel signaling attraverso la ben documentata *pathway* GH/IGF-1/PI3K/Akt/cervello che regola la longevità. Per questi autori gli ormoni che regolano la riproduzione agiscono in un modo di pleiotropismo antagonistico per controllare l'invecchiamento attraverso il signaling del ciclo cellulare; essi promuovono la crescita e lo sviluppo precoce al fine di attuare la riproduzione, ma più tardi nella vita, in un inutile tentativo di conservare la riproduzione, vanno incontro a disregolazione e portano a senescenza⁹.

Secondo la *teoria mitocondriale dell'invecchiamento* i mitocondri delle femmine producono significativamente meno perossido di idrogeno dei maschi ed hanno più elevati livelli di glutazione ridotto mitocondriale, Manganese-SOD (Mg-SOD) e di glutazione perossidasi rispetto ai maschi. Inoltre, il danno ossidativo del mtDNA è quattro volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Tali differenze possono essere spiegate dagli estrogeni. Infatti l'ovariectomia abolisce le differenze sessuali tra maschi e femmine e la terapia sostitutiva con estrogeni protegge dagli effetti dell'ovariectomia. Pertanto, in futuro si dovrebbe cercare di sviluppare molecole che abbiano i benefici effetti dell'estradiolo, ma senza i suoi effetti femminilizzanti. I fitoestrogeni e le molecole correlate al fitoestrogeno potrebbero essere buoni candidati in tal senso¹⁰⁵.

Teoria immunitaria

La teoria immunologica dell'invecchiamento, proposta più di 40 anni fa da Roy Walford, suggerisce che il normale processo d'invecchiamento nell'uomo e negli animali sia patogeneticamente correlato a processi immunologici sbagliati¹⁰⁶.

In molti esseri umani anziani, l'immunosenescenza è caratterizzata da una ridotta resistenza alle malattie infettive, una ridotta protezione contro il cancro, ed un'aumentata incapacità di autoriconoscimento (da cui patologia autoimmune)^{107 108}. D'altro canto, differenti risposte immunitarie sono influenzate diversamente con l'età. Negli esseri umani, il timo è coinvolto nella selezione e maturazione delle cellule T e nella produzione degli ormoni peptidici, raggiungendo un picco sia in dimensione sia nella funzione durante la pubertà dopodiché rapidamente si atrofizza e progressivamente si riduce la sua produzione di cellule T mature e di or-

moni. Questo segno di precoce immunosenescenza può essere interpretato come una transizione tra la ridotta utilità del timo, una volta che il *repertoire* di cellule T è stato completato, ed il costo del mantenimento dell'organo¹⁰⁹. Ancora, altre funzioni, per esempio le attività di molti tipi di linfociti (*killer* naturali e cellule dendritiche, macrofagi) ed il sistema del complemento, sono ben preservati nei centenari sani¹¹⁰.

Ricerche estensive sulla senescenza delle cellule T in colture cellulari hanno dimostrato, in vitro, cambiamenti che rispecchiano alterazioni che si verificano in vivo durante l'invecchiamento umano, enfatizzando il significato biologico della senescenza replicativa delle cellule T. Inoltre, l'inclusione di alte concentrazioni di cellule T senescenti nella definizione del "fenotipo a rischio immunologico", associato a mortalità precoce in ottuagenari, fornisce un'iniziale conferma clinica sia della teoria immunologia sia del ruolo del limite di Hayflick delle cellule T nell'invecchiamento umano¹⁰⁶.

Nell'ultimo decennio numerose ricerche hanno confermato l'importanza del ruolo del sistema immunitario così come del processo di senescenza replicativo delle cellule T in varie malattie umane¹⁰⁶. In particolare recenti studi longitudinali sulla popolazione geriatrica svedese hanno permesso di identificare una serie di parametri immunitari associati a mortalità precoce, permettendo l'identificazione del così detto "fenotipo immunologico a rischio", caratterizzato da alte concentrazioni di cellule T CD8, deficit di espressione di CD28 e scarsa capacità replicativa delle cellule T^{111 112}, tutti marker di senescenza replicativa delle cellule T. Inoltre, è sempre più evidente che molte delle malattie definite età-correlate siano anche associate a disfunzione del sistema immunitario ed eccessiva infiammazione. Per esempio, pazienti con malattia di Alzheimer mostrano una correlazione tra funzione mentale e lunghezza telomerica delle cellule T¹¹³. Fratture osteoporotiche nell'anziano sono associate ad alte concentrazioni di cellule T CD8 con marker di senescenza¹¹⁴, in accordo al ben documentato legame tra attivazione cronica delle cellule T e perdita ossea¹¹⁵, così come sempre più evidente è il coinvolgimento delle cellule T nel processo aterosclerotico¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Sia il sistema neuroendocrino sia quello immunitario sono dotati di un alto grado di plasticità, che è la capacità di modificare la propria funzione in relazione alla domanda. La plasticità è molto efficiente nelle prime decadi di vita, ma permane anche ad età avanzata.

Mentre negli anni '60-80 molti studi sull'invecchiamento umano si sono focalizzati sulle perdite funzionali che coinvolgono tutti gli organi e sistemi del corpo ¹¹⁹, negli anni '80 e 90 vi è stata una riconcettualizzazione di tale processo, che ha permesso di delineare 3 tipi di invecchiamento: 1) "l'invecchiamento patologico", caratterizzato da malattia e disabilità; 2) "l'invecchiamento fisiologico", caratterizzato dall'assenza di una patologia evidente ma dalla presenza di un declino funzionale; 3) "l'invecchiamento di successo", con poca o nessuna perdita fisiologica e assenza di malattia ¹²⁰. I meccanismi dell'invecchiamento di successo consisterebbero in: persistenza della normale plasticità, risposte compensatorie di ripristino della normale funzione (indotte dall'esercizio, corretta nutrizione), interventi per ripristinare una attività deficitaria (come da terapie sostitutive), cambiamento degli outcome di salute mediante modificazione dei profili di rischio, prevenzione delle malattie, ed incremento delle interazioni sociali e di supporto ¹²¹.

Un esempio di successo di tale "rimodellamento funzionale" può essere mediato dai segnali neuroendocrini e immunologici ¹²². Per esempio, la sensibilità insulinica dei tessuti bersagli periferici è ridotta negli anziani ma può essere migliorata attraverso restrizione calorica ¹²³.

Teoria del doppio agente

Tentativi di trattare la maggior parte delle malattie età-correlate usando supplementi antiossidanti è stata fallimentare, nonostante gli effetti positivi di un corretto regime alimentare. La teoria del doppio agente è una nuova, unificante sintesi di 3 teorie portanti dell'invecchiamento. Essa ipotizza che vi è un'alternanza tra stress ossidativo come segnale critico di deossidazione, che assembla difese genetiche contro lo stress fisiologico (quali infezioni), e lo stress ossidativo come causa d'invecchiamento e di malattie età-correlate. La risposta allo stress e l'invecchiamento sono legati da fattori trascrizionali sensibili alla deossidazione, come l'NF-

κB. L'invecchiamento è in funzione dell'accrescimento dello stress ossidativo intracellulare, piuttosto che essere legato ad un fattore cronologico, ma tale relazione non è evidente poichè la fuoriuscita di RL dai mitocondri tende ad aumentare con l'età. La fuga mitocondriale produce una risposta genetica che mima le conseguenze di un'infezione, ma poichè tale fuga mitocondriale è continua lo shift nell'espressione genica è persistente, portando alle caratteristiche infiammazioni croniche dell'anziano.

Pertanto le malattie età-correlate sono il prezzo che paghiamo al controllo deossidazione di ROS/espressione genica. Poiché la pressione selettiva favorente la risposta allo stress in giovani è più forte di quella che penalizza le malattie degenerative dopo il declino riproduttivo, possiamo essere refrattari a supplementi antiossidanti che mirano allo switch riduttivo. Inoltre, poichè la selezione genetica avviene prevalentemente in un ambiente omeostaticamente caratterizzato da deossidazione in giovani, alleli associati con malattie età-correlate non sono danneggiati, ma sono semplicemente meno efficaci in condizioni ossidanti nell'anziano. Di conseguenza, la terapia genica per malattie età-correlate è improbabile che abbia successo a meno che lo stress ossidativo possa essere controllato fisiologicamente, alterando l'attività e la funzione di centinaia di geni ¹²⁴.

Conclusioni

Da quanto esposto in questa breve trattazione, nonostante le notevoli incertezze circa i meccanismi alla base del processo dell'invecchiamento, ampio è il supporto all'ipotesi che l'invecchiamento sia un processo multifattoriale e complesso. Inoltre l'osservazione che modifiche ambientali (per esempio la restrizione calorica) possano indurre un incremento della durata di vita attraverso il coinvolgimento di numerosi meccanismi responsabili del processo dell'invecchiamento sostiene ulteriormente la teoria della multifattorialità nella genesi della senescenza.

APPENDICE

BREVE GLOSSARIO DEI TERMINI UTILIZZATI

Termine	Definizione
Apoptosi	Morte cellulare programmata, sotto controllo genetico
DNA mitocondriale	DNA circolare o lineare dei mitocondri, che codifica per una piccola ma essenziale parte di proteine mitocondriali
Espressione genica	Processo per cui l'informazione codificata dal gene è convertita in strutture presenti ed operanti nella cellula. I geni espressi includono quelli trascritti in mRNA e poi tradotti in proteine e quelli trascritti in RNA ma non tradotti in proteine
Evoluzione	Passaggio lento e graduale degli organismi viventi da forme inferiori e rudimentali a forme sempre più complesse
Eucariote	Cellula o organismo animale o vegetale caratterizzato da una netta delimitazione tra nucleo e citoplasma
Gene	Ordinata sequenza di nucleotidi localizzati in una particolare posizione di un particolare cromosoma che codifica uno specifico prodotto funzionale. I geni espressi includono sia quelli che sono trascritti in mRNA e poi tradotti in proteina sia quelli che sono trascritti in mRNA ma non tradotti in proteina
Animali <i>knock out</i>	Animali modificati geneticamente, ove si è agito eliminando un gene in modo tale da modificarne l'espressione fenotipica
Mutazione	Ogni variazione ereditabile della sequenza di DNA
Plasticità	Capacità di modificare la propria funzione in relazione alla domanda
Protozoi	Sono organismi unicellulari, eucarioti costituiti dal citoplasma e da uno o più nuclei
Replicazione	Meccanismo di replicazione del DNA a doppia elica, in cui ciascuna delle due doppie eliche neoformate contiene un filamento proveniente dalla doppia elica genitrice e un filamento neosintetizzato, complementare al primo
Ridondanza	Amplificazione di elementi (geni, molecole, cellule) tutti aventi la stessa funzione
Telomero	La porzione terminale di un cromosoma. Queste strutture specializzate sono coinvolte nella replicazione e la stabilità delle molecole di DNA
Telomerasi	Trascrittasi inversa coinvolta nella sintesi dei telomeri in molti organismi. Previene il successivo declino delle parti finali del telomero
Trascrizione	Processo di trasferimento dell'informazione contenuta nel DNA in una sequenza complementare di RNA; la reazione è catalizzata dall'enzima RNA polimerasi DNA-dipendente
Variabilità genetica	Entro una popolazione, la misura di quanto di una variazione di un particolare fenotipo è dovuto ad una variazione genotipica

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Poulton EB, Schonland S, Shipley AE. *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems*. 2nd ed. vol. 1. Oxford: Clarendon Press 1891.
- ² Dufour E, Larsson NG. *Understanding aging: revealing order out of chaos*. *Biochim Biophys Acta* 2004;1658:122-32.
- ³ Wachter KW, Finch CE. *Between Zeus and the Salmon*. Washington: National Academy Press 1997.
- ⁴ Weinert BT, Timiras PS. *Theories of aging*. *J Appl Physiol* 2003;95:1706-16.
- ⁵ Kowald A, Kirkwood TB. *A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process*. *Mutat Res* 1996;316:209-36.
- ⁶ Carey JR. *Theories of life span and aging. Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. 3th ed. Boca Raton: CRC Press 2003:85-95.
- ⁷ Sacher GA. *Evolutionary theory in gerontology*. *Perspect Biol Med* 1982;25:339-53.
- ⁸ Harman D. *The free radical theory of aging*. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:557-61.
- ⁹ Bowen RL, Atwood CS. *Living and dying for sex. A theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones*. *Gerontology* 2004;50:265-90.
- ¹⁰ Gavrilov LA, Gavrilova NS. *The reliability-engineering approach to the problem of biological aging*. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:509-12.
- ¹¹ Kanungo MS. *A model for ageing*. *J Theor Biol* 1975;53:253-61.
- ¹² Pletcher SD, Macdonald SJ, Marguerie R, Certa U, Stearns SC, Goldstein DB, et al. *Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted Drosophila melanogaster*. *Curr Biol* 2002;12:712-23.
- ¹³ Weindruch R, Kayo T, Lee CK, Prolla TA. *Gene expression profiling of aging using DNA microarrays*. *Mech Ageing Dev* 2002;123:177-93.
- ¹⁴ Zou S, Meadows S, Sharp L, Jan LY, Jan YN. *Genome-wide study of aging and oxidative stress response in Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13726-31.
- ¹⁵ Kirkwood TB. *New science for an old problem*. *Trends Genet* 2002;18:441-2.
- ¹⁶ Snoko MS, Promislow DE. *Quantitative genetic tests of recent senescence theory: age-specific mortality and male fertility in Drosophila melanogaster*. *Heredity* 2003;91:546-56.
- ¹⁷ Reinke V. *Functional exploration of the C. elegans genome using DNA microarrays*. *Nat Genet* 2002;32:541-6.
- ¹⁸ Weindruch R, Kayo T, Lee CK, Prolla TA. *Microarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice*. *J Nutr* 2001;131:918S-923S.
- ¹⁹ Tatar M, Bartke A, Antebi A. *The endocrine regulation of aging by insulin-like signals*. *Science* 2003;299:1346-51.
- ²⁰ Finch CE, Ruvkun G. *The genetics of aging*. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:435-62.
- ²¹ Perls T, Kunkel L, Puca A. *The genetics of aging*. *Curr Opin Genet Dev* 2002;12:362-9.
- ²² Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, et al. *Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8442-7.
- ²³ Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, et al. *A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10505-8.
- ²⁴ Haldane JBS. *New Paths in Genetics*. London: Allen & Unwin 1941.
- ²⁵ Medawar PB. *An Unsolved Problem in Biology*. London: H.K. Lewis 1952.
- ²⁶ Partridge L, Gems D. *Mechanisms of ageing: public or private?* *Nat Rev Genet* 2002;3:165-75.
- ²⁷ Sozou PD, Seymour RM. *To age or not to age*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2004;7:457-63.
- ²⁸ Zafon C. *Ageing purpose: another thrifty genotype*. *Med Hypotheses* 2003;61:482-5.
- ²⁹ Arantes-Oliveira N, Apfeld J, Dillin A, Kenyon C. *Regulation of life-span by germline stem cells in Caenorhabditis elegans*. *Science* 2002;295:502-5.
- ³⁰ Sgro CM, Partridge L. *A delayed wave of death from reproduction in Drosophila*. *Science* 1999;286:2521-4.
- ³¹ Arking R, Buck S, Novoseltev VN, Hwangbo DS, Lane M. *Genomic plasticity, energy allocations, and the extended longevity phenotypes of Drosophila*. *Ageing Res Rev* 2002;1:209-28.
- ³² Miller JK. *Escaping senescence: demographic data from the three-toed box turtle (Terrapene carolina triunguis)*. *Exp Gerontol* 2001;36:829-32.
- ³³ Keller L, Genoud M. *Extraordinary lifespans in ants: A test of evolutionary theories of ageing*. *Nature* 1997;389:958-60.
- ³⁴ Kirkwood TB. *Evolution of ageing*. *Nature* 1977;270:301-4.
- ³⁵ Kirkwood TB. *Human senescence*. *Bioessays* 1996;18:1009-16.
- ³⁶ Rachmatulina IK. *Major demographic characteristics of populations of certain bats from Azerbaijan*. In: Horacek J, Vohralik V, eds. *Prague Studies in Mammalogy*. Prague: Charles University Press 1992:127-41.
- ³⁷ Wilkinson GS, South JM. *Life history, ecology and longevity in bats*. *Ageing Cell* 2002;1:124-31.
- ³⁸ Barclay RMR, Harder LD. *Life histories of bats: life in the slow lane*. In: Kunz TH, Fenton MB, eds. *Bat Ecology*. Chicago: University of Chicago Press. 2003:209-253.
- ³⁹ Brunet-Rossinni AK, Austad SN. *Ageing studies on bats: a review*. *Biogerontology* 2004;5:211-22.
- ⁴⁰ Gavrilova NS, Gavrilov LA, Semyonova VG, Evdokushkina GN. *Does exceptional human longevity come with a high cost of infertility? Testing the evolutionary theories of aging*. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1019:513-7.
- ⁴¹ Harman D. *Ageing: A theory based on free radical and radiation chemistry*. *J Gerontol* 1957;2:298-300.
- ⁴² Finkel T, Holbrook NJ. *Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing*. *Nature* 2000;408: 239-47.
- ⁴³ Mehlforn RJ. *Oxidants and Antioxidants in Aging*. In: Timiras PS. Third ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. Boca Raton: CRC Press 2003:61-83.

- ⁴⁴ Beckman KB, Ames BN. *The free radical theory of aging matures*. *Physiol Rev* 1998;78:547-81.
- ⁴⁵ Byrne JA, Grieve DJ, Cave AC, Shah AM. *Oxidative Stress and Heart Failure*. *Arch Mal Coeur* 2003;96:214-21.
- ⁴⁶ Miwa S, Riyahi K, Partridge L, Brand MD. *Lack of correlation between mitochondrial reactive oxygen species production and life span in Drosophila*. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:388-91.
- ⁴⁷ Brunet Rossinni AK. *Testing the free radical theory of aging in bats*. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:506-8.
- ⁴⁸ Tower J. *Transgenic methods for increasing Drosophila life span*. *Mech Ageing Dev* 2000;118:1-4.
- ⁴⁹ Arking R, Burde V, Graves K, Hari R, Feldman E, Zeevi A, et al. *Forward and reverse selection for longevity in Drosophila is characterized by alteration of antioxidant gene expression and oxidative damage patterns*. *Exp Gerontol* 2000;35:167-85.
- ⁵⁰ Larsen PL. *Aging and resistance to oxidative damage in Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:8905-9.
- ⁵¹ Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, et al. *Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics*. *Science* 2000;289:1567-9.
- ⁵² Golden TR, Hinerfeld DA, Melov S. *Oxidative stress and aging: beyond correlation*. *Aging Cell*. 2002;1:117-23.
- ⁵³ Huang TT, Carlson EJ, Gillespie AM, Shi Y, Epstein CJ. *Ubiquitous overexpression of CuZn superoxide dismutase does not extend life span in mice*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:B5-9.
- ⁵⁴ Caratero A, Courtade M, Bonnet L, Planel H, Caratero C. *Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice*. *Gerontology* 1998;44:272-6.
- ⁵⁵ Merry BJ. *Molecular mechanisms linking calorie restriction and longevity*. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1340-54.
- ⁵⁶ Mandavilli BS, Santos JH, Van Houten B. *Mitochondrial DNA repair and aging*. *Mutat Res* 2002;509:127-51.
- ⁵⁷ Shringarpure R, Davies KJ. *Protein turnover by the proteasome in aging and disease*. *Free Radic Biol Med* 2002;32:1084-9.
- ⁵⁸ Terman A, Dalen H, Eaton JW, Neuzil J, Brunk UT. *Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover*. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1019:70-7.
- ⁵⁹ Schipper HM. *Brain iron deposition and the free radical-mitochondrial theory of ageing*. *Ageing Res Rev* 2004;3:265-301.
- ⁶⁰ Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield DA. *Free radicals: key to brain aging and heme oxygenase as a cellular response to oxidative stress*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:478-93.
- ⁶¹ Wakayama T, Shinkai Y, Tamashiro KL, Niida H, Blanchard DC, Blanchard RJ, et al. *Cloning of mice to six generations*. *Nature* 2000;407:318-9.
- ⁶² Hayflick L. *The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains*. *Exp Cell Res* 1965;37:614-36.
- ⁶³ Campisi J. *Cellular Senescence and Cell Death*. In: Timiras PS. Third ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. Boca Raton: CRC Press 2003:47-59.
- ⁶⁴ Blackburn EH. *Telomere states and cell fates*. *Nature* 2000;408:53-6.
- ⁶⁵ Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. *Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells*. *Science* 1998;279:349-52.
- ⁶⁶ Collins K. *Mammalian telomeres and telomerase*. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:378-83.
- ⁶⁷ Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, Byrd W, Shay JW. *Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells*. *Dev Genet* 1996;18:173-9.
- ⁶⁸ Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. *Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer*. *Science* 1994;266:2011-5.
- ⁶⁹ Reddel RR. *The role of senescence and immortalization in carcinogenesis*. *Carcinogenesis* 2000;21:477-84.
- ⁷⁰ Manestar-Blazic T. *Hypothesis on transmission of longevity based on telomere length and state of integrity*. *Med Hypotheses* 2004;62:770-2.
- ⁷¹ Rubin H. *The disparity between human cell senescence in vitro and lifelong replication in vivo*. *Nat Biotechnol* 2002;20:675-81.
- ⁷² Wright WE, Shay JW. *Historical claims and current interpretations of replicative aging*. *Nat Biotechnol* 2002;20:682-8.
- ⁷³ Hipkiss AR. *Errors, mitochondrial dysfunction and ageing*. *Biogerontology* 2003;4:397-400.
- ⁷⁴ Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, et al. *A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9363-7.
- ⁷⁵ Krtolica A, Campisi J. *Cancer and aging: a model for the cancer promoting effects of the aging stroma*. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1401-14.
- ⁷⁶ Chang E, Harley CB. *Telomere length and replicative aging in human vascular tissues*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11190-4.
- ⁷⁷ Fenton M, Barker S, Kurz DJ, Erusalimsky JD. *Cellular senescence after single and repeated balloon catheter denudations of rabbit carotid arteries*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:220-6.
- ⁷⁸ Vasile E, Tomita Y, Brown LF, Kocher O, Dvorak HF. *Differential expression of thymosin beta-10 by early passage and senescent vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis*. *Faseb J* 2001;15:458-66.
- ⁷⁹ Martin GM, Oshima J. *Lessons from human progeroid syndromes*. *Nature* 2000;408:263-6.
- ⁸⁰ Lebel M, Leder P. *A deletion within the murine Werner syndrome helicase induces sensitivity to inhibitors of topoisomerase and loss of cellular proliferative capacity*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13097-102.
- ⁸¹ Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ. *Replicative life-span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype*. *Lab Invest* 1970;23:86-92.
- ⁸² Donehower LA. *Does p53 affect organismal aging?* *J Cell Physiol* 2002;192:23-33.
- ⁸³ Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, et

- al. *p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis*. *Cell* 1999;97:527-38.
- ⁸⁴ Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA Jr, Butel JS, et al. *Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours*. *Nature* 1992;356:215-21.
- ⁸⁵ Promislow DE. *Protein networks, pleiotropy and the evolution of senescence*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 22:1225-34.
- ⁸⁶ Sherr CJ, DePinho RA. *Cellular senescence: mitotic clock or culture shock?* *Cell* 2000;102:407-10.
- ⁸⁷ Finch CE. *Longevity, Senescence and the Genome*. Chicago: University of Chicago Press 1990.
- ⁸⁸ Finch CE. *The regulation of physiological changes during mammalian aging*. *Q Rev Biol* 1976;51:49-83.
- ⁸⁹ Timiras P. *Neuroendocrine models regulating lifespan*. In: Schreibman MP, Scanes CG. *Development, maturation and senescence of neuroendocrine systems: a comparative approach*. New York: Academic Press 1989.
- ⁹⁰ Timiras PS. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. Third ed. Boca Raton: CRC Press 2003.
- ⁹¹ Geraert E. *Constant and continuous growth reduction as a possible cause of ageing*. *Int J Dev Biol* 2004;48:271-4.
- ⁹² Bahr BA, Vanderklish PW, Ha LT, Tin MT, Lynch G. *Spectrin breakdown products increase with age in telencephalon of mouse brain*. *Neurosci Lett* 1991;131:237-40.
- ⁹³ Vanderklish PW, Bahr BA. *The pathogenic activation of calpain: a marker and mediator of cellular toxicity and disease states*. *Int J Exp Pathol* 2000;81:323-39.
- ⁹⁴ Croall DE, DeMartino GN. *Calcium-activated neutral protease (calpain) system: structure, function, and regulation*. *Physiol Rev* 1991;71:813-47.
- ⁹⁵ Sloane JA, Hinman JD, Lubonia M, Hollander W, Abraham CR. *Age-dependent myelin degeneration and proteolysis of oligodendrocyte proteins is associated with the activation of calpain-1 in the rhesus monkey*. *J Neurochem* 2003;84:157-68.
- ⁹⁶ Baudry M, DuBryn R, Beasley L, Leon M, Lynch G. *Low levels of calpain activity in Chiroptera brain: implications for mechanisms of aging*. *Neurobiol Aging* 1986;7:255-8.
- ⁹⁷ Hofman MA. *Energy metabolism, brain size and longevity in mammals*. *Q Rev Biol* 1983;58:495-512.
- ⁹⁸ Bernard C. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Paris: J.B. Bailliere 1878-79.
- ⁹⁹ Cannon WB. *The Wisdom of the Body*. New York: WW Norton & Co 1932.
- ¹⁰⁰ McEwen BS. *The End of Stress as We Know It*. Washington: Joseph Henry Press 2002.
- ¹⁰¹ Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill 1976.
- ¹⁰² Udelsman R, Blake MJ, Stagg CA, Li DG, Putney DJ, Holbrook NJ. *Vascular heat shock protein expression in response to stress. Endocrine and autonomic regulation of this age-dependent response*. *J Clin Invest* 1993;91:465-73.
- ¹⁰³ Wise PM, Scarbrough K, Lloyd J, Cai A, Harney J, Chiu S, et al. *Neuroendocrine concomitants of reproductive aging*. *Exp Gerontol* 1994;29:275-83.
- ¹⁰⁴ Kawano T, Ito Y, Ishiguro M, Takuwa K, Nakajima T, Kimura Y. *Molecular cloning and characterization of a new insulin/IGF-like peptide of the nematode Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:431-6.
- ¹⁰⁵ Vina J, Sastre J, Pallardo F, Borras C. *Mitochondrial theory of aging: importance to explain why females live longer than males*. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:549-56.
- ¹⁰⁶ Effros RB. *From Hayflick to Walford: the role of T cell replicative senescence in human aging*. *Exp Gerontol* 2004;39:885-90.
- ¹⁰⁷ Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D, et al. *The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives*. *Exp Gerontol* 2000;35:879-96.
- ¹⁰⁸ Ginaldi L, Sternberg H. *The Immune System*. In: Timiras PS. Third ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. Boca Raton: CRC Press 2003.
- ¹⁰⁹ George AJ, Ritter MA. *Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping?* *Immunol Today* 1996;17:267-72.
- ¹¹⁰ Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. *The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians*. *Immunol Today* 1995;16:12-6.
- ¹¹¹ Wikby A, Johansson B, Olsson J, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson F. *Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study*. *Exp Gerontol* 2002;37:445-53.
- ¹¹² Pawelec G, Ouyang Q, Wikby A. *Pathways to a robust immune response in the elderly*. In: Mountz JD. *Immunology and Allergy Clinics of North America: Impact of Immune Senescence on Human Aging*. vol. 23. Philadelphia: WB Saunders Co 2003:1-13.
- ¹¹³ Panossian L, Porter VR, Valenzuela HF, Masterman D, Reback E, Cummings J, et al. *Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status*. *Neurobiol Aging* 2002;24:77-84.
- ¹¹⁴ Pietschmann P, Grisar J, Thien R, Willheim M, Kerschanchindl K, Preisinger E, et al. *Immune phenotype and intracellular cytokine production of peripheral blood mononuclear cells from postmenopausal patients with osteoporotic fractures*. *Exp Gerontol* 2001;36:1749-59.
- ¹¹⁵ Arron JR, Choi Y. *Bone versus immune system*. *Int Immunol* 2000;408:535-6.
- ¹¹⁶ Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. *Telomere shortening in atherosclerosis*. *Lancet* 2001;358:472-3.
- ¹¹⁷ Jonasson L, Tompa A, Wikby A. *Expansion of peripheral CD8⁺ T cells in patients with coronary artery disease: relation to cytomegalovirus infection*. *J Intern Med* 2003;254:472-8.
- ¹¹⁸ de Boer OJ, Becker AE, van der Wal AC. *T lymphocytes in atherogenesis-functional aspects and antigenic repertoire*. *Cardiovasc Res* 2003;60:78-86.
- ¹¹⁹ Shock NW. *Age changes in physiological functions in the total animal: The role of tissue loss*. In: Strehler BL, Ebert JD, Shock NW. Third ed. *The Biology of Aging: a Symposium*. Washington, DC: Am Inst Biol Sci 1960.
- ¹²⁰ Rowe JW, Kahn RL. *Human aging: usual and successful*. *Science* 1987;237:143-9.
- ¹²¹ Rowe JW, Kahn RL. *Successful aging*. *Aging* 1998;10:142-4.

- ¹²²Mobbs CV, Bray GA, Atkinson RL, Bartke A, Finch CE, Maratos-Flier E, et al. *Neuroendocrine and pharmacological manipulations to assess how caloric restriction increases life span*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:34-44.
- ¹²³Weindruch R, Walford RL. *The Retardation of Aging and Diseases by Dietary Restriction*. Springfield, IL: Thomas 1998.
- ¹²⁴Lane N. *A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory*. J Theor Biol 2003;21:531-40.



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

Efficacia e sicurezza dei farmaci broncodilatatori nel paziente anziano affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Efficacy and safety of the bronchodilators in the elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

D.L. URSO, L. LUCHETTI*

U.O. di Pronto Soccorso Ospedale Civile "Vittorio Cosentino", Cariati (CS); *U.O. di Geriatria Ospedale Civile di Piacenza

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death and disability in the elderly. Comorbidity plays a primary role, both as a determinant of health status and as a prognostic marker in older populations with COPD. Long-acting anticholinergic drugs are commonly effective and well tolerated in the elderly, and may represent the only therapy in moderate COPD. If needed, beta-2-agonist have additive effects. However, individuals differ in their sensitivity to both types of drugs. Multidimensional assessment tailored to the distinctive needs of respiratory patients.

Key words: Elderly • COPD • Long acting bronchodilators • Multidimensional assessment

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è un quadro nosologico caratterizzato dalla progressiva limitazione del flusso aereo che non è completamente reversibile. Tale riduzione del flusso di solito è progressiva ed associata ad una risposta infiammatoria polmonare in seguito all'inalazione di particelle o gas nocivi. La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti che lamentano tosse, escreato o dispnea e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia. La diagnosi va poi confermata dalla spirometria. Quest'ultima dimostra, nel paziente affetto da BPCO, la riduzione dell'indice di Tiffenau (VEMS/FVC < 70%). La stadiazione della malattia in lieve, moderata e severa avviene sulla base della riduzione percentuale del VEMS (o FEV1) dopo broncodilatazione¹. La clinica della BPCO nell'anziano è complicata dal frequente coesistere di patologie non respiratorie, alcune delle quali possono essere aggravate dalla stessa terapia della BPCO. La comorbilità può in parte mascherare la patologia respiratoria e determinare problemi diagnostici enfatizzati anche dal ridursi delle capacità relazionali ed espressive nell'anziano cronicamente ammalato. Ne consegue che, anche in presenza di una malattia respiratoria già definita, l'inquadramento clinico complessivo del paziente anziano con BPCO è propedeutico ad un corretto approccio terapeutico. Tuttavia focalizzare l'attenzione sulla valutazione multidimensionale non deve portare a sminuire il ruolo dei mezzi diagnostici tradizionali. Pertanto l'ottimale utilizzazione delle prove di funzionalità respiratoria e dell'emogasanalisi è fondamentale per la diagnosi della malattia respiratoria, mentre

Tab. I. Farmaci broncodilatatori nel trattamento della BPCO.

<i>I scelta</i>	
Anticolinergici a lunga durata d'azione Tiotropio Bromuro	2 stimolanti <i>long acting</i> Salmeterolo Formoterolo
<i>II scelta</i>	
Anticolinergici a breve durata d'azione Ossitropio bromuro Ipatropio Bromuro	2 stimolanti <i>short acting</i> Salbutamolo Terbutalina Fenoterolo
<i>III scelta</i>	
Teofillina a rilascio prolungato	

la valutazione multidimensionale lo è per definire l'impatto sullo stato di salute e sul fabbisogno di cure e, non di rado, anche per confermare un iniziale sospetto diagnostico.

I dati ISTAT riferiti al 1994 dimostrano che le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori. Il 54% dei decessi per malattie polmonari erano da attribuire alle condizioni respiratorie ostruttive (Asma cronico, Bronchite cronica, Enfisema polmonare e BPCO) di cui il 72,8% si sono verificati in pazienti di età superiore ai 75 anni². L'età geriatrica si caratterizza per una elevata prevalenza della patologia broncoostruttiva ed in particolare delle forme di BPCO complicate dall'insufficienza respiratoria, che sono contraddistinte da una marcata riduzione dell'autonomia funzionale e da una compromissione dello stato di salute e da un elevato fabbisogno assistenziale. Da ciò la necessità di non focalizzare l'attenzione solo sulla malattia respiratoria e di seguire preciso percorso per l'inquadramento del malato respiratorio.

Nel trattamento generale della BPCO vi sono provvedimenti che modificano la storia naturale della malattia come l'abolizione dell'abitudine al fumo, un miglior controllo delle riacutizzazioni, l'O₂ terapia nei pazienti affetti da Insufficienza Respiratoria Cronica³, la riabilitazione, la nutrizione adeguata e provvedimenti farmacologici che migliorano la funzionalità respiratoria, la qualità della vita e che riducono l'incidenza delle riacutizzazioni. Le principali linee guida internazionali^{1-4,6} identificano i broncodilatatori (β 2-agonisti, anticolinergici e teofillinici) come i farmaci più efficaci nel trattamento della BPCO. Se, in passato, la reversibilità dell'ostruzione bronchiale era utilizzata per individuare i pazienti

che potevano trarre beneficio dalla somministrazione di questi farmaci, attualmente vi è generale accordo sul fatto che la risposta acuta al broncodilatatore non è predittiva della risposta a lungo termine e che molti pazienti con BPCO traggono beneficio dall'uso regolare di questi farmaci anche in assenza di evidenti e significative variazioni del FEV₁ (< 200 ml) nel test eseguito in acuto. Gli effetti dei broncodilatatori sono: prevenire e controllare i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e migliorare la tolleranza allo sforzo^{1,4,5,7}. Le principali linee guida prodotte dalla *European Respiratory Society* (ERS)⁴, dall'*American Thoracic Society* (ATS)⁵ e dalla *British Thoracic Society* (BTS)⁶ raccomandano tutte l'assunzione di un broncodilatatore per via inalatoria come terapia di prima linea, con l'ERS⁴ e la BTS⁶ che non esprimono preferenze tra i β 2-agonisti e gli anticolinergici. L'ATS⁵ suggerisce l'uso dei farmaci anticolinergici come farmaci di prima scelta nel caso di terapia regolare e di un β 2-agonista se è invece necessario una terapia al bisogno. I documenti dell'ERS⁴ e dell'ATS⁵ sottolineano la sicurezza d'impiego degli anticolinergici mentre tutti e tre i documenti ERS⁴, ATS⁵ e BTS⁶ sottolineano i potenziali rischi dell'uso dei β 2-agonisti. Le più recenti linee guida GOLD¹, pur ribadendo il ruolo centrale dei broncodilatatori nel trattamento sintomatico della BPCO, non esprimono preferenze tra β 2-agonisti, anticolinergici e teofillinici che devono essere scelti in base alla disponibilità locale del farmaco ed alla risposta individuale. Quest'ultima deve essere valutata sia come controllo dei sintomi sia come incidenza degli effetti indesiderati. Le linee guida GOLD sottolineano comunque la preferenza per i broncodilatatori a lunga durata d'azione. Tali farmaci non sono tutta-

via scervi da effetti collaterali che devono essere tenuti ben presenti nel momento in cui si decida di introdurli in terapia nel paziente affetto da BPCO¹ che, nella maggior parte dei casi, è un paziente anziano affetto da patologie concomitanti che aumentano i rischi di effetti collaterali.

Gli anticolinergici con ammonio quaternario, somministrabili per via inalatoria, che comprendono l'ipratropio bromuro, l'ossitropio bromuro ed il tiotropio bromuro, determinano il loro effetto broncodilatatore mediante un'interazione con i recettori muscarinici della muscolatura liscia bronchiale. L'ipratropio bromuro e l'ossitropio bromuro determinano una broncodilatazione che è più lunga di quella dei β 2-agonisti *short acting* (salbutamolo) ma nettamente inferiore ai β 2-agonisti *long acting* (salmeterolo e formoterolo)⁸ che tende a mantenersi nella terapia cronica⁹. La breve durata d'azione 6-8 ore necessita di più somministrazioni giornaliere con effetti negativi sulla compliance terapeutica. Un netto progresso nella efficacia della terapia con farmaci anticolinergici è stata segnata dalla recente introduzione in terapia del tiotropio bromuro. Quest'ultimo si è dimostrato efficace in monosomministrazione¹⁰ con effetti broncodilatatori più evidenti rispetto all'ipratropio anche se gravato da una maggiore incidenza di effetti collaterali rappresentati, quasi esclusivamente, da secchezza delle fauci¹¹. Altro effetto collaterale degli anticolinergici, segnalato nella somministrazione in aerosol, quando erroneamente il farmaco viene erogato nell'occhio, è rappresentato da un aumento della pressione oculare con conseguenti crisi glaucomatose in pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso. L'assorbimento sistemico degli anticolinergici è praticamente assente per cui possono essere assunti con sicurezza nei pazienti con ipertrofia prostatica.

I farmaci β 2-agonisti, distinti in *short acting* (salbutamolo, fenoterolo e terbutalina) e *long acting* (salmeterolo e formoterolo), sono dotati di un effetto broncodilatatore superiore agli anticolinergici, almeno nei pazienti giovani-adulti, mentre la lo-

ro efficacia tende a ridursi nell'anziano. Questa riduzione di efficacia può essere dovuta ad una riduzione del numero dei recettori oppure ad una riduzione della loro efficienza¹². Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dei β 2-agonisti con effetti benefici sui sintomi, sulla tolleranza allo sforzo e sulla qualità della vita^{13 14}. Un limite nell'impiego dei farmaci simpaticomimetici nell'anziano è il rischio di effetti collaterali, che sono generalmente dose dipendenti: essi sono rappresentati da tremori muscolari, tachicardia, aritmie cardiache nonché da squilibri metabolici ed idroelettrolitici (ipoglicemia ed ipopotassiemia).

Le metilxantine vengono considerati dalle principali linee guida internazionali^{2 3 4} broncodilatatori di seconda scelta rispetto ad anticolinergici e β 2-agonisti poiché la finestra terapeutica di questi farmaci è minore nell'anziano rispetto al giovane adulto. Il rischio di effetti tossici da teofillina aumenta nell'anziano anche a causa della riduzione della clearance renale, della diminuzione dell'efficienza metabolica epatica, della concomitante presenza di cardiopatie scompensate e delle interazioni farmacologiche con numerosi farmaci di uso comune (anti-H2, macrolidi, chinolonici, allopurinolo)¹⁵. Gli effetti collaterali più significativi sono rappresentati da tremori, insonnia, convulsioni ed aritmie cardiache.

Il contemporaneo utilizzo di farmaci con diverso meccanismo d'azione e diversa durata aumentano l'entità della broncodilatazione, riducendo al minimo l'insorgenza di effetti collaterali¹⁶.

I broncodilatatori *long acting* sono efficaci e ben tollerati nell'anziano e possono essere associati ai beta-2-stimolati per potenziarne l'efficacia; tuttavia non va dimenticata la possibile diversa sensibilità ai due tipi di farmaco nel paziente anziano. La BPCO è una malattia che porta a disabilità, spesso con elevata comorbilità. Le terapie utilizzate nelle patologie associate possono interferire in vario modo con la ventilazione ed i farmaci respiratori: da qui la possibilità di attuare con i broncodilatatori schemi terapeutici semplificati.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una causa frequente di mortalità e disabilità nell'anziano. La comorbilità gioca un ruolo centrale nella gestione dell'assistenza nella popolazione anziana affetta da BPCO. Gli anticolinergici sono raccomandati dalle linee guida per il trattamento della BPCO e sono ben tollerati nell'anziano. I beta-2-stimolanti possono essere

associati alla terapia con anticolinergici. La valutazione multidimensionale permette di seguire un iter preciso per l'inquadramento del paziente anziano e funge al tempo stesso da strumento diagnostico e strumento di follow-up.

Parole chiave: Anziani • BPCO • Broncodilatatori long acting • Valutazione multidimensionale

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; The GOLD Scientific Committee. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- ² ISTAT. *Cause di morte, anno 1994*. Edizione 1997.
- ³ SEP Task Group LTO. *Reccomandation for long term oxygen*. Eur Respir J 1989;2:160-4.
- ⁴ ERS Consensus Statement. *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Eur Respir J 1995;8:1398-420.
- ⁵ ATS. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S120.
- ⁶ The COPD Guideline Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1997;52(Suppl 5):S1-S28.
- ⁷ Karpel JP. *Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agent in acute and stable COPD*.
- ⁸ Matera MG, Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Calderaro F, Caputi M, et al. *A comparison of the broncodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Pulm Pharmacol 1995;8:267-71.
- ⁹ Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. *Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials*. Chest 1996;110:62-70.
- ¹⁰ Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Wittek TJ Jr. *The spirometric efficacy of once daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial*. Chest 2000;118:1294-302.
- ¹¹ Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korucki L, Cornelliens PJ. *A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD*. Thorax 2000;55:289-94.
- ¹² Vestal R, Wood A, Shand D. *Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly*. Clin Pharmacol Ther 1979;26:181-6.
- ¹³ Jones PW, Bosh TK. *Quality of life changes in COPD patients treated with almeterol*. Am J Respir Crit Care Med 1997;10:815-21.
- ¹⁴ Maesen BLP, Westermann CJJ, Duurkens VAM, Van den Bosch JMM. *Formoterol induced responses in non-reversible chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1997;52(Suppl 5):S1-S28.
- ¹⁵ Fanta C. *Asthma in the elderly*. J Asthma 1989;26:87-97.
- ¹⁶ Van Noord JA, De Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Alkeld ML, Bommer AM. *Long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium*. Eur Respir J 2000;15:878-85.



ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

L'Istituto di Riabilitazione Geriatrica (IDRG): un modello clinico-assistenziale per le demenze?

Geriatric Evaluation and Rehabilitation Unit (GERU) for Dementia: a model for the care of demented patients?

D. GHIANDA^{* **}, C. CORNALI^{**}, S. FRANZONI^{**}, I. DI FAZIO^{**}, L. ROZZINI^{***}, A. PADOVANI^{***}, M. TRABUCCHI^{****}

^{*} Gruppo di Ricerca Geriatrica; ^{**} Centro Medico "Richiedei" di Palazzolo s/O (Brescia); ^{***} Clinica Neurologica, Università di Brescia; ^{****} Università Tor Vergata di Roma

Objectives: This study proposes a model of treatment which offers a good quality of assistance to elderly patients suffering from a moderate-severe degree of cognitive degeneration resulting in behavioural disturbances and disabilities arising from acute illnesses or resurgence of chronic illnesses.

Methods: Research was carried out on 412 patients (average age 80.4 ± 7.1 years, 66.3% female) admitted to a ward of geriatric rehabilitation for dementia-related problems (the IDR Alzheimer, Centro Medico Richiedei, in Palazzolo sul Oglio, Brescia, Italy) during the first two and a half years of its activity. Some of these patients (N = 125) were re-examined six months after discharge.

Results: The study included a period of 30 months, starting in November 2001, during which the following topics were taken into consideration: setting, training, objectives, outcome and organization. The outcome were established after definition of the objectives. Specific instruments were utilized in the evaluation of cognition, behaviour, daily activities, motor function and comorbidity.

Conclusions: Data confirm that the development of a new model of treatment for patients suffering from dementia, such as that offered by a Rehabilitation Unit, is a process that requires time. The research helps to understand the methodological problems, offering some suggestions for possible solutions and future initiatives.

Key words: Geriatric Evaluation and Rehabilitation Unit (GERU) • Dementia • Rehabilitation

Introduzione

Il Centro Medico Richiedei di Palazzolo sull'Oglio (Brescia) nasce il 6 Agosto 2001 come secondo presidio dell'Opera Pia "Richiedei" di Gussago, istituzione con storia centenaria nella cura dei pazienti anziani.

La nuova sede di Palazzolo, ottenuta per conversione di un ospedale per acuti in un Istituto di Riabilitazione Geriatrica (IDRG), ha come progetto specifico:

a. attività clinico-riabilitative e socio-assistenziali orientate all'area geriatrica, in



particolare a pazienti affetti da patologie croniche invalidanti;

- b. ampliamento dei servizi con attivazione di un'Unità sperimentale per la Malattia di Alzheimer;
- c. funzioni di diagnostica ambulatoriale e strumentale.

Inizialmente costituita dal solo IDRG (35 posti letto), si è successivamente ampliata con l'apertura dell'Istituto di Riabilitazione Alzheimer (IDRA), rivolto specificatamente alla cura di pazienti con decadimento cognitivo moderato-severo, con comorbidità somatiche, disturbi motori, funzionali e comportamentali.

Nella prospettiva di un sistema a rete, l'IDRA ha trovato spazio nell'area di riferimento, accanto al Centro Diurno Integrato Alzheimer istituito dal Comune di Palazzolo e già collegato all'équipe, ai servizi di Assistenza Domiciliare Integrata, all'Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) del Progetto Cronos e ai nuclei Alzheimer collocati nelle RSA dei paesi di Chiari e Gussago.

I servizi dedicati ai pazienti affetti da demenza hanno così le condizioni per realizzare un sistema completo: domicilio e Centro Diurno Integrato Alzheimer, IDRG, UVA, IDRA, nuclei Alzheimer delle RSA. Sono inoltre operanti rapporti preferenziali con l'Ospedale di Chiari e l'Ospedale Poliambulanza di Brescia per un'assistenza dedicata ai pazienti dementi affetti da malattie acute¹.

La Regione Lombardia ha in corso una ristrutturazione dei servizi riabilitativi ospedalieri ed extraospedalieri; si ha però ragione di ritenere che i cambiamenti previsti non modificheranno sostanzialmente l'impianto generale descritto in questo lavoro².

Metodi

AMBIENTI DI CURA E PERSONALE

L'IDRA dispone di 18 posti letto (9 camere a 2 posti), ogni camera è dotata di servizi igienici; i locali comuni comprendono: 1 palestra per la riabilitazione individuale, 2 palestre per le attività riabilitative di gruppo, 1 padiglione per la terapia fisica (suddiviso in 7 vani separati), 1 bagno assistito e 1 sala ricreativa con TV. Lo staff medico comprende un medico strutturato ed un medico specializzando in geriatria; la supervisione è affidata al primario geriatra del Centro di Palazzolo. È inoltre in atto una collaborazione con la Clinica Neurologica dell'Università di Brescia e con il Gruppo di Ricer-

ca Geriatria per disporre di competenze specialistiche quando necessario. Lo staff assistenziale è composto da 1 caposala (il rapporto infermiere/paziente è stato regolato in base agli standard regionali con 600 minuti/paziente/settimana), 5 infermieri professionali, 7 operatori tecnico-assistenziali o ausiliari socio-assistenziali (840 minuti/paziente/settimana). Operano, inoltre, part time 2 terapisti della riabilitazione (dedicati ai pazienti che richiedono una riabilitazione fisiokinesiterapica), una neuropsicologa, un'educatrice ed un'assistente sociale¹.

Sin dall'apertura, nell'IDRA è stata adottata una *Carta dei Servizi*, ispirata ai principi fondamentali di eguaglianza, imparzialità, diritto di scelta, partecipazione, efficienza ed efficacia. In particolare si è posta grande attenzione all'informazione, accoglienza, tutela e partecipazione al processo delle cure da parte del paziente anziano e del suo caregiver.

PROCEDURE PER IL RICOVERO

La proposta di ammissione nell'IDRSA viene fatta dal medico curante, dai medici ospedalieri o dall'Unità di Valutazione Multidimensionale territoriale dell'ASL (UVMG); in questi casi le informazioni cliniche (fornite tramite apposito modulo) vengono valutate dal medico dell'IDRA che conferma telefonicamente il ricovero, previ eventuali chiarimenti. La richiesta di ricovero può provenire anche dagli assistenti sociali o dai familiari; in queste situazioni i pazienti sono sottoposti a visita ambulatoriale da parte di un medico dell'IDRA (tranne nel caso si tratti di un trasferimento da un ospedale o il paziente sia già noto ai medici), per valutare l'appropriatezza del ricovero, e viene richiesto il consenso del medico di famiglia.

Per il ricovero è necessaria l'autorizzazione dell'ASL di appartenenza. La lista di attesa è pubblica e vengono comunicati i criteri di priorità adottati. Il tempo medio di attesa è di 4 giorni.

I criteri di ammissione dei pazienti all'IDRA sono:

- età maggiore di 65 anni;
- demenza moderata-severa, associata a disturbi comportamentali, malattia somatica acuta o cronica riacutizzata, malattia sub-acuta (pazienti post-chirurgici), disabilità funzionale secondaria a patologie acute o croniche riacutizzate.

PROCEDURE CLINICHE

L'approccio al paziente segue una metodologia standardizzata:

1. in prima giornata il paziente viene accolto e visitato; raccolta la storia clinica, l'équipe defini-

sce le priorità dei problemi clinici e stabilisce un programma diagnostico-terapeutico;

2. tra la prima e seconda giornata viene eseguito l'*assessment* multidimensionale, comprendente la valutazione delle condizioni cognitive e non-cognitive, funzionali-motorie e sociali;
3. il giorno precedente alla dimissione viene eseguita una valutazione del paziente, al fine di documentare oggettivamente le modificazioni avvenute durante il ricovero;
4. 30 giorni dopo la dimissione, il paziente esegue una visita di controllo presso l'ambulatorio di reparto, durante la quale viene valutato il decorso della malattia, la compliance alla terapia prescritta e l'eventuale insorgenza di nuovi problemi clinici.

Gli strumenti di valutazione multidimensionale adottati per le specifiche aree di competenza sono: *Mini-Mental State Examination* (MMSE)³, *Clock Drawing*⁴, *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog)⁵, *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR)⁶, *Geriatric Depression Scale* (GDS)⁷, *Cornell Scale for Depression in Dementia*⁸, *Neuro-Psychiatric Inventory* (NPI)⁹, *Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale* (BANSS)¹⁰, *Scala Tinetti*¹¹, *Indice di Katz*¹², *Indice di Barthel modificato* (*Barthel Index*)¹³, *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL)¹⁴, *Burden of Disease* (BOD)¹⁵, *Geriatric Index of Comorbidity* (GIC)¹⁶, *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS)¹⁷, *Hachinski Ischemic Score*¹⁸.

FORMAZIONE DEL PERSONALE

Per applicare le singole scale di *assessment* e per acquisire una sensibilità multidimensionale, sono programmati incontri settimanali di formazione rivolti al personale che opera all'interno dell'IDRA. In particolare, spinti dall'esigenza di inquadrare e definire in maniera più dettagliata e formale il disturbo comportamentale, per rendere più specifica la cura, il personale infermieristico è stato reso edotto su ogni singolo item contemplato all'NPI. È stato anche formalizzato uno "strumento" in grado di monitorare il ritmo circadiano di ogni sintomo, secondo frequenza e gravità, al fine di poterne quantificare l'entità, il periodo di insorgenza e la durata. Tale "strumento" sfrutta il razionale della grafica per il monitoraggio della temperatura corporea, potendo avere così un impatto visivo e immediato sull'andamento dell'evento durante la degenza.

Questo metodo di valutazione, seppur del tutto sperimentale, ha consentito di arricchire di informazioni la consegna infermieristica, riducendo la

possibilità di una personale interpretazione dei sintomi non cognitivi. Lo strumento è in via di validazione (Fig. 1).

Risultati

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI PAZIENTI

Dal novembre 2001 all'aprile 2004 sono stati ricoverati consecutivamente 412 pazienti (66,4% femmine). L'età media è di $80,4 \pm 7,1$ anni, scolarità $4,9 \pm 2,8$ anni. La maggior parte dei pazienti presenta decadimento cognitivo di grado moderato-severo (media MMSE $11,8 \pm 7,4$; CDR $2,2 \pm 1,2$) con moderata compromissione dello stato funzionale (*Barthel Index* $48,8 + 33,1$) e motorio (*Tinetti scale* $13,3 \pm 9,4$) (Tab. D).

La maggior parte dei pazienti valutati (79,3%) proviene dal domicilio, mentre il 10,9% da un reparto per acuti, il 2,6% dai Centri Diurni Integrati (CDI) e il 2,6% da Residenze Socio-Assistenziali. Il rimanente 4,3% afferisce dall'IDR Geriatrico della stessa struttura o da altre strutture riabilitative della zona.

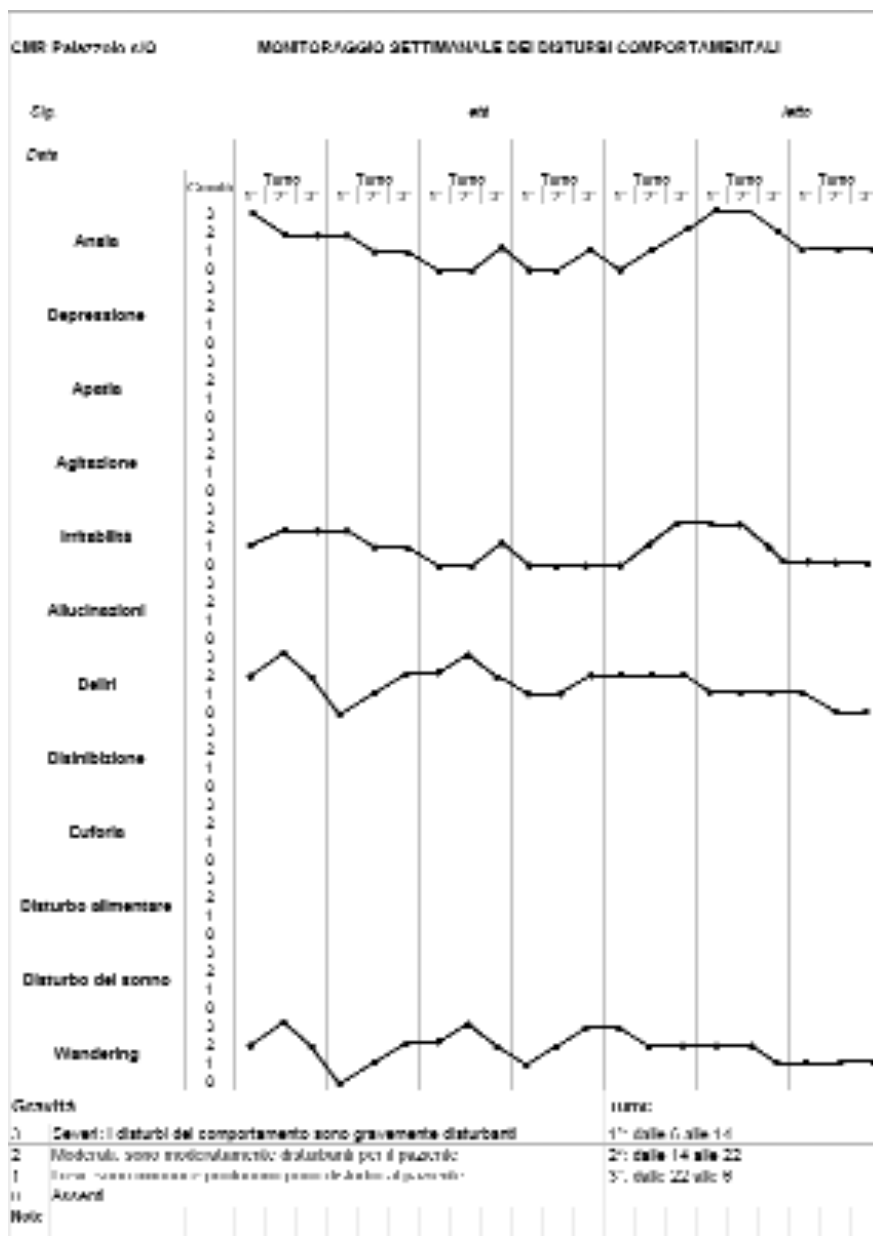
La richiesta di ricovero è motivata principalmente dalla presenza di disturbi del comportamento (44,7%), mentre nel 14,8% da un peggioramento delle performance cognitive in assenza di una preesistente diagnosi. Il 5,6% dei pazienti vengono ricoverati a seguito di un recente intervento ortopedico (riabilitazione secondaria ad intervento chirurgico), mentre nel 22,3% il ricovero viene richiesto per un peggioramento funzionale, definito dai familiari come un globale peggioramento delle attività della vita quotidiana. Infine, il restante 12,4% dei pazienti afferisce al reparto per un peggioramento della sintomatologia somatica indotta da una patologia già nota.

Alla dimissione, il 36,9% dei pazienti è riconosciuto affetto da Malattia di Alzheimer probabile (NINCDS-ADRDA)¹⁹, il 26,2% da Malattia di Alzheimer con Malattia cerebrovascolare associata, il 14,2% da demenza vascolare, il 6,1% da Malattia a Corpi di Lewy, il 7,1% da Demenza frontotemporale, il 2,4% da *Mild Cognitive Impairment*, il 3,9% da altro tipo di demenza (Paralisi Soprannucleare Progressiva, Sindrome di Korsakof, idrocefalo normoteso, altro), mentre il restante 3,2% non è riconosciuto affetto da deficit cognitivo.

OUTCOME RAGGIUNTI

Nella Tabella II vengono mostrati i risultati ottenuti rispetto ad alcuni *outcome* nei 412 pazienti con-

Fig. 1. Esempio di grafica infermieristica per il monitoraggio settimanale dei disturbi del comportamento (adattamento sperimentale dell’NPI).



secutivamente ricoverati presso l’IDRA. Suddividendo i pazienti in quattro gruppi, rappresentativi della principale richiesta di ricovero (peggioramento della sintomatologia cognitiva, del disturbo comportamentale, dello stato funzionale e somatico), i pazienti mostrano una stabilizzazione del quadro cognitivo valutato con il MMSE, una riduzione dei disturbi del comportamento (NPI), un miglioramento dello stato funzionale (Barthel In-

dex, BANSS) e motorio (Tinetti). Nella Tabella viene inoltre evidenziato un aumento del numero dei farmaci somministrati, indicativo di attenzione particolare alla salute somatica anche nei pazienti con deterioramento cognitivo severo. È possibile notare un miglioramento degli *outcome* indipendentemente dalla specifica eziologia che ha determinato il ricovero e quindi il piano di intervento.

Tab. I. Caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei 412 pazienti ricoverati consecutivamente presso l'IDR Alzheimer dal Novembre 2001 all'Aprile 2004.

	Media	DS	N (%)
Sesso femminile			273 (66,3)
Età	80,4	7,1	
Anni Scolarità	4,9	2,8	
Vive solo			58 (14,1)
Barthel <i>Index</i>	48,8	33,1	
Barthel <i>Index</i> settimana precedente l'ingresso	3,8	2	
Tinetti scale	13,3	9,4	
BANSS	13,9	4,2	
MMSE	11,8	7,4	
<i>Clinical Dementia Rating</i>	2,2	1,2	
Cornell	10,8	6,1	
NPI	34,9	20,4	
NPI infermieristico prima settimana	18,1	15,9	
Numero malattie somatiche	5,3	2,1	
Numero farmaci somatici	2,7	2,1	
Utilizzo farmaci psicotropi in % (ingresso)			324 (78,7)
GIC 0			1 (0,2)
GIC 1			16 (4,1)
GIC 2			174 (42,4)
GIC 3			149 (36,1)
GIC 4			72 (17,4)
Albumina (g/dl)	3,5	0,4	
Colesterolo (mg/dl)	190,2	43,2	
Durata della degenza (giorni)	33,6	14,6	
Provenienza			
Domicilio			(79,3)
Reparto per acuti			(10,9)
Centro Diurno Integrato			(2,7)
Residenze Socio-Assistenziali			(2,7)
Altro			(4,4)
Diagnosi di demenza alla dimissione			
AD*			(38,9)
AD + CVD†			(27,2)
CVD‡			(15,2)
LBD§			(6,1)
FTD¶			(7,1)
MCI**			(2,4)
Altra demenza			(3,1)

* = Malattia di Alzheimer; † = Malattia di Alzheimer con associata malattia cerebrovascolare; ‡ = Demenza Vascolare; § = Malattia a Corpi di Lewy; ¶ = Demenza frontotemporale; ** = *Mild Cognitive Impairment*

CAMBIAMENTI NEL TEMPO DELL'ATTITUDINE PRESCRITTIVA

La popolazione di pazienti è stata suddivisa in base al periodo di ricovero (da novembre 2001 a dicembre 2002 n° 198 pazienti, e da gennaio 2002 ad aprile 2004 n° 214 pazienti), al fine di individuare se vi sono stati cambiamenti, indotti dall'esperienza, nella qualità e nella quantità degli interventi clinici.

Tra la prima e la seconda popolazione non vi sono differenze in ambito socio demografico e clinico. È stata invece dimostrata una drastica riduzione nella prescrizione di neurolettici alla dimissione ed un incremento dei farmaci antidepressivi. Infatti dei 198 pazienti ricoverati consecutivamente nel periodo 2001-2002, 93, pari al 47%, assumevano neurolettici alla dimissione, mentre nel periodo 2003-

Tab. II. Valutazione degli *outcome* in base al motivo del ricovero dei 412 pazienti afferiti consecutivamente presso l'IDR Alzheimer.

	Cognitività N° 61 MEDIA (SD)		Comportamento N° 185 MEDIA (SD)		Funzione N° 115 MEDIA (SD)		Soma N° 51 MEDIA (SD)	
	Ingresso	Dimissione	Ingresso	Dimissione	Ingresso	Dimissione	Ingresso	Dimissione
MMSE	15,1 (6,3)	15,8 (6,2)	12,2 (7,7)	12,8 (8,1)	9,8 (6,9)	11,1 (7,3)	11,3 (7,8)	13,1 (8,4)
NPI	14,6 (16,9)	10,2 (15,7)	23,1 (16,5)	14,5 (14,9)	14,4 (13,3)	8,1 (8,7)	13,1 (14,1)	8,2 (9,6)
BANSS	11,7 (3,9)	10,3 (3,3)	12,9 (4,2)	12,1 (5,1)	15,7 (4,8)	14,8 (5,2)	15,5 (4,7)	13,1 (4,6)
Barthel <i>index</i>	63,7 (31,9)	73,8 (24,3)	60,8 (29,4)	64,7 (29,2)	28,8 (26,7)	38,8 (28,1)	32,8 (31,4)	46,2 (33,1)
Tinetti scale	17,1 (8,9)	19,7 (7,9)	16,5 (8,5)	18,1 (8,3)	7,4 (7,6)	9,8 (8,6)	11,1 (9,3)	13,8 (9,8)
Farmaci soma	2,8 (2,2)	3,1 (2,1)*	2,5 (1,9)	2,9 (1,9)	2,9 (2,1)	3,8 (2,1)	3,1 (2,3)	3,7 (2,3)

In Tabella sono mostrati gli *outcome* primari e secondari classificati per i quattro gruppi di diagnosi di ammissione; in tutti i gruppi vi è stato un significativo miglioramento degli *outcome* primari e secondari tranne in quelli indicati con l'asterisco (*p = statisticamente non significativo; analisi effettuata utilizzando test non parametrico per due campioni indipendenti).

2004, dei 214 pazienti consecutivamente ricoverati, 63, pari al 29,4%, assumevano neurolettici.

Analizzando i risultati raggiunti nel controllo dei sintomi non cognitivi nei due campioni selezionati, si nota un significativo miglioramento nel controllo dei disturbi comportamentali misurati con l'NPI infermieristico alla dimissione. 2001-2002: NPI ingresso $17,0 \pm 15,9$ vs. NPI dimissione $9,9 \pm 12,1$; 2003-2004: NPI ingresso $19,1 \pm 16,0$ vs. NPI dimissione $12,4 \pm 14,3$. Nel periodo 2003-2004 è stato quindi raggiunto un risultato clinico comparabile, nonostante la ridotta prescrizione di neurolettici.

RIABILITAZIONE MOTORIA

La decisione di intraprendere l'intervento fisiokinesiterapico motorio sovente viene resa difficile dalla presenza di disturbi comportamentali, come ad esempio l'aggressività, l'irritabilità e il wandering, i quali condizionano profondamente la programmazione e la gestione dell'atto riabilitativo motorio.

In questa logica, sono stati sottoposti a Fisiokinesiterapia (FKT) motoria 200 pazienti, ovvero quelli con un limitato numero e bassa gravità di disturbi comportamentali; infatti, i pazienti che sono stati sottoposti a FKT motoria rispetto a chi non ha effettuato il trattamento differiscono per alcune variabili di *assessment* misurate all'ingresso: la minor presenza di disturbi comportamentali (NPI $16,1 \pm 14,4$ vs. $20,7 \pm 17,2$), uno stato funzionale più compromesso (Barthel *Index* ingresso $36,6 \pm 29,5$ vs. $60,1 \pm 32,7$; Tinetti scale ingresso $10,5 \pm 8,4$ vs. $15,9 \pm 9,6$).

Nel campione dei 200 che hanno effettuato FKT

motoria è stato ottenuto un significativo miglioramento in tutti gli *outcome* misurati: funzionale (Barthel *Index* dimissione $49,4 \pm 27,9$ vs. Barthel *Index* ingresso $36,6 \pm 29,5$; p. 000), motorio (Tinetti scale dimissione $14,1 \pm 8,6$ vs. Tinetti scale ingresso $10,5 \pm 8,4$; p. 000) e comportamentale (NPI dimissione $9,9 \pm 10,1$ vs. NPI d'ingresso $16,1 \pm 14,4$; p. 021).

Poiché i BPSD possono interferire con l'esecuzione dell'FKT, alcuni pazienti, che pure ne avrebbero tratto giovamento sul piano motorio, non sono stati sottoposti al trattamento. Attualmente, sebbene a livello sperimentale, nel Centro sono in corso sperimentazioni metodologiche e procedurali specifiche, al fine di mettere a punto metodologie di intervento fisioterapico adattabili al paziente demente con disturbi comportamentali.

ISTITUZIONALIZZAZIONE POST-RICOVERO

Nel tentativo di identificare i possibili predittori di istituzionalizzazione, evento da evitare per quanto possibile, anche attraverso un ricovero temporaneo in una struttura di riabilitazione, sono state analizzate le caratteristiche del paziente e del caregiver alla dimissione dall'IDRA.

Il 78,2% (N = 332) è rientrato al domicilio. Gli 80 pazienti (21,8%) che vengono dimessi in RSA hanno un'età media più avanzata ($82,2 \pm 6,5$ vs. $79,6 \pm 6,9$), vivono maggiormente da soli (26,5% vs. 10,5%), presentano un grado di decadimento cognitivo più elevato (MMSE $9,5 \pm 6,2$ vs. $12,9 \pm 7,6$), uno stato funzionale più compromesso (Barthel *Index* all'ingresso $38,0 \pm 32,9$ vs. $53,5 \pm 33,4$) ed un maggior distress del caregiver (Caregiver Burden Inventory; CBI $51,7 \pm 16,6$ vs. $39,3 \pm 21,1$)²⁰.

Utilizzando un modello di regressione logistica multivariata, i fattori determinanti l'ingresso in RSA alla dimissione dall'IDRA sono il vivere soli (RR: 5,68), la compromissione dello stato funzionale misurato con il Bathel *Index* all'ingresso (RR: 4,31) ed il Delta Barthel (RR: 1,04), il distress del caregiver (CBI > 40/96; RR: 3,78). I disturbi del comportamento non risultano indipendentemente associati all'inserimento in RSA²¹.

Dall'analisi si evince l'importanza di considerare non solo le caratteristiche cliniche, ma anche quelle sociali del paziente. In particolare, i dati mettono in risalto il ruolo centrale della figura del caregiver, il cui di stress è un predittore indipendente e alquanto significativo di istituzionalizzazione. Un intervento diretto e organizzato, in grado di farsi carico della formazione "tecnica" e psicologica del caregiver, potrebbe assumere rilevanza strategica nel posticipare l'istituzionalizzazione del paziente affetto da demenza.

SOPRAVVIVENZA A SEI MESI

I pazienti che afferiscono all'IDRA vengono sottoposti, sia all'ingresso che alla dimissione, alla valutazione multidimensionale; la costruzione di un da-

tabase, unito alle misure d'*outcome* a lungo termine, ha permesso di avere informazioni sull'andamento generale del paziente a sei mesi dalla dimissione dall'IDRA. La raccolta di dati per il follow-up è avvenuta telefonicamente, tramite l'intervista con il principale caregiver, per ottenere più informazioni possibili sullo stato di salute del paziente e la somministrazione di scale di *assessment* dello stato funzionale (Barthel *Index*, BADL) e sulla presenza di BPSD (NPI). È stato chiesto inoltre se il paziente dalla dimissione dall'IDRA ha avuto nuovi ricoveri in altre strutture e per quale motivo.

I pazienti randomizzati per il follow-up telefonico sono 125. Nella Tabella III sono state valutate all'ingresso e alla dimissione le caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti viventi (n° 95) e deceduti (n° 30) a sei mesi dalla dimissione dall'IDRA. I pazienti deceduti sono più vecchi, di sesso maschile, più compromessi sia cognitivamente sia dal punto di vista funzionale-motorio, sia per la comorbilità somatica.

Presentano un maggior numero di disturbi comportamentali, sebbene rispetto ai sopravvissuti il motivo di ricovero sia principalmente per malattia somatica e non per BPSD. I disturbi comportamen-

Tab. III. Caratteristiche cliniche all'ingresso in IDRA di n. 125 pazienti, suddivisi in viventi (n. 95) e deceduti (n. 30, 24%) al follow-up a 6 mesi.

	Viventi	Deceduti Media + DS (%)	p
Età	79,4 ± 7,5	82,1 ± 5,2	n.s.
Sesso maschile	(35,8)	(60)	n.s.
MMSE	13,4 ± 7,5	9,2 ± 6,8	n.s.
Barthel <i>Index</i>	53,7 ± 33,1	23,1 ± 24,1	n.s.
Tinetti <i>Scale</i>	14,3 ± 8,8	7,2 ± 7,3	n.s.
Numero farmaci somatici	2,6 ± 2,1	2,5 ± 2,1	n.s.
Utilizzo farmaci psicotropi in % (ingresso)	(78,9)	(80)	n.s.
Utilizzo farmaci psicotropi in % (dimissione)	(93,6)	(70,0)	.001
Albumina (g/dl)	3,6 ± 0,4	3,4 ± 0,5	n.s.
Colesterolo (mg/dl)	189,4 ± 37,9	166,3 ± 38,8	n.s.
NPI	17,5 ± 15,7	24,7 ± 16,1	n.s.
Deliri	(16,8)	(14,3)	n.s.
Allucinazioni	(27,4)	(28,6)	n.s.
Agitazione	(57,9)	(67,9)	n.s.
Irritabilità	(32,6)	(60,7)	.007
Ansia	(69,5)	(78,6)	n.s.
Depressione	(50,5)	(53,6)	n.s.
Apatia	(24,2)	(46,4)	.023
<i>Wandering</i>	(55,8)	(32,1)	.023
Insonnia	(65,3)	(82,1)	.068
Disturbo alimentare	(23,2)	(64,3)	.000

tali prevalenti sono l'iporessia, l'irritabilità, l'apatia, l'insonnia (ipotizzabili come manifestazioni di stato confusionale secondari a condizione medica, nella fattispecie il delirium, piuttosto che disturbi comportamentali secondari alla malattia neurodegenerativa). La minor prescrizione di psicofarmaci alla dimissione nei deceduti confermerebbe questa ipotesi, associata alla "prudenza" dell'uso di queste molecole in pazienti somaticamente compromessi. Questa interpretazione dovrebbe ulteriormente sensibilizzare il comportamento del medico nella registrazione e nella rilevazione del disturbo comportamentale, al fine di chiarire l'eziopatogenesi dei sintomi non cognitivi. Nel corso delle malattie neurodegenerative è frequente la comparsa di sintomi comportamentali in misura ed espressione diversa; è quindi necessario identificare nuovi strumenti e metodologie per sviluppare maggiore sensibilità e specificità nell'identificare alcuni sintomi non cognitivi propri del delirium, evitando la banalizzazione che ogni sintomo è strutturalmente legato alla demenza ed a suoi correlati comportamentali. Sulla base di questi dati, utilizzando un modello di Cox-regression (Tab. IV) sono state identificate le determinanti di mortalità a sei mesi nei pazienti dimessi dall'IDRA. L'analisi prende in considerazione, oltre alle variabili cliniche e socio-demografiche, anche i disturbi comportamentali. Nel primo modello, è stato considerato l'NPI totale, come indice generale dei disturbi cognitivi; nel secondo modello lo score totale è stato sostituito con gli item dell'NPI che caratterizzano frequentemente le manifestazioni cliniche di delirium (apatia, irritabilità, rifiuto del cibo/iporessia e insonnia) e che, peraltro, risultano statisticamente differenti fra pa-

zienti sopravvissuti e deceduti. Nel terzo modello è stato escluso l'item iporessia, poiché rappresenta il disturbo comportamentale che più si sovrappone alla malnutrizione e, conseguentemente, alla patologia somatica, al fine di rendere più evidente l'effetto dei soli sintomi neuropsichici.

Oltre a età e sesso, la disabilità e la comorbilità somatica risultano essere predittori di mortalità a sei mesi: i pazienti con Indice di Barthel inferiore a 40/100 presentano un rischio di decesso circa 3 volte superiore, mentre un BOD superiore a 10/64 aumenta il rischio di 2 volte rispetto al resto della popolazione.

In tutti i modelli, i disturbi del comportamento risultano predittori di mortalità in modo indipendente dalle altre variabili considerate; in particolare, nel II modello si evidenzia che i soggetti dementi con iporessia hanno un rischio 4 volte superiore e, qualora il disturbo dell'alimentazione venga escluso, l'apatia e l'irritabilità lo incrementano rispettivamente di circa 3 e 2 volte. I dati di letteratura che valutano i disturbi del comportamento come predittori di mortalità non sono esaustivi, così come non è esaustiva la caratterizzazione dei disturbi del comportamento nel corso di delirium. Dai risultati ottenuti si potrebbe ipotizzare che la presenza di alcuni disturbi del comportamento che si associano alla mortalità siano in realtà epifenomeno di delirium e non espressione neuropsichiatrica di deterioramento cognitivo. Questa ipotesi indica come alcune improvvise esacerbazioni di disturbi comportamentali sarebbero il segnale non tanto di un'evoluzione generale in senso peggiorativo, ma di un evento acuto somatico che si manifesta come sintomo comportamentale.

Tab. IV. Determinanti di mortalità a 6 mesi in 125 pazienti dimessi dall'IDRA.

	I Modello		II Modello		III Modello	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Età	1,1	0,9-1,1	-		1,1	0,9-1,1
Sesso maschile	3,1	1,3-7,2	2,8	1,2-6,5	3,2	1,4-7,6
NPI	1,1	1,0-1,2	-		-	
Apatia	-		2,1	0,9-4,7	2,9	1,3-6,8
Irritabilità	-		-		2,2	0,9-5,2
Disturbo alimentare	-		4,3	1,7-10,6	-	
Barthel Index (< 40/100)	2,7	1,1-6,9	3,3	1,4- 7,7	3,1	1,3-7,5
BOD (10/64)	2,2	0,9-5,4	-		2,1	0,9-4,8

Analisi di sopravvivenza: modello di Cox (i modelli sono descritti nel testo).

Oltre alle variabili elencate, sono state considerate come variabili indipendenti, ma statisticamente non significative, MMSE, insonnia, Scala di Tinetti e colesterolo totale. Gli HR di tali variabili non sono presentati, perché non significativi e quindi esclusi direttamente dal modello di Cox-regression con metodo stepwise.

Conclusioni

Un modello clinico-assistenziale complesso può essere efficace allo scopo di raggiungere *outcome* rilevanti, anche in pazienti con decadimento cognitivo di grado avanzato e con disturbi comportamentali.

La creazione di un setting adeguato alle necessità di cura del paziente demente con gravi disturbi comportamentali, assieme ad un programmato intervento di formazione del personale, ha favorito l'espletamento dell'atto di cura. Tale traguardo è stato reso possibile tramite l'utilizzo della valutazione multidimensionale, l'assiduo confronto tra il personale operante e la gerarchica programmazione degli obiettivi. Si è così sviluppata una metodologia di assistenza "standardizzata", rivolta in modo analitico alla comprensione dei bisogni del paziente e della famiglia²². La possibilità di valutare con strumenti nuovi ambiti assistenziali e clinici del paziente definito "complesso" rende l'intervento più dettagliato e meno interpretativo. La sperimentazione dello strumento derivato dall'NPI ha favorito l'accuratezza diagnostica e assistenziale del paziente, limitando l'interpretazione soggettiva dei sintomi.

La tipologia del paziente che afferisce al reparto indica un elevato grado di complessità della richiesta assistenziale; i pazienti sono molto vecchi, con alto grado di disabilità e comorbidità, come indicato dallo stato funzionale e dal numero di malattie. La relazione tra l'elevato numero di malattie somatiche ed il basso numero di farmaci somatici è indicativa di scarsa attenzione al soma nei soggetti gravemente deteriorati sul piano cognitivo; maggiore attenzione deve essere data alla componente somatica, soprattutto in quei soggetti che, per l'evoluzione della patologia degenerativa, non sono in grado di descrivere il sintomo clinico. Alcuni obiettivi

Obiettivi: Lo studio propone un modello di cura in grado di fornire una buona qualità assistenziale a pazienti anziani affetti da decadimento cognitivo di grado moderato-severo, con disturbi comportamentali e disabilità secondaria a malattie acute o riacutizzazione di malattie croniche.

Metodi: Sono stati studiati 412 pazienti (età media 80,4 ± 7,1 anni, 66,3% femmine) ricoverati nei primi due anni e mezzo di attività presso un reparto di riabilitazione geriatrica per le demenze (IDR Alzheimer, Centro Medico Richiedei Palazzo s/O, Brescia). Per alcuni (N = 125) è stato eseguito il follow-up a sei mesi dalla dimissione.

Risultati: Lo studio comprende un periodo di 30 mesi, a partire dal Novembre 2001, durante il quale sono stati presi in considerazione i seguen-

raggiunti (in particolare l'aver favorito il ritardo dell'istituzionalizzazione e il rientro al domicilio, l'individuazione di possibili fattori predittivi di istituzionalizzazione, il trattamento dei BPSD) indicano che questi stessi sono obiettivi perseguibili di "successo" nel paziente con decadimento cognitivo anche di grado avanzato.

La mancanza di un modello riabilitativo fisioterapico motorio, in aggiunta alle note difficoltà di compliance al trattamento nel paziente demente, complica ancor più la definizione dell'*outcome* riabilitativo da raggiungere; inoltre rimane da definire quale sia il reale standard dell'*outcome*, ovvero a quale livello di risultato positivo si debba ambire. Considerando l'impatto che la malattia ha sulle funzioni di base della vita quotidiana già nelle prime fasi, e considerando la progressione della stessa, sarebbe utopistico e metodologicamente scorretto ambire al raggiungimento dello stato premorboso; questo resta però un utile punto di riferimento nella possibile pianificazione di piani di intervento.

La significativa riduzione della prescrizione di neurolettici sta ad indicare come l'intervento strutturato tenga conto del reale beneficio terapeutico; i noti effetti collaterali derivanti dall'assunzione di neurolettici propongono una riflessione in riferimento al loro sbrigativo e facile utilizzo.

Un modello assistenziale è sempre dimostrabile scientificamente?

La valutazione e la revisione clinica, la metodica e programmata somministrazione delle scale di *assessment*, la partecipazione dell'équipe, la creazione del data-base, hanno contribuito alla definizione di alcune variabili legate al "destino" del paziente. Rimane da chiarire come l'attività del Centro possa meglio agire su "*outcome* forti" quali i ricoveri ripetuti, lo stress del caregiver, la sopravvivenza e la qualità di vita del malato.

ti ambiti: il *setting*, la formazione, le finalità, gli *outcome* e l'organizzazione. Gli *outcome* sono stati stabiliti dopo la definizione delle finalità. Sono stati utilizzati strumenti specifici nell'ambito della cognitivtà, del comportamento, delle attività della vita quotidiana, della funzione motoria e della comorbidità.

Conclusioni: I dati confermano che lo sviluppo di un nuovo modello di cura per pazienti dementi, come può essere una Unità di Riabilitazione, è un processo che richiede tempo. Lo studio aiuta a comprendere i problemi metodologici, offrendo alcuni suggerimenti per possibili soluzioni ed iniziative future.

Parole chiave: Istituto di Riabilitazione Geriatrica (IDRG) • Demenza • Riabilitazione

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ghianda D, Vicini Chilovi B, Franzoni S, Rozzini L, Padovani A, Trabucchi M. *Il primo anno di attività di un Istituto di Riabilitazione Geriatrica per le demenze*. Demenze, anno VI, numero 1, Marzo 2003.
- ² Riferimento Regione Lombardia.
- ³ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of outpatients for the clinician*. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
- ⁴ Sunderland T, Hill JL. *Clock Drawing in Alzheimer's Disease. A Novel Measure of Dementia Severity*. JAGS 1989;37:725-9.
- ⁵ Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new scale for Alzheimer's disease*. Am J Psychiatr 1984;141:1356-64.
- ⁶ Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Martin RL, Knesevich J. *A new clinical scale for the staging of dementia*. Br J Psychiatr 1982;140:566-72.
- ⁷ Sheikh JL, Yesavage JA. *Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. Clinical Gerontology: a guide to assessment and intervention*. NY: The Haworth Press 1986;165-73.
- ⁸ Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. *Cornell Scale for Depression in Dementia*. Biol Psychiatr 1988;23:271-84.
- ⁹ Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. *The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. Neurology 1994;44:2308-14.
- ¹⁰ Volicer L, Hurley AC, Lathi DC, Kowall NW. *Measurement of severity in advanced Alzheimer's Disease*. J Gerontol 1994;49:M223-6.
- ¹¹ Tinetti ME. *Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients*. I Am Geriatr Soc 1986;34:119-26.
- ¹² Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. *Progress in the development of the index of ADL*. Gerontol 1970;10:20-30.
- ¹³ Mahoney FI, Barthel DW. *Functional evaluation: the Barthel index*. Maryland State Med J 1965;14:61-5.
- ¹⁴ Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist 1969;9:179-86.
- ¹⁵ Ranieri P, Bertozzi B, Barbisoni P. *Predictors of length of stay in a geriatric ward: role of nutritional status*. Facts Res Gerontol 1995;(Suppl):99-107.
- ¹⁶ Conwell Y, Forbes NT, Cox C, Caine ED. *Validation of physical illness burden at autopsy: the Cumulative Illness Rating Scale*. J Am Geriatr Soc 1993;41:38-41.
- ¹⁷ Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. *Cerebral blood flow in dementia*. Arch Neurol 1975;32:632-7.
- ¹⁸ McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease*. Neurology 1984;34:939-44.
- ¹⁹ Novak M, Guest C. *Application of a multidimensional Caregiver Burden Inventory*. Gerontologist 1989;29:798-803.
- ²⁰ Rozzini L, Cornali C, Ghianda D, Franzoni F, Padovani A, Trabucchi M. *Predictor of Institutionalization in Demented Patients discharged from a Rehabilitation Unit*. Gerontology 2004 (submitted).
- ²¹ Associazione Italiana Malattia di Alzheimer. *Alzheimer in famiglia*. Roerig-Pfizer 1997.
- ²² Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hilmer MP, Rochon PA. *Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review*. BMJ 2004;329:75.



CASO CLINICO
CASE REPORT

Uomo di 71 anni con cirrosi epatica ed ureteroileostomia: trattamento risolutivo di emorragia da varici peristomali mediante shunt porto-cavale intra-epatico per via transgiugulare (TIPS)

71-year-old cirrhotic man with ileal conduit: successful treatment with trans-jugular intra-hepatic porto-caval shunt (TIPS) of bleeding peristomal varices

G. CARRAFIELLO, D. LAGANÀ, S. CUFFARI*, M. MANGINI, C. RECALDINI, G. BONOLDI**, C. FUGAZZOLA

Dipartimento di Radiologia dell'Università dell'Insubria; * U.O. di Anestesiologia dell'Ospedale di Circolo di Varese; ** U.O. di Geriatria dell'Ospedale di Circolo di Varese

We report an unusual case of 71-year-old man with liver cirrhosis who presented recurrent bleedings from the stoma of ileo conduit after radical cystoprostatectomy. The haemorrhagic episodes could not be treated by local mesure, and a trans-jugular intra hepatic porto-caval shunt was performed, displacing an endoprothesis and a self expandable stent. We highlight the role of TIPS to treat recurrent bleedings from the stoma in cirrhotic patients with ileal conduit and portal hypertension.

Key words: TIPS • Varices • Stoma • Bleeding

Introduzione

Le varici peristomali rappresentano circoli collaterali porto-sistemici ectopici ed il loro sanguinamento costituisce una complicanza rara ma ben conosciuta nei pazienti con ipertensione portale¹. Il sanguinamento delle varici peristomali si origina a livello del bordo muco-cutaneo della stomia². Questa complicanza è stata descritta per la prima volta da Resnyck et al., che nel 1968 hanno presentato tre casi³. In tali casi possono essere prese in considerazione diverse modalità di trattamento: misure locali di tipo conservativo, che sono però associate ad una alta percentuale di recidive⁴, procedure di derivazione chirurgiche, che sono però controindicate nei pazienti cirrotici al alto rischio, realizzazione di shunt porto-sistemico intra-epatico per via transgiugulare (TIPS), con o senza embolizzazione delle varici, che è considerato attualmente il trattamento di prima scelta^{2,4}. Di seguito presentiamo un caso di trattamento di varici peristomali mediante TIPS in un paziente con ureterodigiunostomia.

■ Corrispondenza: Prof. G. Carrafiello, Università dell'Insubria, vialeBorri 57, 21100 Varese -
E-mail: gcarraf@tin.it



Caso Clinico

Il caso clinico è quello di un uomo di 71 anni, che era stato sottoposto nel 1990 a cistoprostatectomia radicale per carcinoma della vescica con confezionamento di ureterodigiunostomia. Il paziente era anche affetto da cirrosi epatica etiltossica ed epatocarcinoma multifocale con ipertensione portale e varici esofagee.

Nell'ottobre 2003 il paziente veniva ricoverato una prima volta nella U.O. di Geriatria del nostro Ospedale per emorragia massiva da varici peristomiali con ipotensione ed anemia da perdita (emoglobina 7,4 g/dl), che richiedeva la trasfusione di 4 sacche di emazie concentrate; si procedeva anche, in anestesia locale, a legatura del vaso stomale responsabile del sanguinamento.

Due settimane dopo il paziente è stato però ricoverato una seconda volta in seguito a recidiva di emorragia, con un valore di emoglobina di 7,6 g/dl e nuovamente sottoposto ad emotrasfusioni.

È stata quindi posta indicazione all'esecuzione di shunt porto-sistemico intra-epatico per via transgiugulare. La procedura è stata realizzata in sala angiografica sotto sedazione cosciente.

Fig. 1. Il venogramma portale realizzato attraverso il catetere prima del posizionamento dell'endoprotesi e dello stent mostra il punto di entrata nella vena porta e la presenza di riempimento retrogrado delle varici.

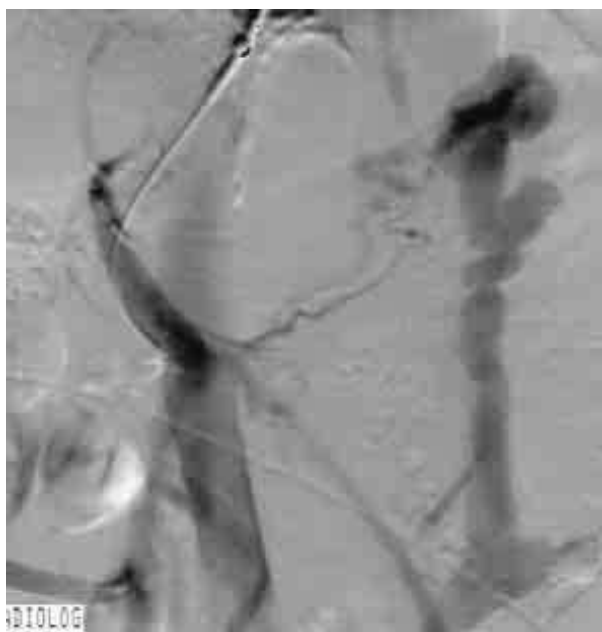


Fig. 2. Il venogramma portale mostra la pervietà dell'endoprotesi e dello stent alla fine della procedura.



Come via di accesso è stata utilizzata la vena giugulare interna destra ed è stato utilizzato un ago di Colapinto (Cook) per eseguire a livello intraepatico una "puntura alla cieca" ed entrare così nella vena porta; lo shunt è stato realizzato tra la vena sovraepatica sinistra ed il ramo sinistro della vena porta; per mezzo di una flebografia del circolo portale sono stati poi messi in evidenza il punto di entrata nella vena porta ed il riempimento retrogrado delle varici (Fig. 1).

Poiché il punto di entrata nella vena porta era posto nelle vicinanze della biforcazione portale sono stati posizionati una endoprotesi tipo Wallgraft (*Boston Scientific Corporation*) e, a livello della vena epatica (Fig. 2), uno stent autoespandibile tipo Luminex (Bard); entrambi sono stati poi dilatati fino ad un diametro di 10 mm per mezzo di un palloncino Opta Pro (Cordis), mentre non è stata effettuata embolizzazione delle varici. Prima dell'inserimento e del posizionamento dello stent, la pressione portale misurava 38 mmHg e la pressione atriale destra 4 mmHg; a procedura ultimata la pressione portale era di 16 mmHg e quella atriale destra di 5 mmHg.

I controlli eseguiti tramite ecografia color doppler a 3 giorni, 1 mese e 3 mesi dall'intervento hanno dimostrato la pervietà dell'endoprotesi e dello stent. Ad un follow-up di 4 mesi il paziente non aveva presentato recidive di sanguinamento.

Fig. 3. L'esame di ecografia color doppler realizzato 3 mesi dopo la procedura mostra la pervietà dell'endoprotesi e dello stent.



Discussione

Le varici peristomali si formano a partire da comunicazioni venose tra il circolo portale ad alta pressione e il circolo sistemico a bassa pressione, localizzate a livello della giunzione mucocutanea.

Traumi banali della stomia² o una cura inadeguata della stessa⁴ possono favorire il sanguinamento. Qualche volta l'emorragia può insorgere spontaneamente per erosioni a livello delle vene sottocutanee, anche perché il tessuto varicoso è friabile⁴. Molti pazienti con varici peristomali vanno incontro ad emorragie ricidivanti, che necessitano di ripetuti ricoveri ospedalieri, trattamento locale e/o emotrasfusioni.

Ogni singolo episodio si associa a rischi per il paziente, morbilità e costi².

Trattamenti conservativi, come compressione locale, legature delle varici e scleroterapia sono associati ad una elevata percentuale di recidive in quanto non intervengono sull'ipertensione portale sottostante^{2,4}. Per intervenire su di essa è necessario realizzare uno shunt porto-cavale, con tecnica chirurgica o endovascolare (TIPS).

Presentiamo il caso di un uomo di 71 anni affetto da cirrosi epatica etilossica con sanguinamenti ricorrenti dal bordo di una ureteroileostomia confezionata dopo cistoprostatectomia radicale. Gli episodi emorragici non sono stati contenuti da trattamenti locali e pertanto è stato confezionato uno shunt porto-sistemico intra-epatico per via transgiugulare con il posizionamento di una

Nel 1990 Conte et al. consideravano lo shunt porto-cavale chirurgico il trattamento di scelta con il più basso tasso di recidive, ma affermavano che tale intervento è raccomandato solo per pazienti con lunga aspettativa di vita che possono andare incontro ad una chirurgia maggiore.

In letteratura è ben noto che anche l'esecuzione di TIPS può ridurre efficacemente il gradiente porto-cavale e così ridurre drasticamente il rischio emorragico⁵⁻⁷ e che tale procedura è la più indicata per pazienti che non sono dei buoni candidati all'intervento chirurgico⁸⁻¹⁰.

Dall'analisi della letteratura su *Medline* a partire dal 1989 risultano 17 comunicazioni riguardanti TIPS o embolizzazioni percutanee transepatiche di varici, riguardanti singoli casi o piccole serie di pazienti per un totale 26 pazienti; di questi solo in 4 casi si trattava di pazienti con ureteroileostomia, di questi 4, 2 sono stati trattati solo con embolizzazione transepatica e 2 con TIPS ed embolizzazione. Nel caso dei 2 pazienti trattati con TIPS l'esito è stato in un paziente di una recidiva di emorragia ad un follow-up di 6 mesi e di assenza di emorragia, nell'altro paziente ad un follow-up di 8 mesi.

Nel caso del nostro paziente abbiamo proceduto a TIPS senza embolizzazione in quanto crediamo la correzione della sottostante ipertensione portale di per sé sia sufficiente a ridurre l'incidenza di nuove emorragie ed in effetti non abbiamo osservato recidive di emorragia ad un follow-up di 4 mesi.

In conclusione possiamo affermare che il trattamento locale può controllare solo per un breve tempo le complicanze emorragiche e che la riduzione della pressione nel circolo portale costituisce l'obiettivo primario nel trattamento dell'emorragia da varici peristomali nei pazienti cirrotici. L'esecuzione di TIPS può essere considerato, per la sua bassa morbilità e mortalità, una procedura sicura per prevenire la recidiva di emorragia in alternativa allo shunt chirurgico nei pazienti debilitati.

endoprotesi e di uno stent autoespandibile. Evidenziamo il ruolo della TIPS nel trattamento di sanguinamenti ricorrenti da stomia in pazienti cirrotici portatori di stomia ileale e con ipertensione portale.

Parole chiave: TIPS • Varici • Stoma • Emorragia

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Conte JV, Arcomano TA, Naficy MA, Holt RW. *Treatment of bleeding stomal varices. Report of a case and review of the literature.* Dis Colon Rectum 1990;33:308-14.
- ² Labori KJ, Carlsen E. *Treatment of bleeding peristomal varices.* Eur J Surg 2002;168:654-6.
- ³ Resnick RH, Ishihara A, Chalmers TC, Schimmel EM. *A controlled trial of colon bypass in chronic hepatic encephalopathy.* Gastroenterology 1968;54:1057-69.
- ⁴ Medina CA, Caridi JG, Wajsman Z. *Massive bleeding from ileal conduit peristomal varices: successful treatment with the TIPS.* J Urol 1998;159:200-1.
- ⁵ Dharancy S, Sergent G, Bulois P, Bonnail JL, Golub G, Mauroy B, et al. *Varices stomiales hémorragiques traitées par embolisation et shunt sushépatico-porte.* Gastroenterol Clin Biol 2000;24:232-4.
- ⁶ Lashley DB, Saxon RR, Fuchs E, Chin DH, Lowe BA. *Bleeding ileal conduit stomal varices: Diagnosis and management using transjugular transhepatic angiography and embolization.* Urol 1998;159:612-4.
- ⁷ Zimmerman G, Smith DC, Taylor FC, Hadley HR. *Recurrent urinary conduit bleeding in a patient with portal hypertension. Management with a TIPS.* Urology 1994;43:748-51.
- ⁸ Rosch J, Keller FS. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives.* World J Surg 2001;25:337-46.
- ⁹ Shibata D, Brophy DP, Gordon FD, Anastopoulos HT, Sentovich SM, Bleday R. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of bleeding ectopic varices with portal hypertension.* Dis Colon Rectum 1999;42:1581-5.
- ¹⁰ Soret R, Gouillet E, Bonnail JL, Dharancy S, Paris JC, Mauroy B. *Hémorragies récurrentes par des varices péri-stomiales après dérivation selon Bricker.* Progres en Urologie 2001;11:310-3.