Modelli per lo studio dell'invecchiamento

Figura 1

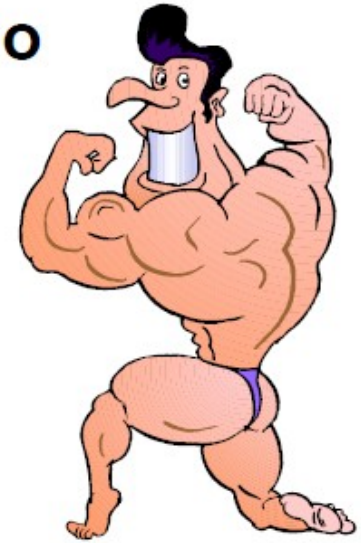
Saccharmyces Cerevisiae
(muffa unicellulare)

Caenorhabditis Elegans
(nematode: verme microscopico)

Drosophila Melanogaster
(insetto: moscerino)

Topo

Uomo



C. elegans *10 - 20 gg*

D. melanogaster *60 gg*

Mus musculus *2 anni*

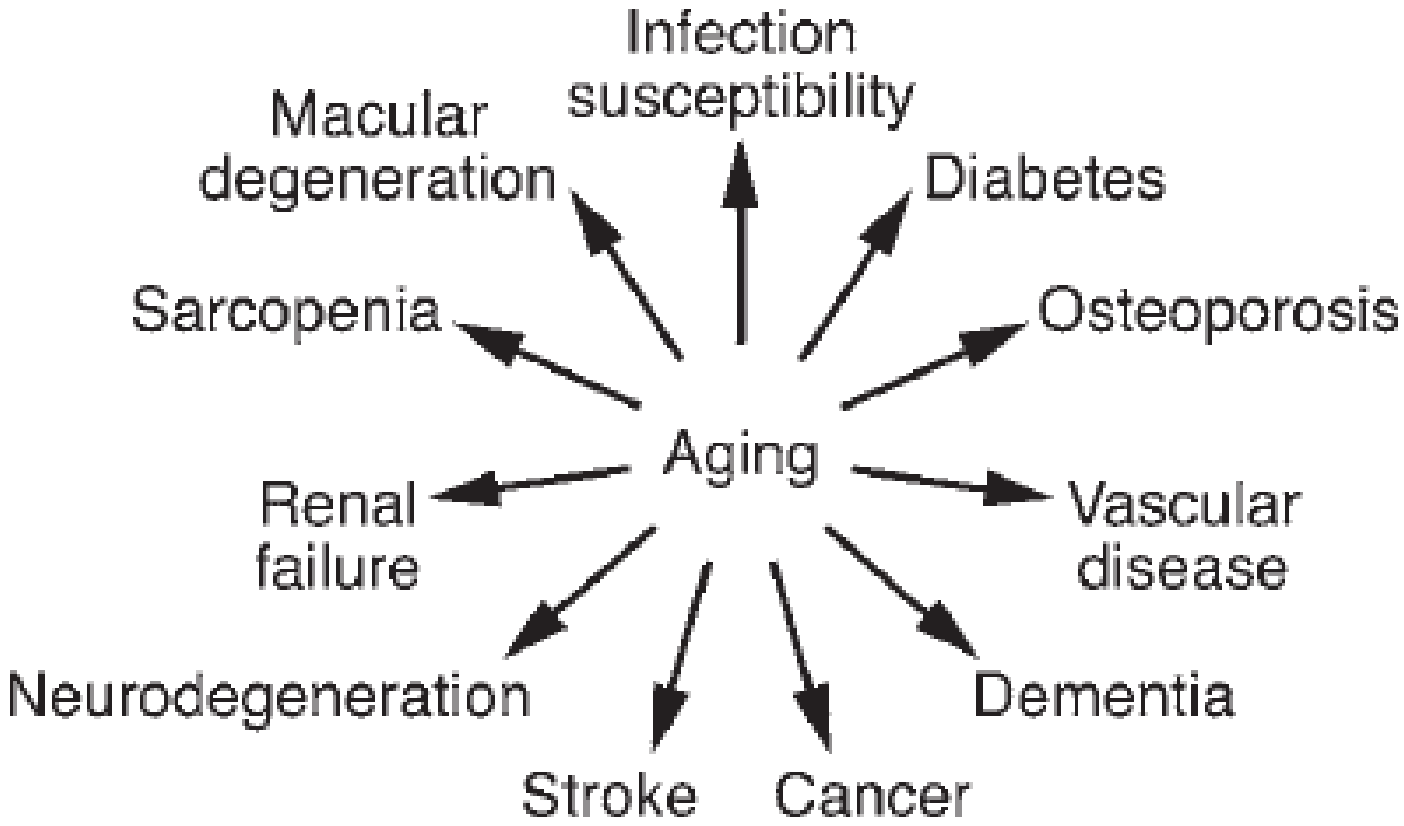


Figura 2

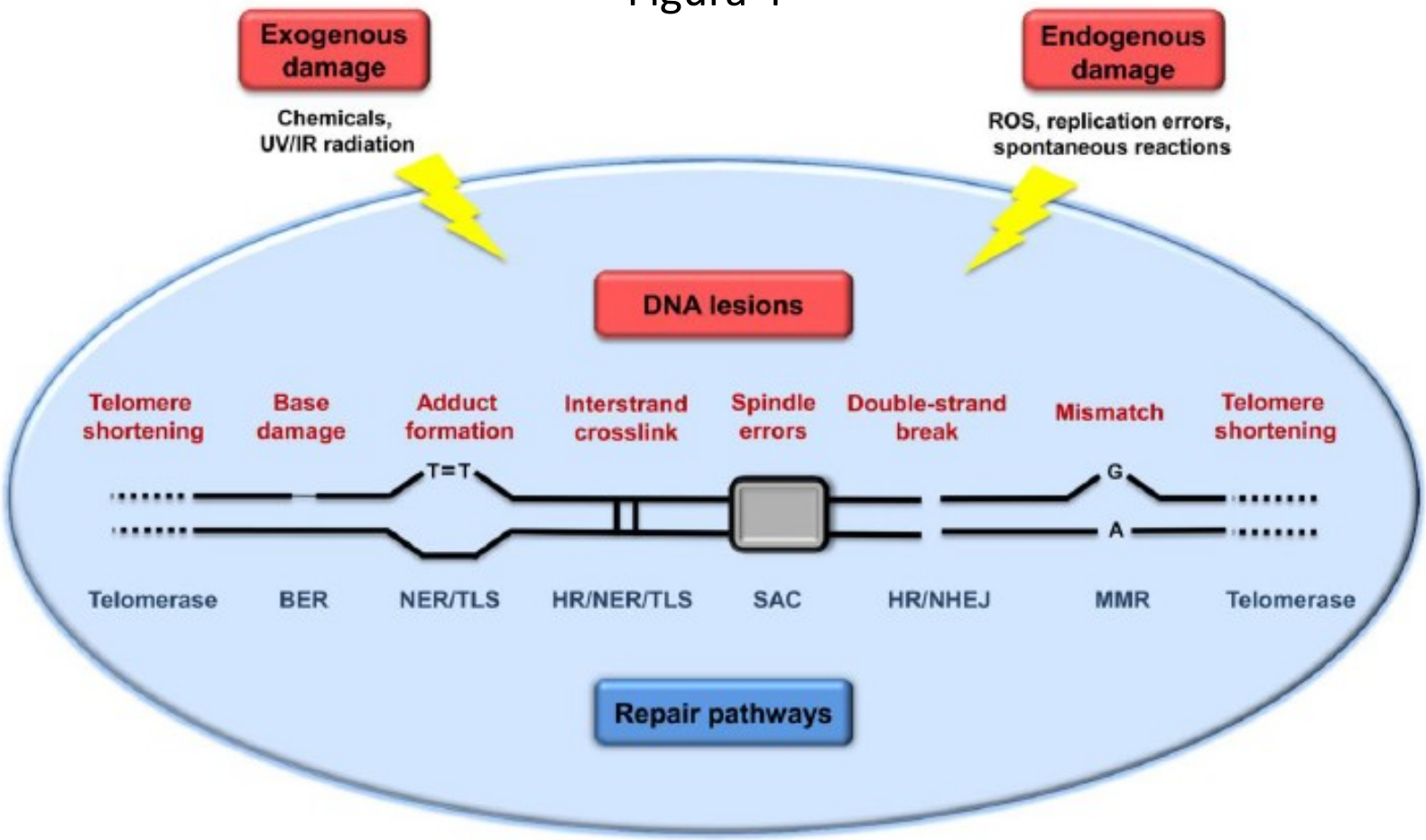
L'invecchiamento è il fattore di rischio principale per la maggior parte delle patologie croniche e disabilità, inclusi ictus, patologie cardiache, cancro, demenza, osteoporosi, artrite e artrosi, diabete, sindrome metabolica, insufficienza renale, cecità e fragilità.

Figura 3

I 9 «MARCHI» DELL'INVECCHIAMENTO

Fonte: Cell Review 2013

Figura 4



Agenti esogeni o endogeni possono provocare una varietà di lesioni al DNA. Queste possono essere riparate grazie a diversi meccanismi. Eccessivo danno al DNA così come mancato riparo sono segni associati all'invecchiamento.

Figura 5

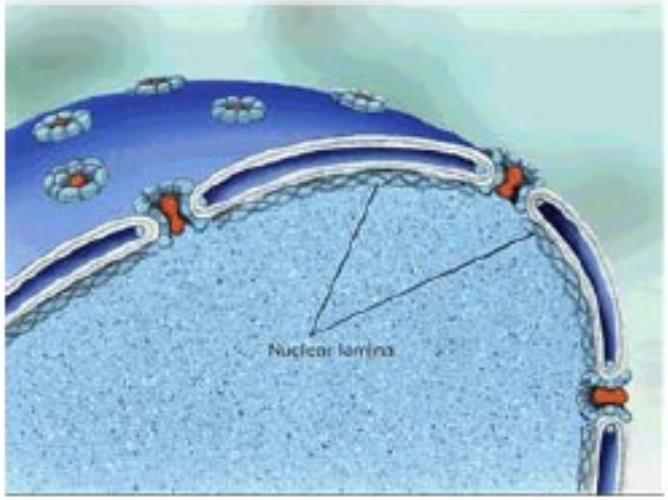
Sindrome di Werner

Sindrome di Bloom

Difetti nei meccanismi di riparo del DNA nucleare sono associate ad un accelerato invecchiamento

Figura 6

LAMINA NUCLEARE

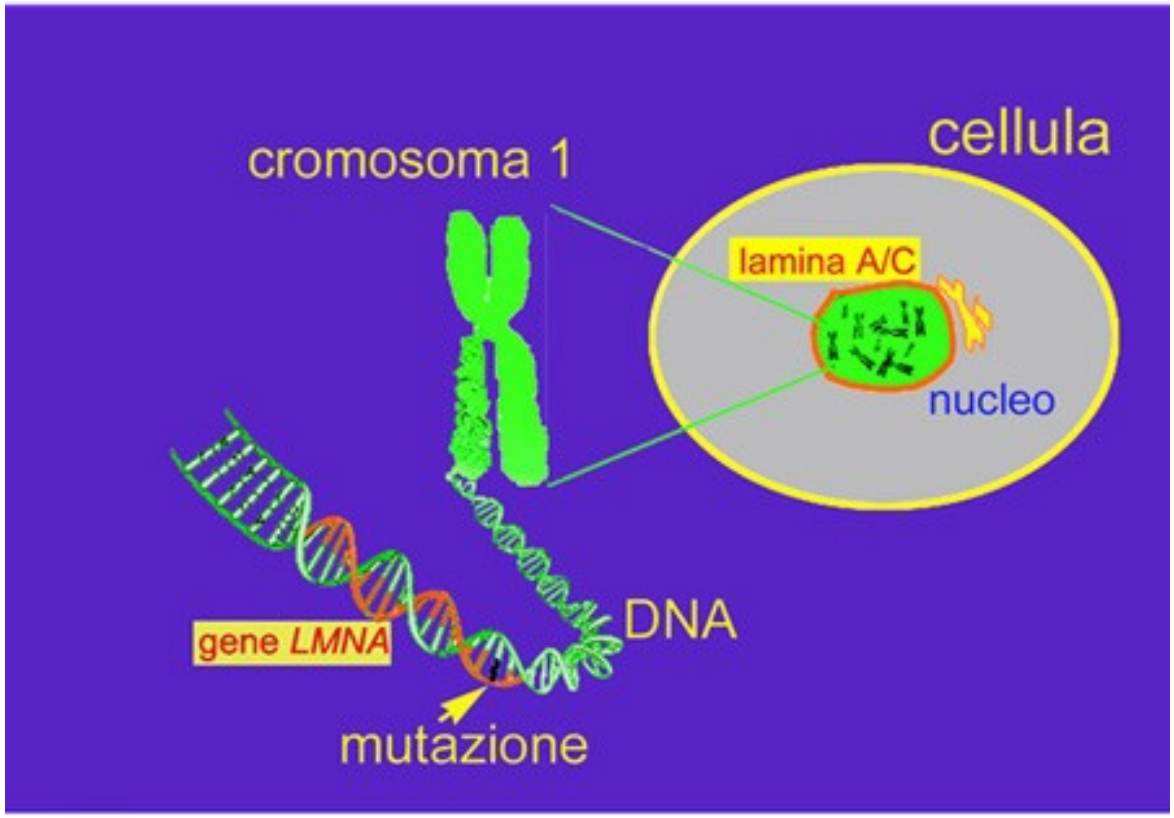


- Negli Eucarioti la ***lamina nucleare*** ***riveste dall'interno il foglietto interno dell'involucro nucleare***.
- E' costituita da filamenti intermedi (citoscheletro) intrecciati. Essi appartengono alla famiglia delle ***lamìne nucleari***.
- ***La degradazione della lamina nucleare precede la scomparsa dell'involucro nucleare all'inizio della prometafase***.

Geoffrey M. Cooper: The Cell: A Molecular Approach

Figura 6

qual è la causa delle laminopatie?



un errore (mutazione) sul gene *LMNA* è la causa di quasi tutte le laminopatie

dal gene *LMNA* verrà prodotta una lamina A/C mutata (non funzionante)

Figura 6

sindrome di Hutchinson-Gilford

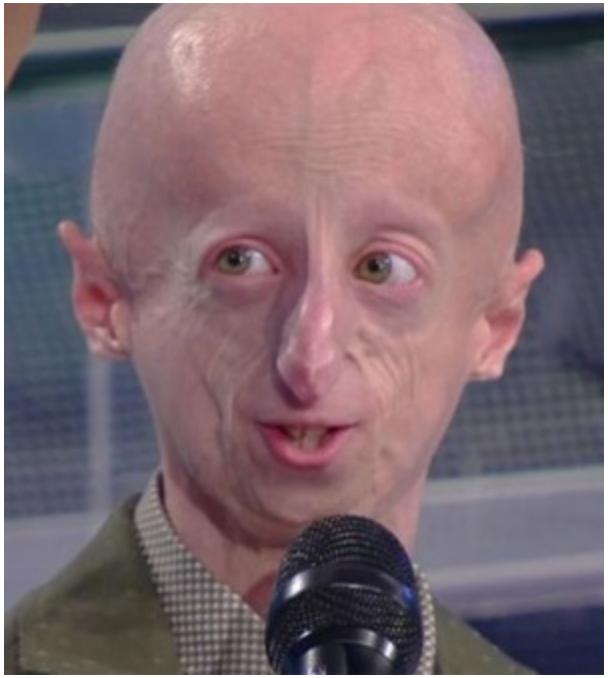


Figura 7

telomeri

Sono sequenze di DNA poste alla estremità dei cromosomi TTAGGG (nell'uomo sono ripetute circa 2500 volte)
hanno anche la funzione di proteggere i cromosomi dalla frammentazione e dalla fusione durante la mitosi
ad ogni divisione mitotica subiscono un accorciamento perdendo circa 50-200 nucleotidi per volta
certe cellule (midollo osseo, germinali) possiedono un enzima, telomerasi , che permette di risintetizzare in certa misura, le parti perdute, mantenendo costante la loro lunghezza
(il 90% delle cellule cancerose lo possiede e quindi permette la sopravvivenza e proliferazione allungata nel tempo)

Quando l'accorciamento del telomero è quasi completo la cellula avendo perduto la sua potenzialità genica, entra in uno stato di senescenza oppure cessa di vivere.

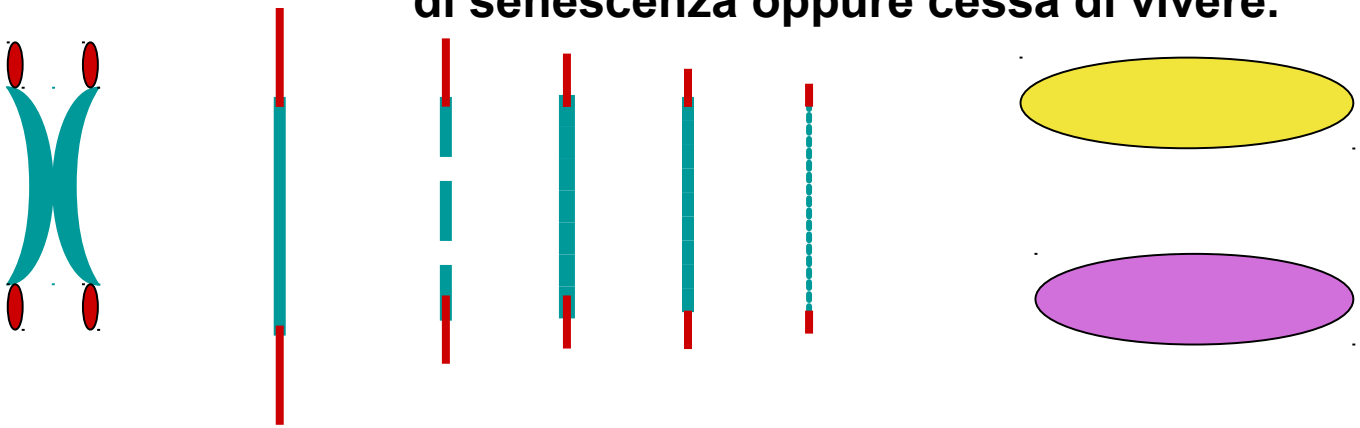
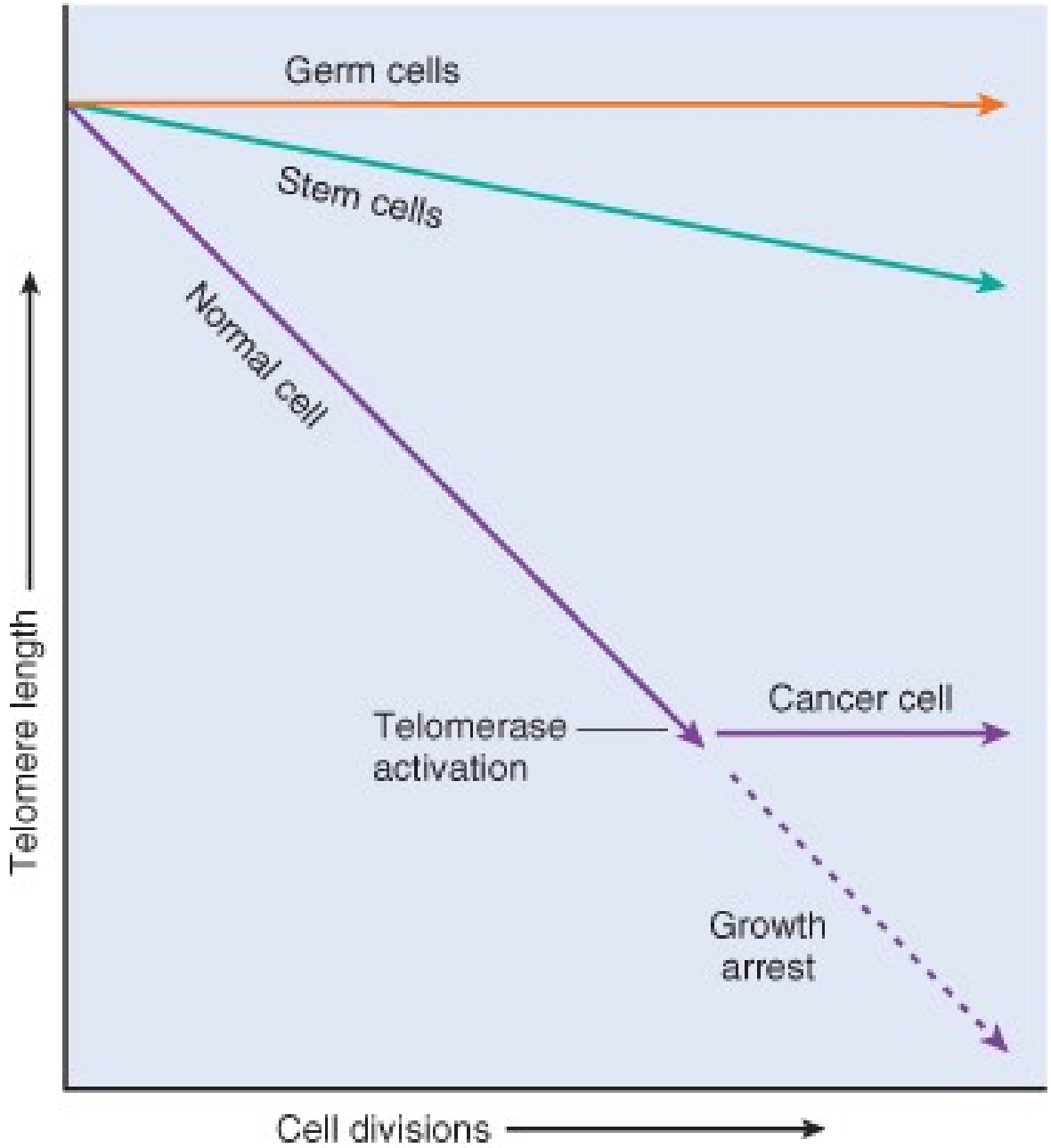


Figura 8



© Elsevier 2005

Figura 9. Complesso shelterin

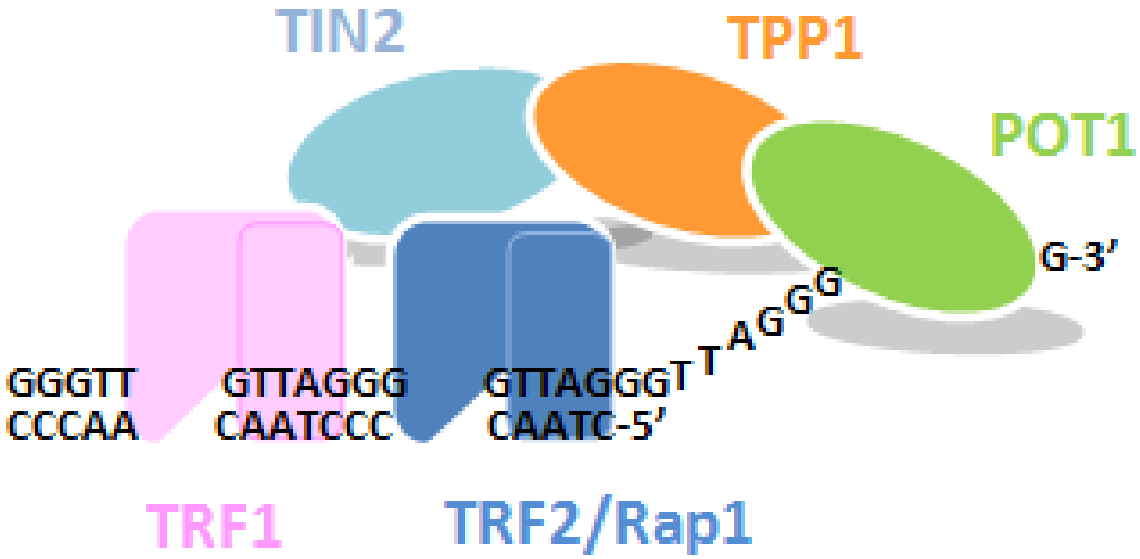
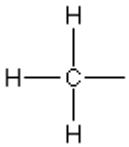
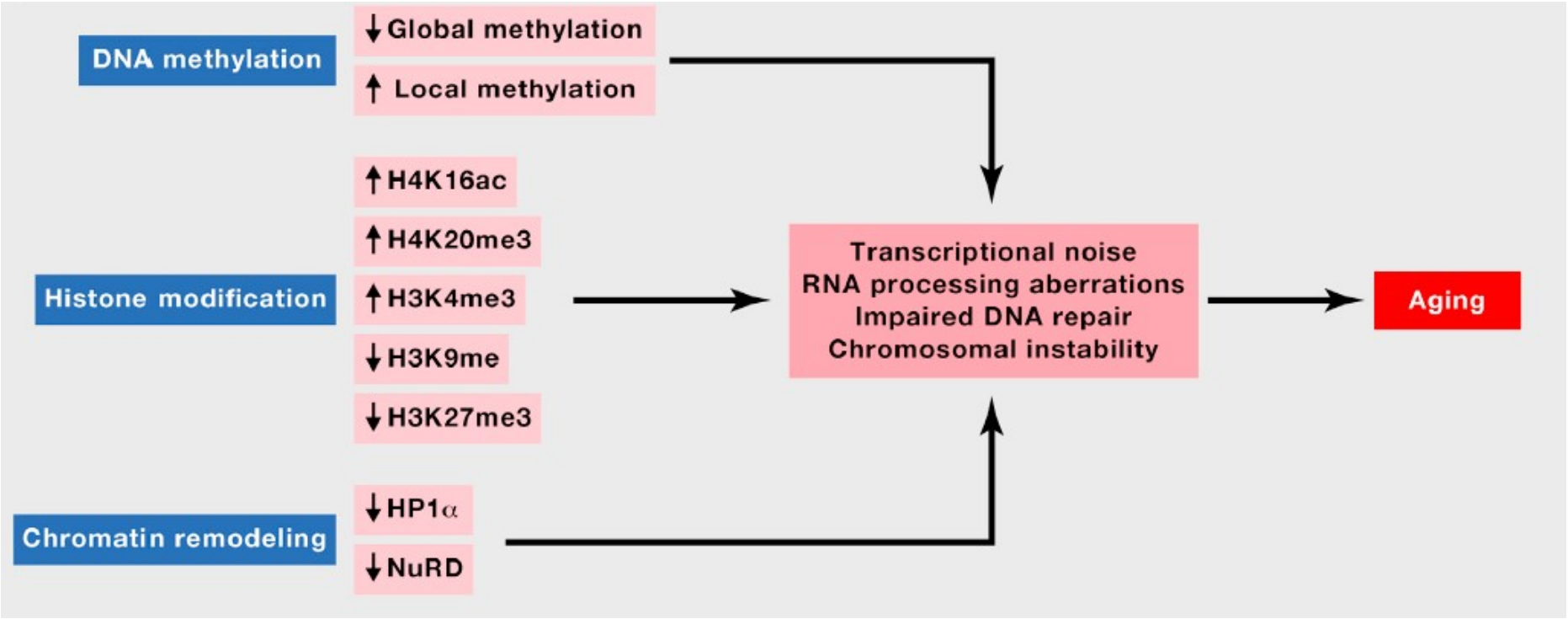


Figura 10



metile



Alterazioni epigenetiche: alterazioni nell'acetilazione e nella metilazione del DNA o degli istoni, così come delle proteine associate alla cromatina, possono indurre cambiamenti epigenetici che portano all'invecchiamento.

Figura 11

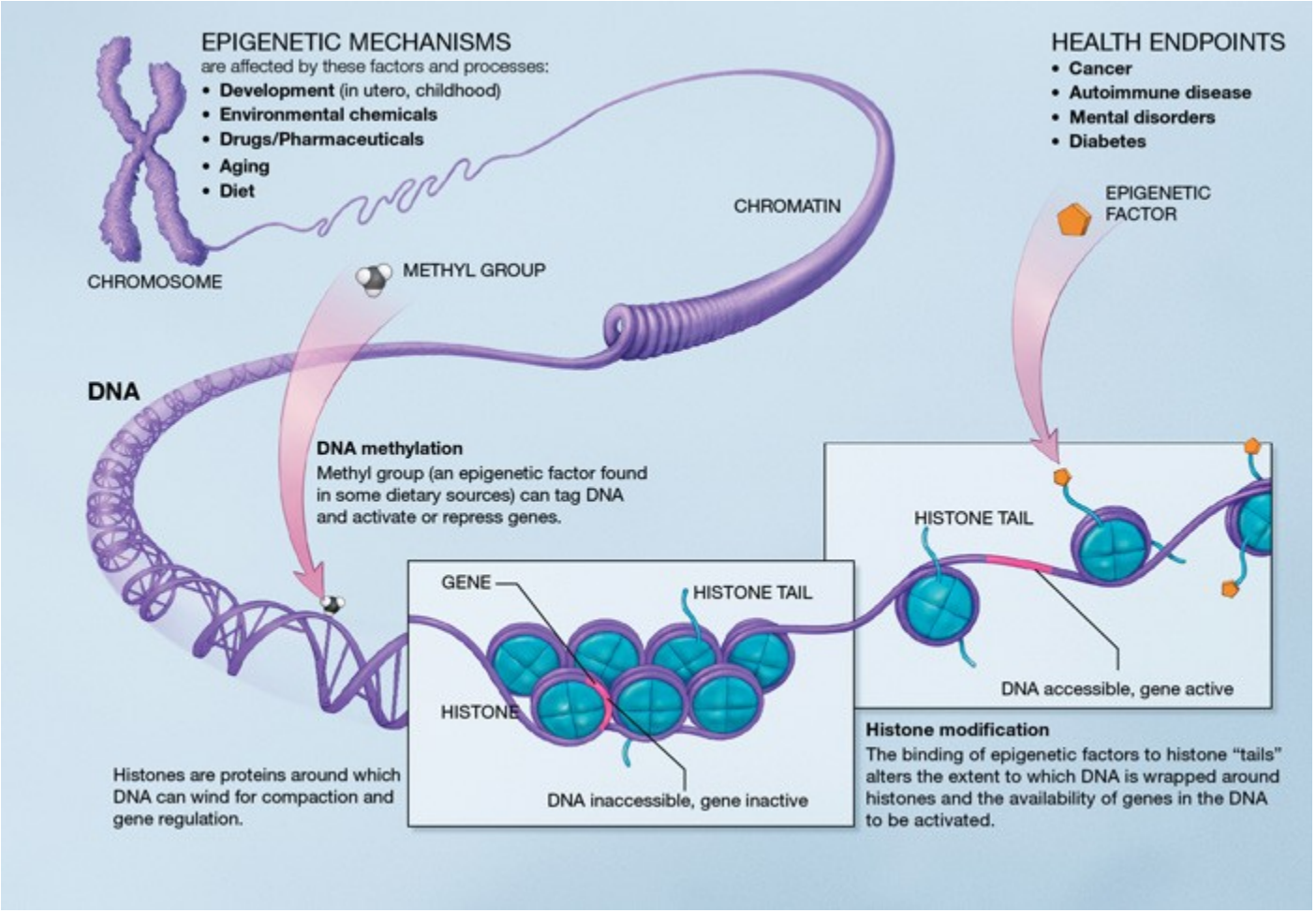
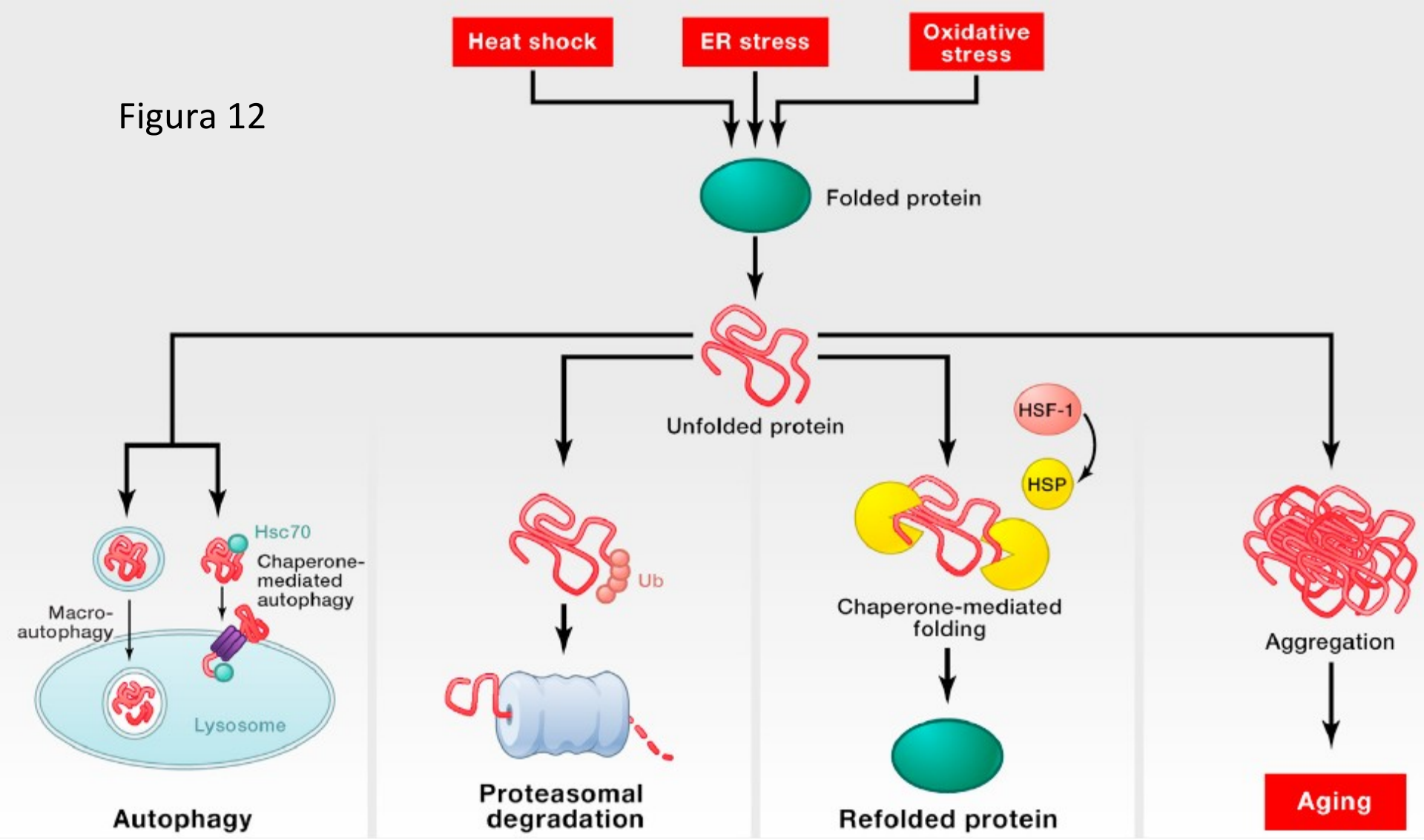
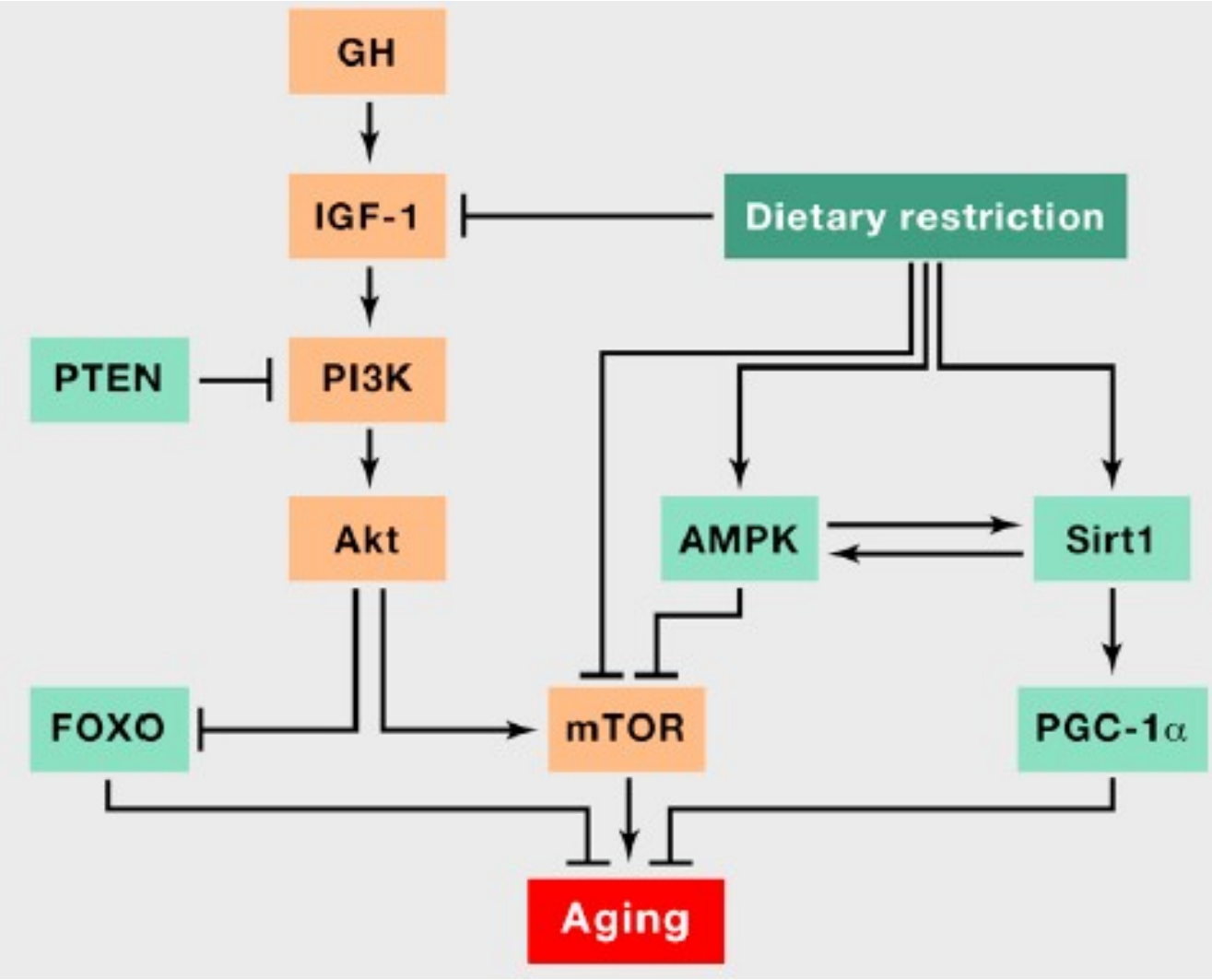

EPIGENETIC MECHANISMS
are affected by these factors and processes:
• Development (in utero, childhood)
• Environmental chemicals
• Drugs/Pharmaceuticals
• Aging
• Diet
HEALTH ENDPOINTS
• Cancer
• Autoimmune disease
• Mental disorders
• Diabetes
CHROMOSOME
CHROMATIN
METHYL GROUP
EPIGENETIC FACTOR
DNA
DNA methylation
Methyl group (an epigenetic factor found in some dietary sources) can tag DNA and activate or repress genes.
GENE
HISTONE TAIL
HISTONE
DNA inaccessible, gene inactive
HISTONE TAIL
DNA accessible, gene active
Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.
Histone modification
The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.

Figura 12



Stress endogeni o esogeni causano lo srotolamento delle proteine (o danneggiano il corretto ripegamento durante la sintesi). Le proteine non avvolte sono solitamente riavvolte dalle heat shock proteins o degradate dal sistema ubiquitina-proteasoma o da pathway lisosomiali (autofagici). I pathway autafagici includono il riconoscimento di proteine disavvolte da parte del chaperone Hsc 70 e il seguente import all'interno del lisosoma (autofagia chaperone mediata) oppure avviene il sequestro di proteine e organelli danneggiati all'interno di autofagosomi che poi fondono coi lisosomi (macroautofagia). Fallimenti nel processo di riavvolgimento o di degradazione delle proteine srotolate può portare al loro accumulo e conseguente aggregazione, con effetti proteo tossici.

Figura 13



Deregolazione associata ai nutrienti: panoramica dell'asse somatotrofico che coinvolge GH, IGF-1 e la sua relazione con la restrizione dietetica e l'invecchiamento. Molecole che inducono invecchiamento sono rappresentate in arancio, mentre quelle con proprietà anti-aging sono in verde chiaro.

Navitor Selective Targeting of mTORC1 Activation Pathways

Figura 14

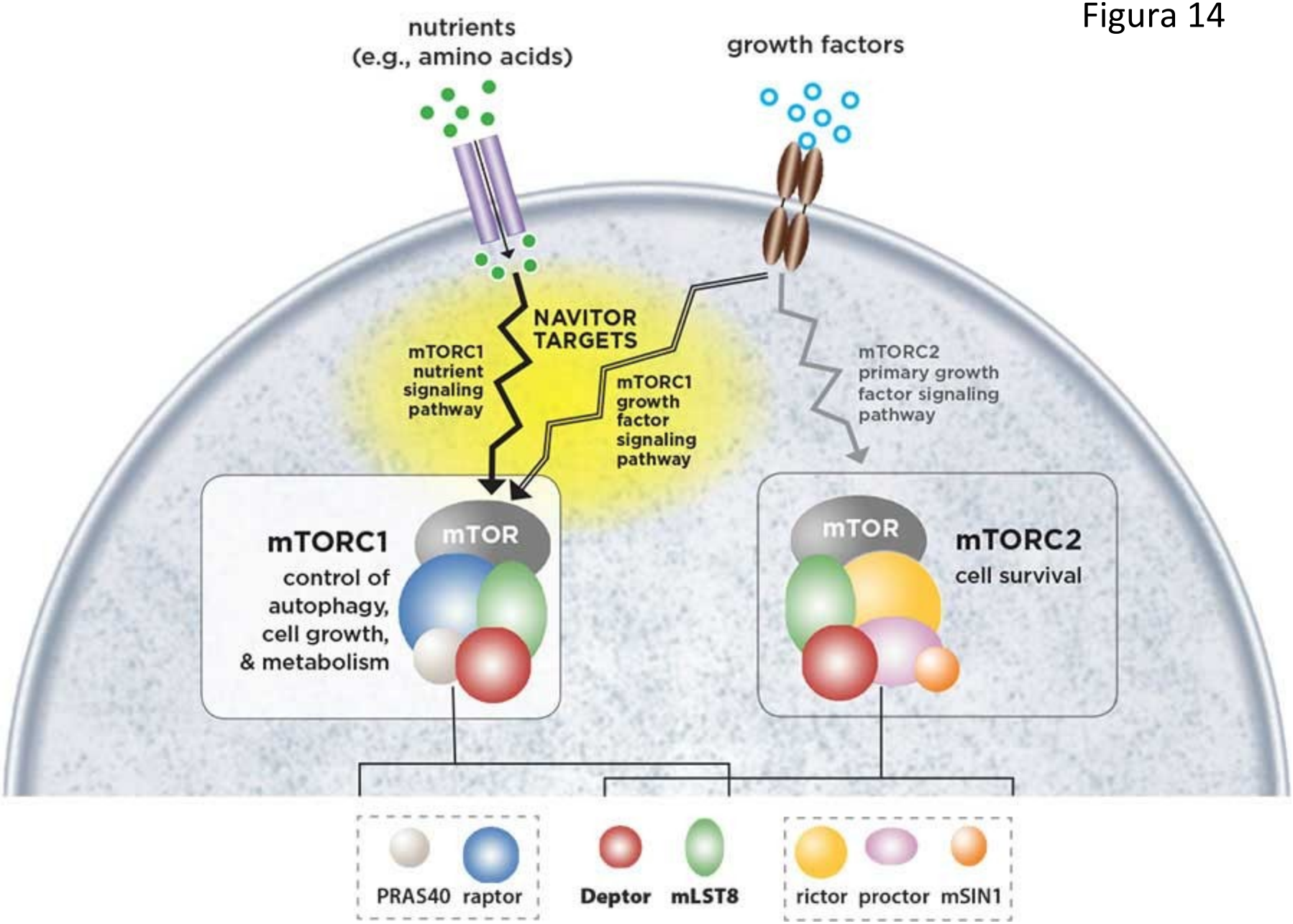


Figura 15

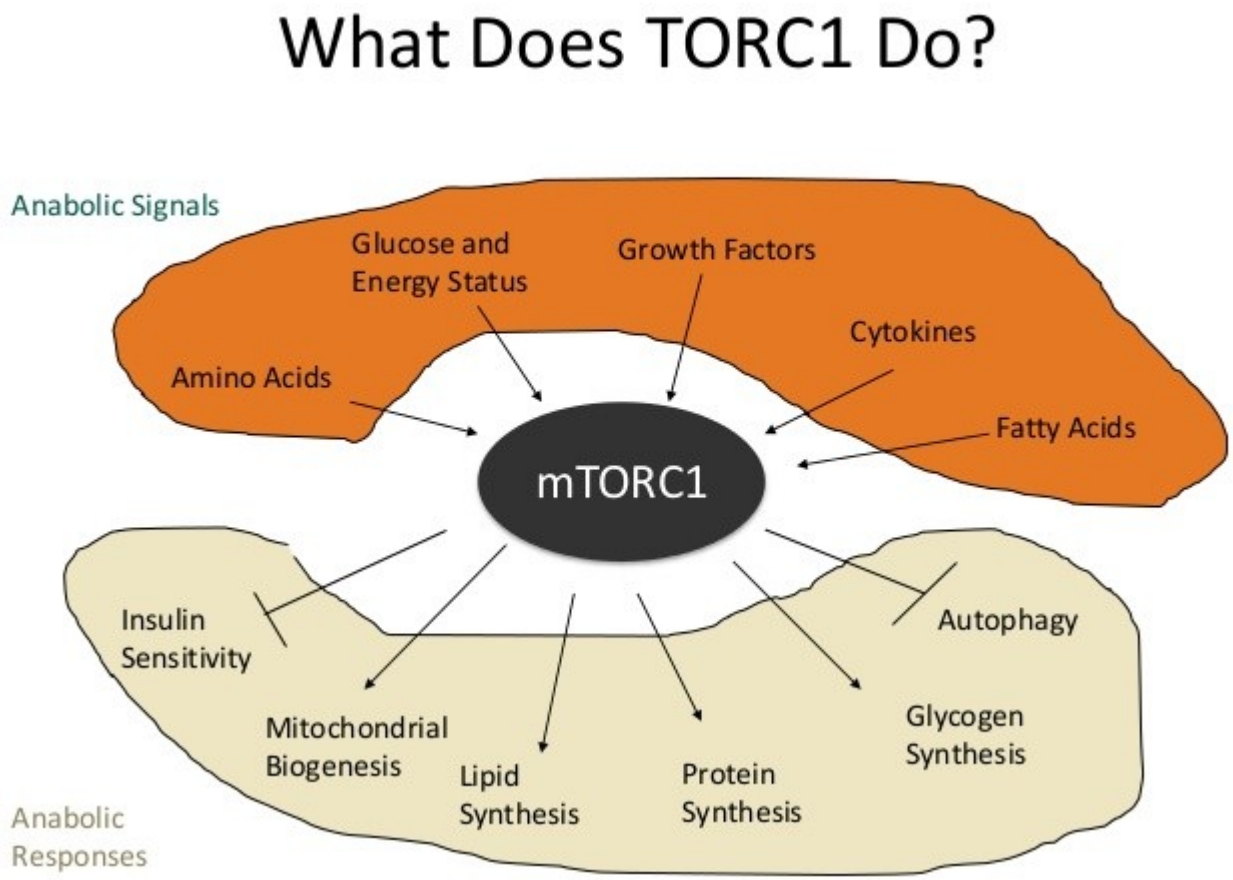

What Does TORC1 Do?
Anabolic Signals
Glucose and Energy Status
Growth Factors
Cytokines
Amino Acids
Fatty Acids
mTORC1
Insulin Sensitivity
Autophagy
Mitochondrial Biogenesis
Lipid Synthesis
Protein Synthesis
Glycogen Synthesis
Anabolic Responses

Figura 16

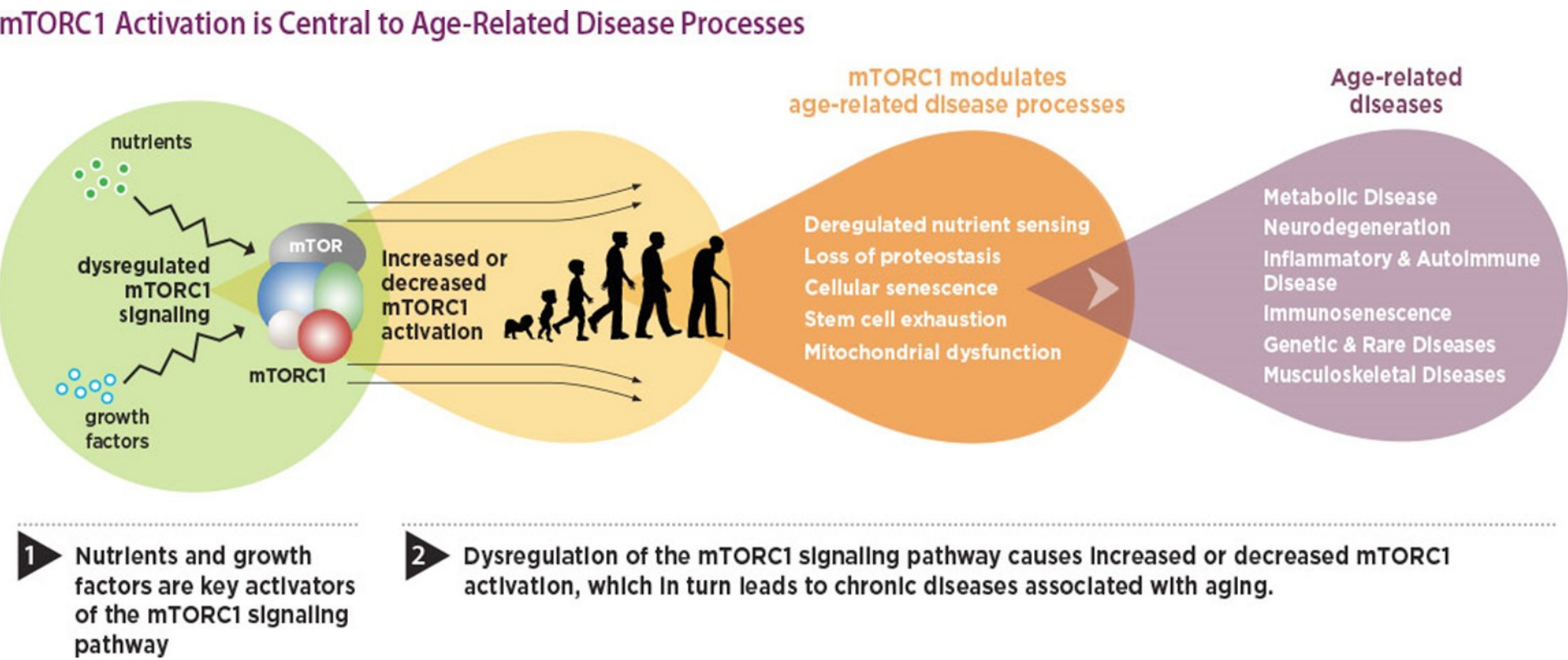

mTORC1 Activation is Central to Age-Related Disease Processes
nutrients
dysregulated mTORC1 signaling
growth factors
mTOR
mTORC1
Increased or decreased mTORC1 activation
mTORC1 modulates age-related disease processes
Deregulated nutrient sensing
Loss of proteostasis
Cellular senescence
Stem cell exhaustion
Mitochondrial dysfunction
Age-related diseases
Metabolic Disease
Neurodegeneration
Inflammatory & Autoimmune Disease
Immunosenescence
Genetic & Rare Diseases
Musculoskeletal Diseases
1 Nutrients and growth factors are key activators of the mTORC1 signaling pathway
2 Dysregulation of the mTORC1 signaling pathway causes increased or decreased mTORC1 activation, which in turn leads to chronic diseases associated with aging.

Figura 17

Selective Targeting of mTORC1 May Expand Healthspan by Delaying the Onset of Age-Related Diseases

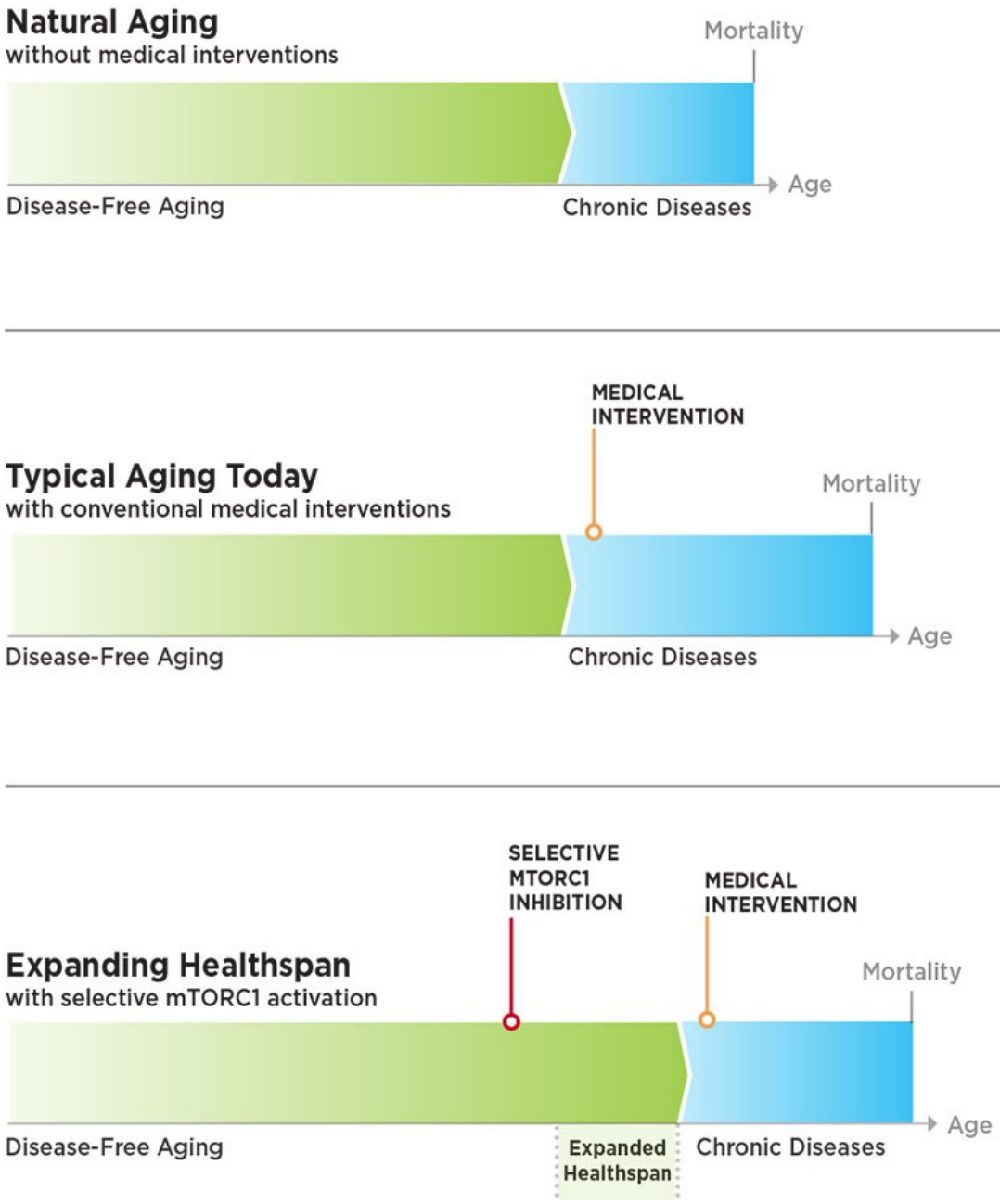


Figura 18

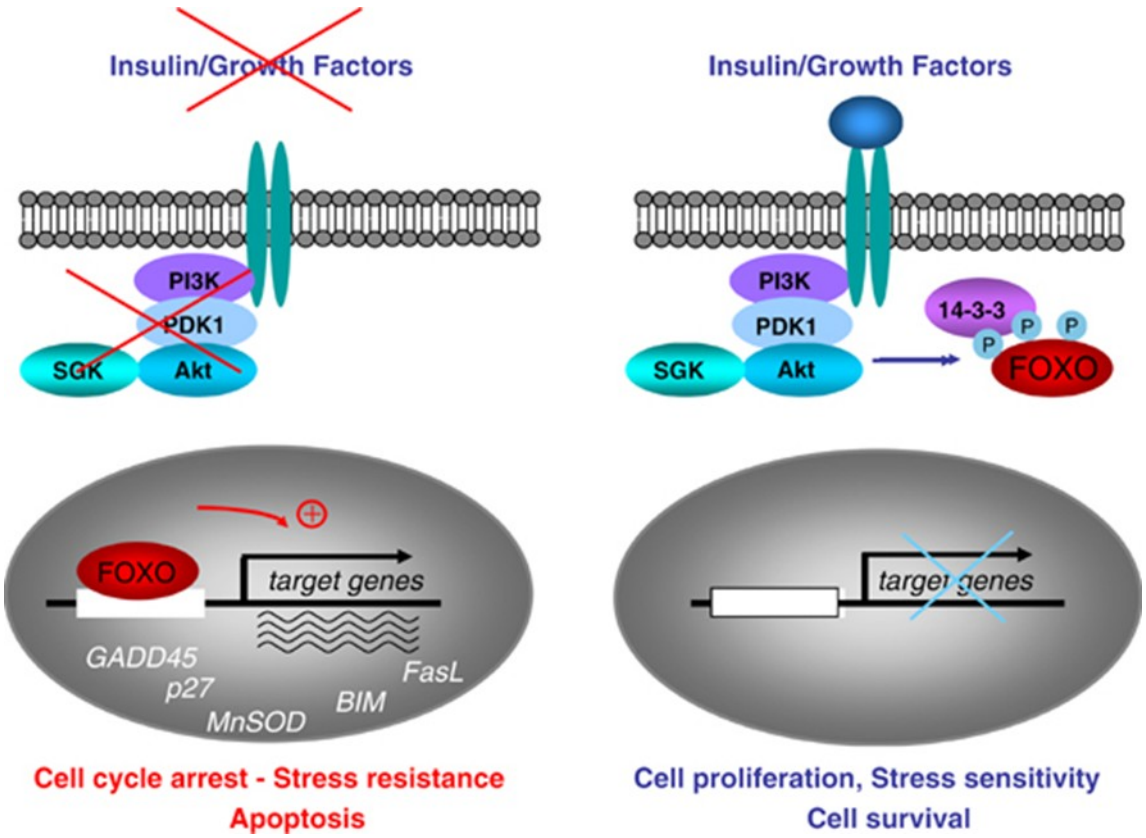

Insulin/Growth Factors
PI3K
PDK1
SGK
Akt
FOXO
target genes
GADD45
p27
MnSOD
BIM
FasL
Cell cycle arrest - Stress resistance
Apoptosis
Insulin/Growth Factors
PI3K
PDK1
SGK
Akt
14-3-3
P
FOXO
target genes
Cell proliferation, Stress sensitivity
Cell survival

Figura 19

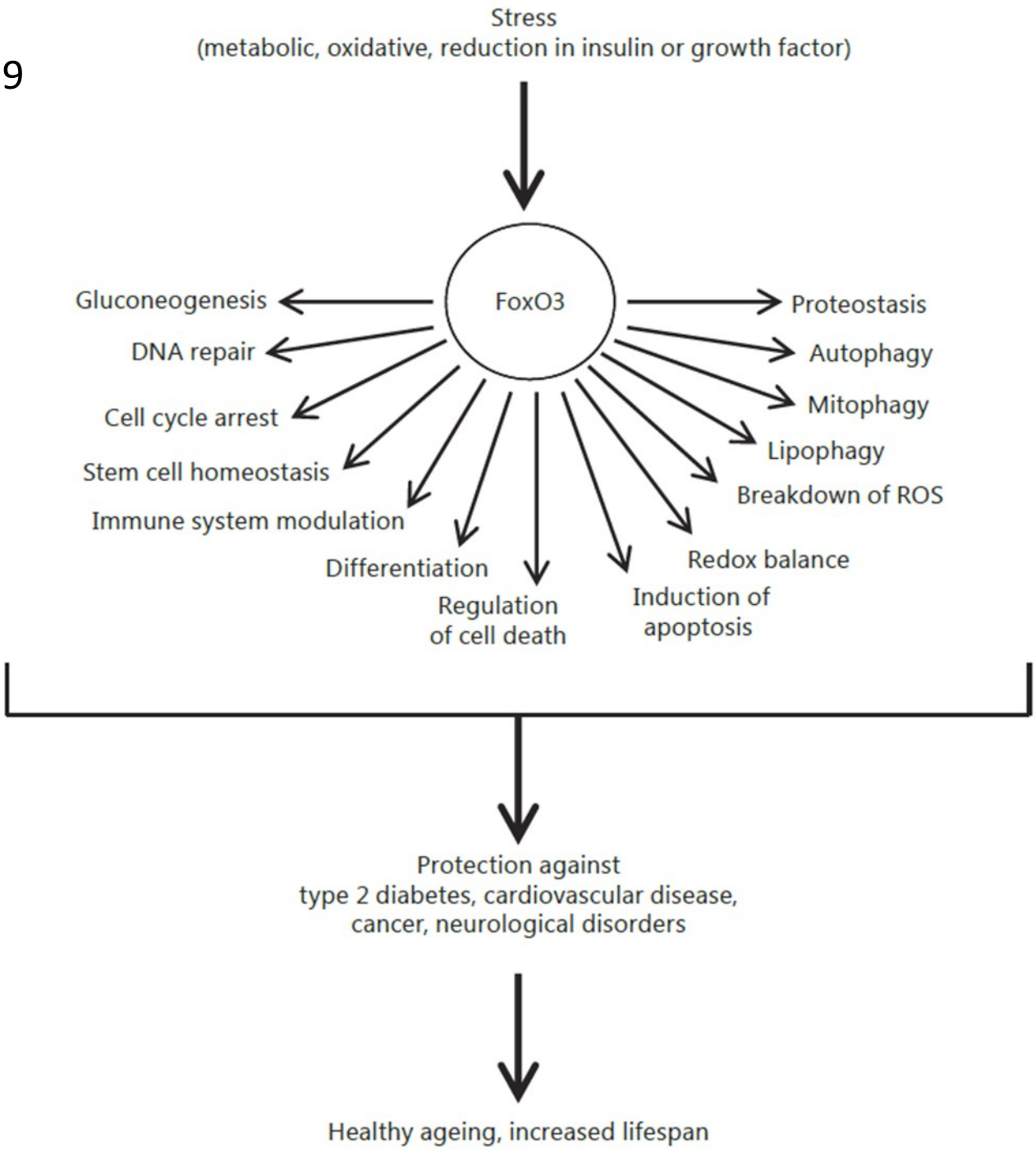
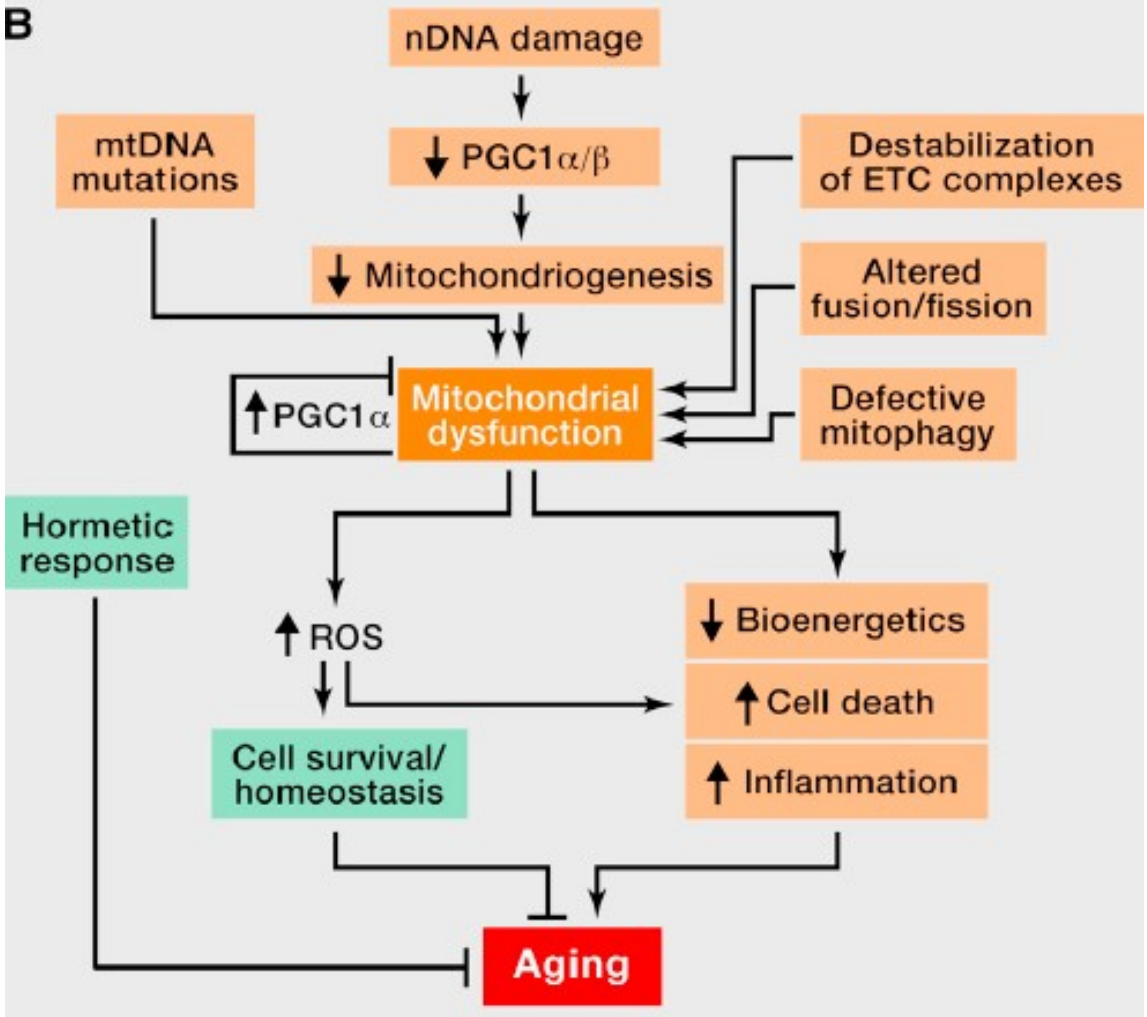
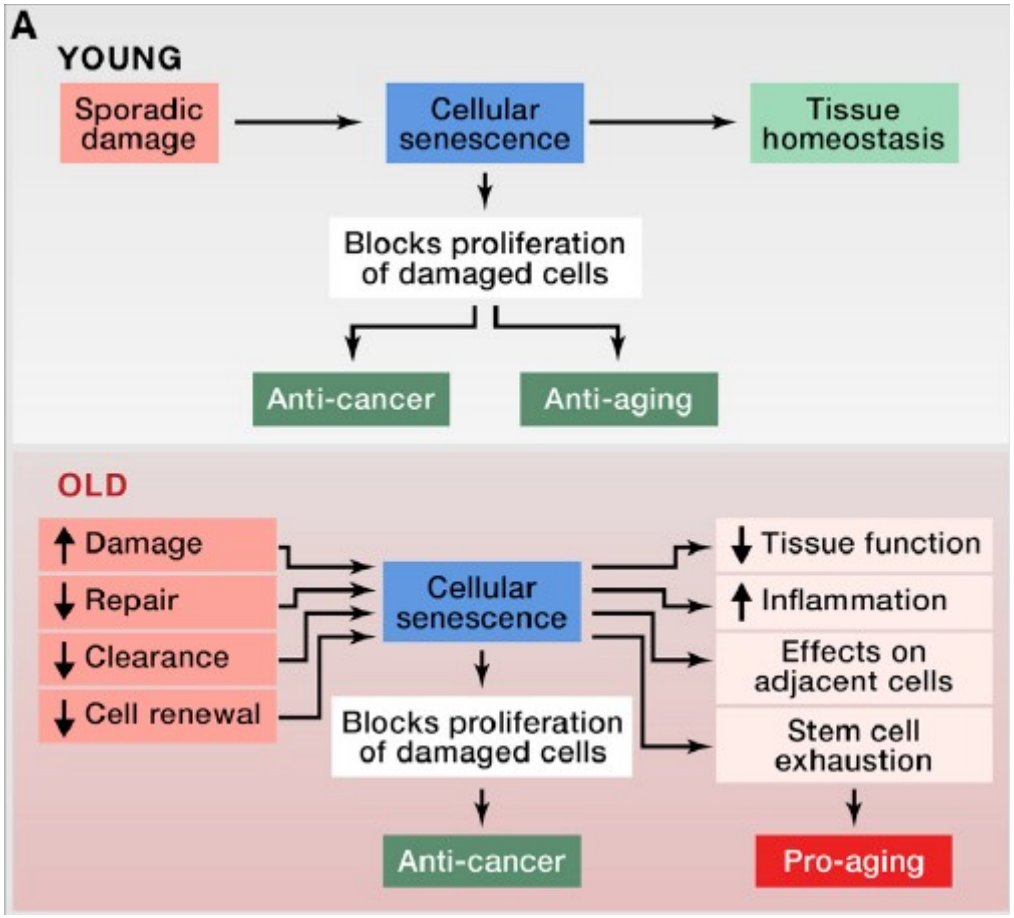

Stress
(metabolic, oxidative, reduction in insulin or growth factor)
FoxO3
Gluconeogenesis
DNA repair
Cell cycle arrest
Stem cell homeostasis
Immune system modulation
Differentiation
Regulation of cell death
Induction of apoptosis
Redox balance
Breakdown of ROS
Lipophagy
Mitophagy
Autophagy
Proteostasis
Protection against
type 2 diabetes, cardiovascular disease,
cancer, neurological disorders
Healthy ageing, increased lifespan

Figura 20



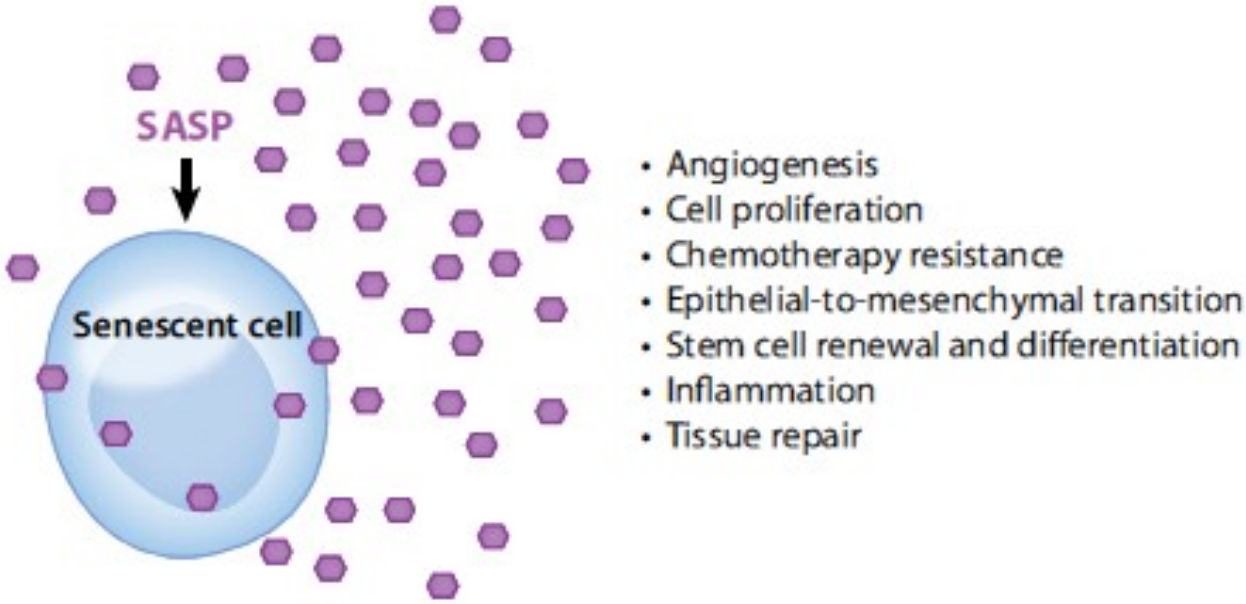
Disfunzione mitocondriale. La funzionalità mitocondriale viene perturbata da mutazioni del mtDNA associate all'invecchiamento, da ridotta mitocondriogenesi, da destabilizzazione dei complessi della catena di trasporto degli eletteroni (ETC), dinamiche mitocondriale alterate e controllo qualitativo difettoso della mitofagia.
Segnali di stress e funzionalità mitocondriale difettosa generano ROS che, al disotto di una certa soglia, generano segnali pro sopravvivenza al fine di ristabilire l'omeostasi cellulare, ma che a livelli alti e continuativi possono contribuire all'invecchiamento. In modo simile, un lieve danno mitocondriale può indurre una risposta ormetica (mitormesi) che promuove processi adattativi compensatori.

Figura 21



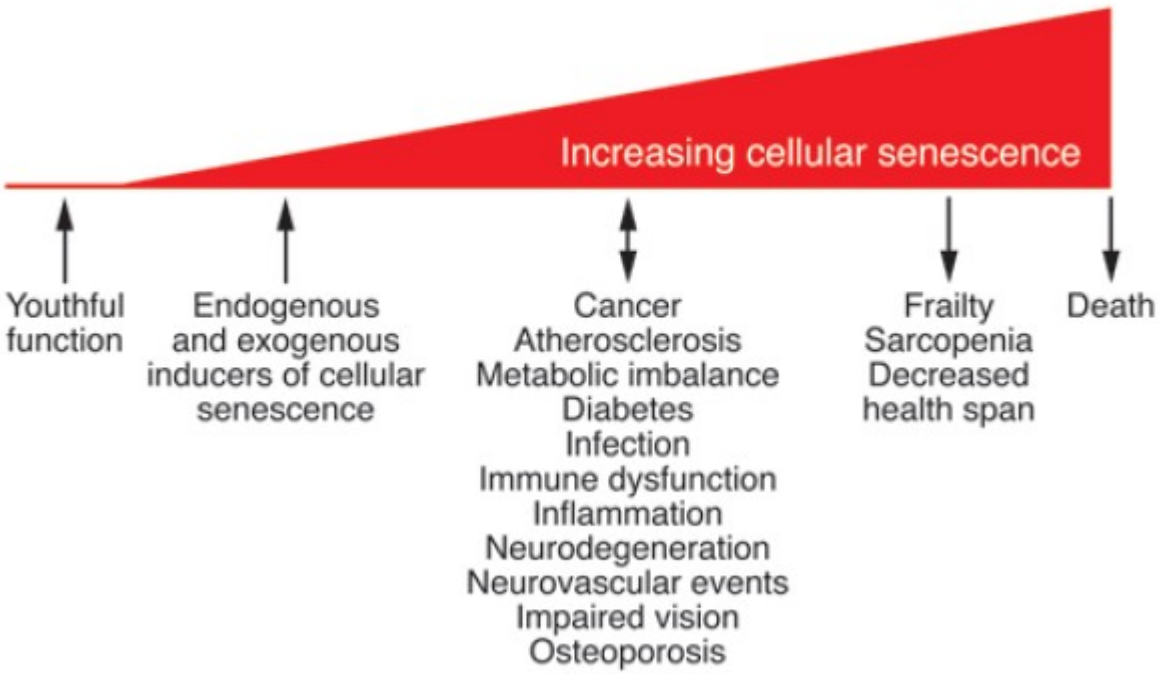
Senescenza cellulare. In organismi giovani previene la proliferazione di cellule danneggiate e quindi protegge dal cancro e contribuisce all'omeostasi tessutale. In organismi anziani le cellule senescenti si accumulano per il danno pervasivo e la loro scarsa eliminazione e ciò ha vari effetti deleteri sull'omeostasi tessutale che contribuisce all'invecchiamento.

Figura 22



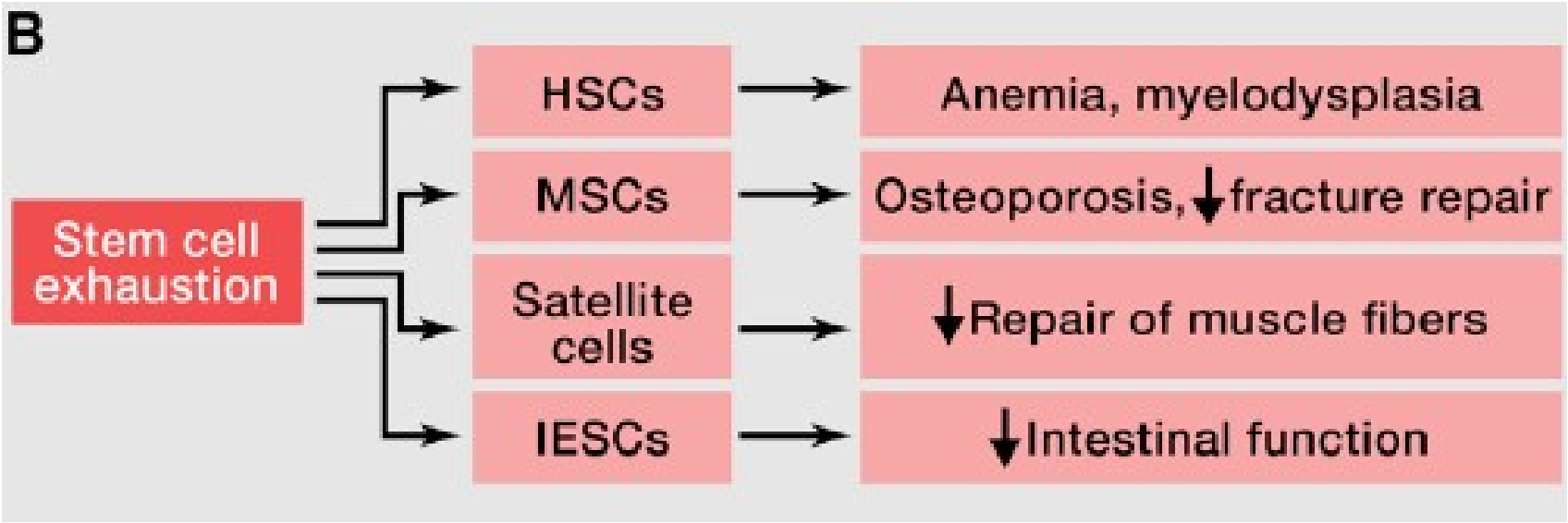
Le mille attività del SASP, che dipendono dal contesto fisiologico: stimolazione dell'angiogenesi, stimolazione e inibizione della crescita cellulare, chemioresistenza dei tumori, transizione mesenchimale-epiteliale, infiammazione cronica, influenza sulla trasformazione di cellule staminali, ottimizzazione della riparazione dei tessuti.

Figura 22



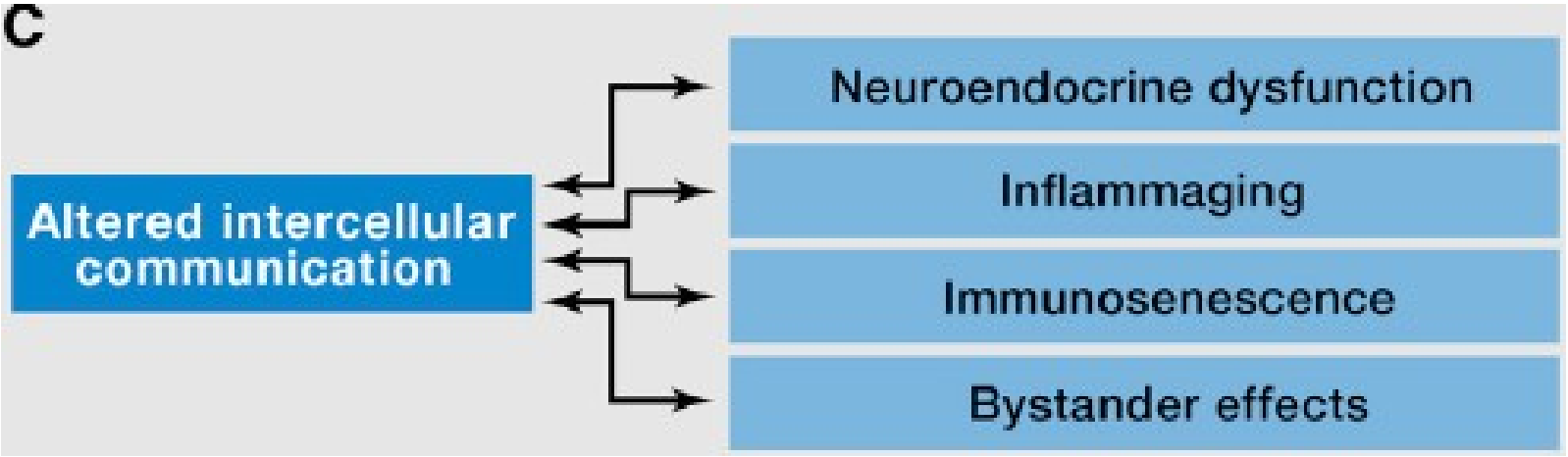
Interrompere l'interconnessione tra i meccanismi fondamentali dell'invecchiamento e i processi che portano alle patologie croniche potrebbe ritardare l'insorgenza delle stesse condizioni di cronicità età-associate e la disabilità e aumentare quindi la porzione di vita in salute.
L'aumentare delle cellule senescenti contribuisce all'eziologia precoce di queste condizioni e accelera la progressione delle stesse.
Le cellule senescenti possono indurre senescenza delle cellule sane vicinali, contribuendo ad una spirale di disfunzione ed infiammazione crescente.
L'infiammazione cronica associata alla SASP, insieme a quella preclinica ed alle patologie croniche, può predisporre alla fragilità, sarcopenia e alla mortalità.

Figura 23

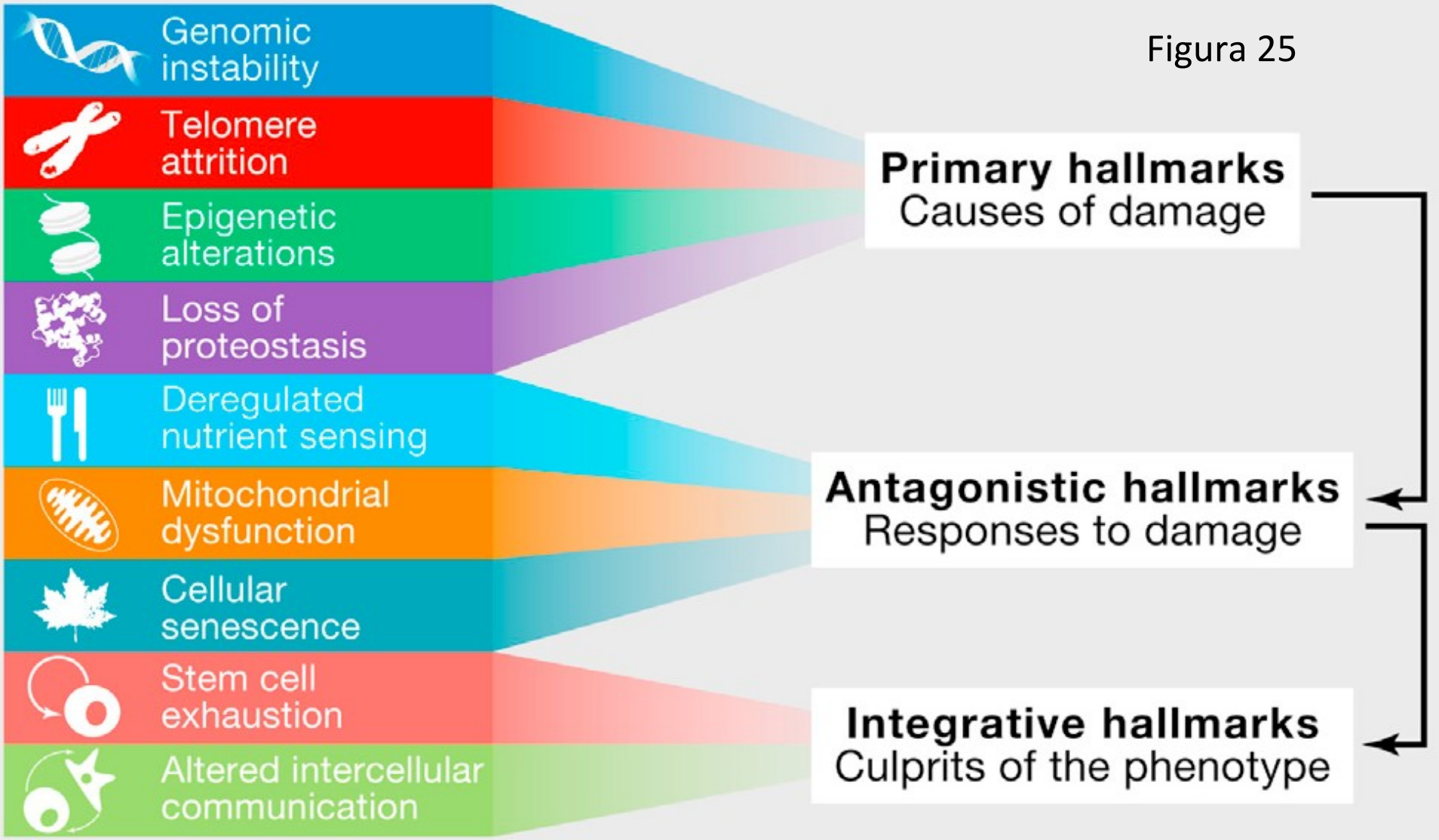


Esaurimento staminali: esemplificazione schematica degli effetti del depauperamento dei vari compartimenti di staminali adulte.

Figura 24



Comunicazione intercellulare alterata: esempi di comunicazione intercellulare alterata associati all'aging.



Interconnessioni funzionali tra i “marchi” dell’invecchiamento raggruppati in 3 categorie.
(In alto) Quelli considerati essere le cause primarie di danno cellulare.
(in mezzo) Quelli che sono parte delle risposte compensatorie o antagonisti al danno. Queste risposte inizialmente mitigano il danno , ma se croniche o in eccesso diventano deleterie loro stesse.
(In basso) Marcatori integrativi che sono il risultato finale dei primi due gruppi e sono da ultimo responsabili del declino funzionale associato all’invecchiamento.

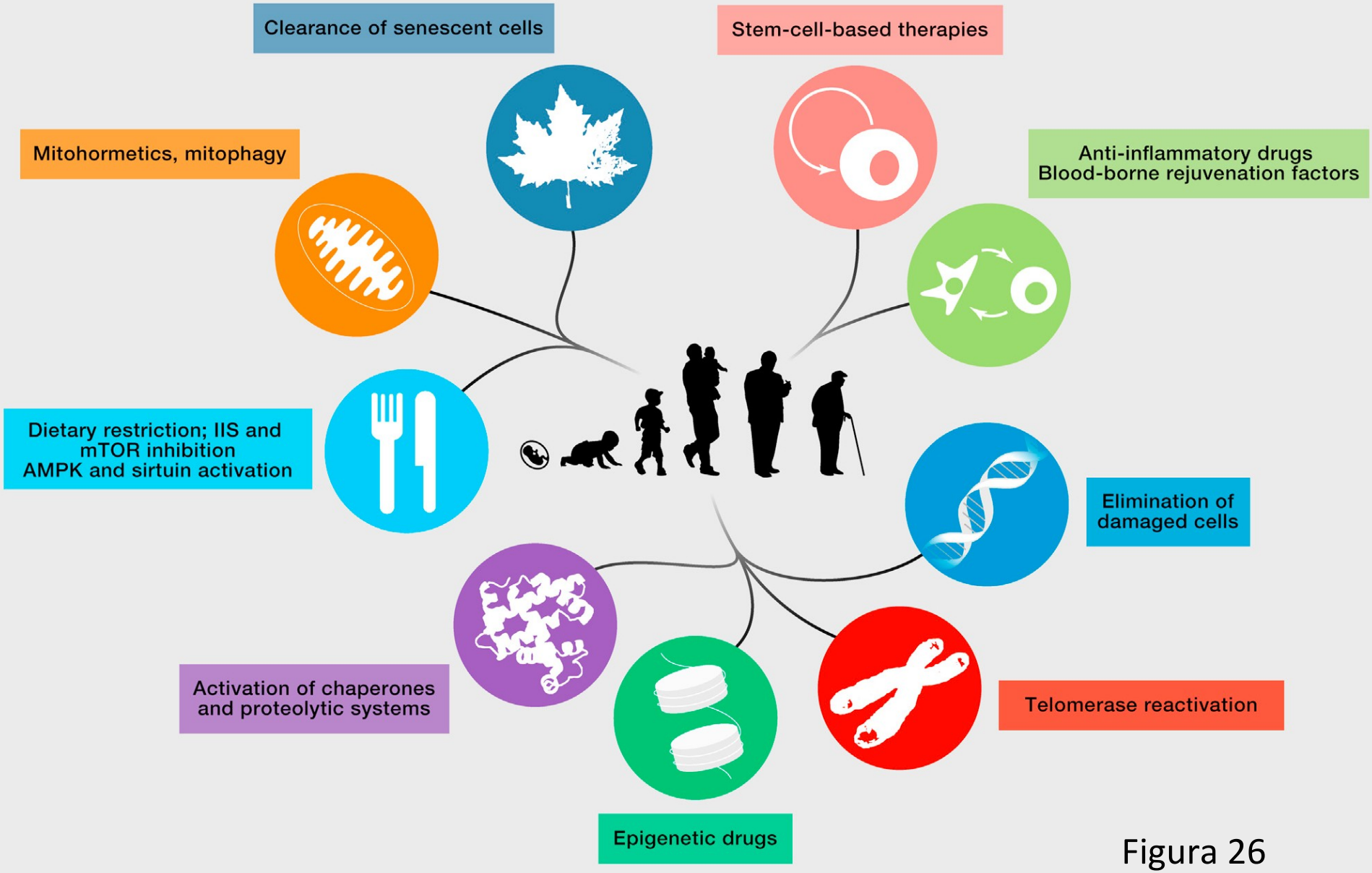


Figura 26

Interventi che potrebbero estendere la durata di vita in salute.
I nove “marchi” dell’invecchiamento sono mostrati insieme con quelle strategie terapeutiche per le quali vi è prova di principio nei mammiferi.

ELISIR DI LUNGA VITA? Capire quali sono e come agiscono i geni coinvolti nel processo di invecchiamento potrebbe cambiare la nostra vita. Per esempio una persona potrebbe conservare lo stato di giovinezza in cui si trova a 50 anni anche quando ne avrà 70 magari quando arriverà a essere ultracentenaria.

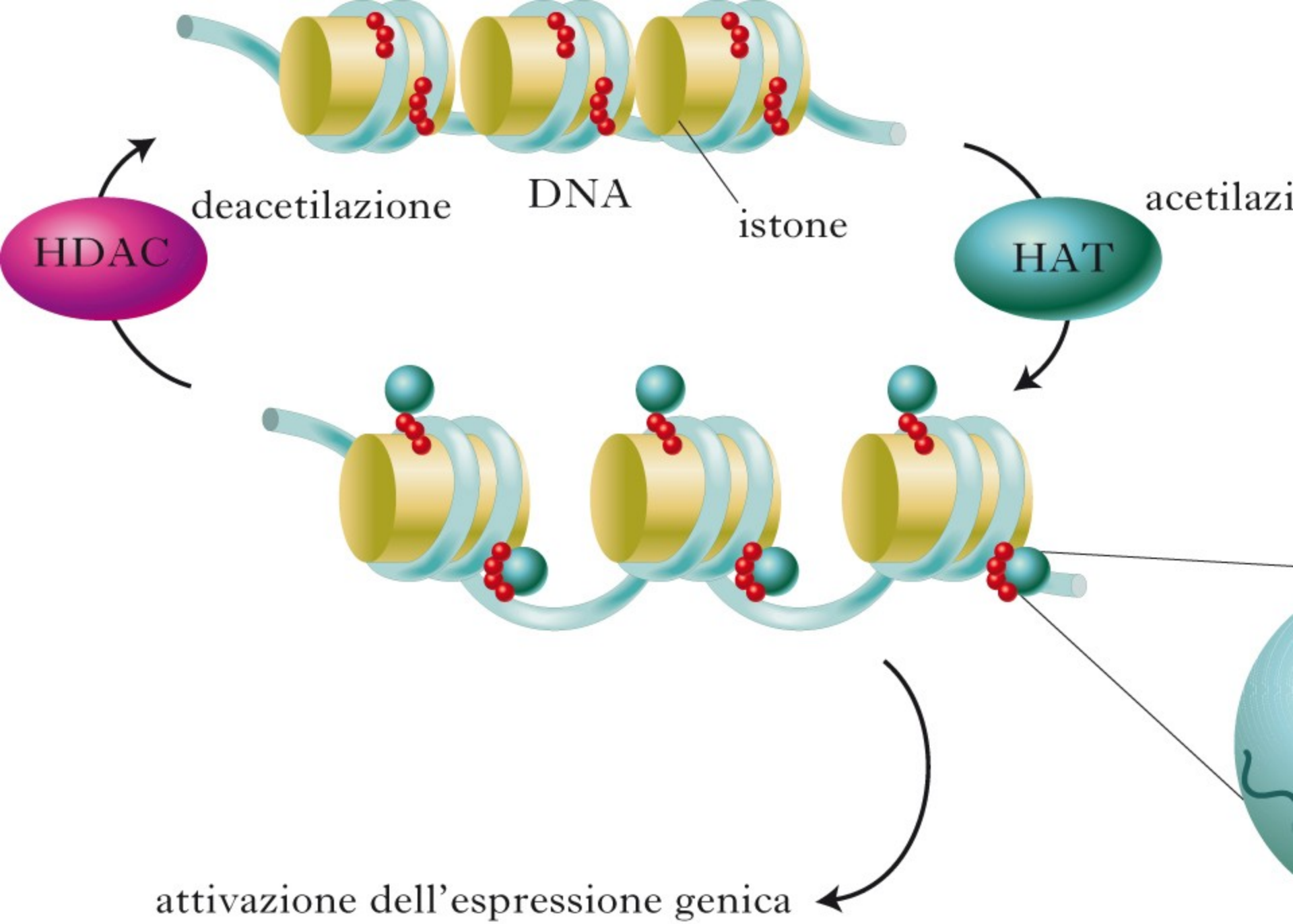

deacetilazione
DNA
istone
acetilazi
HDAC
HAT
attivazione dell'espressione genica

Figura 28

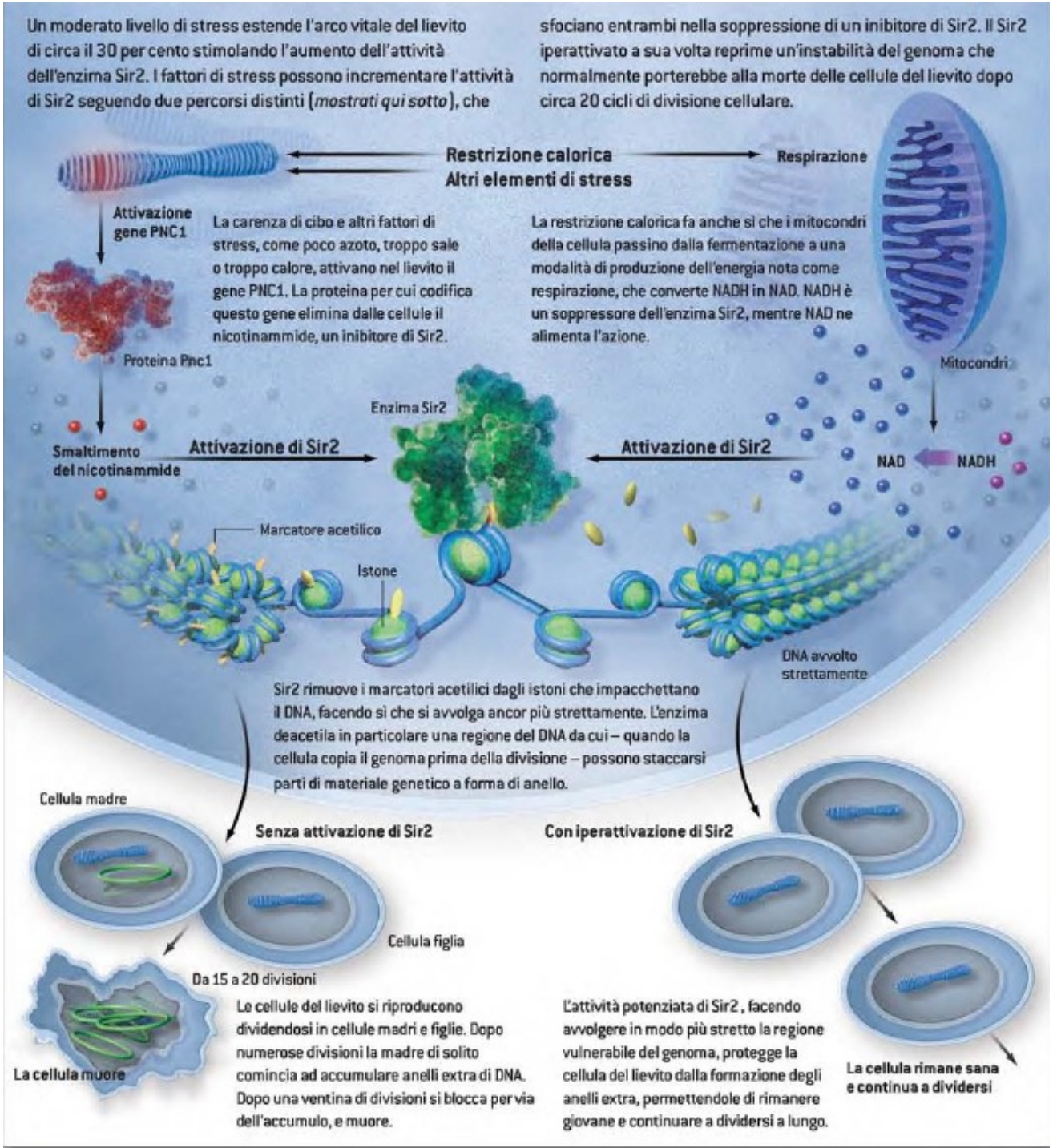
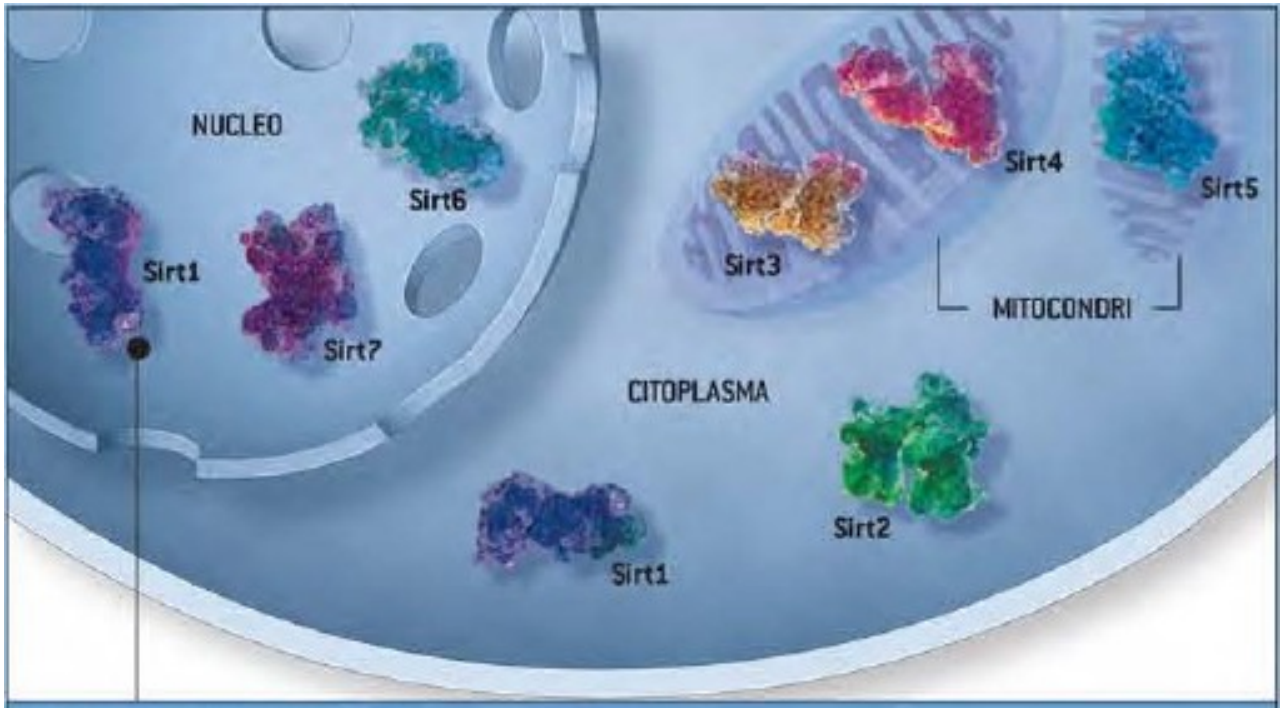

Un moderato livello di stress estende l'arco vitale del lievito di circa il 30 per cento stimolando l'aumento dell'attività dell'enzima Sir2. I fattori di stress possono incrementare l'attività di Sir2 seguendo due percorsi distinti (*mostrati qui sotto*), che sfociano entrambi nella soppressione di un inibitore di Sir2. Il Sir2 iperattivato a sua volta reprime un'instabilità del genoma che normalmente porterebbe alla morte delle cellule del lievito dopo circa 20 cicli di divisione cellulare.
Restrizione calorica
Altri elementi di stress
Respirazione
Attivazione gene PNC1
La carenza di cibo e altri fattori di stress, come poco azoto, troppo sale o troppo calore, attivano nel lievito il gene PNC1. La proteina per cui codifica questo gene elimina dalle cellule il nicotinammide, un inibitore di Sir2.
La restrizione calorica fa anche sì che i mitocondri della cellula passino dalla fermentazione a una modalità di produzione dell'energia nota come respirazione, che converte NADH in NAD. NADH è un soppressore dell'enzima Sir2, mentre NAD ne alimenta l'azione.
Proteina Pnc1
Mitocondri
Enzima Sir2
Smaltimento del nicotinammide
Attivazione di Sir2
Attivazione di Sir2
NAD
NADH
Marcatore acetilico
Istone
DNA avvolto strettamente
Sir2 rimuove i marcatori acetilici dagli istoni che impacchettano il DNA, facendo sì che si avvolga ancor più strettamente. L'enzima deacetila in particolare una regione del DNA da cui – quando la cellula copia il genoma prima della divisione – possono staccarsi parti di materiale genetico a forma di anello.
Cellula madre
Senza attivazione di Sir2
Con iperattivazione di Sir2
Cellula figlia
Da 15 a 20 divisioni
La cellula muore
Le cellule del lievito si riproducono dividendosi in cellule madri e figlie. Dopo numerose divisioni la madre di solito comincia ad accumulare anelli extra di DNA. Dopo una ventina di divisioni si blocca per via dell'accumulo, e muore.
L'attività potenziata di Sir2, facendo avvolgere in modo più stretto la regione vulnerabile del genoma, protegge la cellula del lievito dalla formazione degli anelli extra, permettendole di rimanere giovane e continuare a dividersi a lungo.
La cellula rimane sana e continua a dividersi

Figura 29



ALCUNE PROTEINE BERSAGLIO DI SIRT1

Fox01, Fox03 e Fox04: fattori di trascrizione di geni coinvolti nelle difese cellulari e nel metabolismo del glucosio.

Istoni H3, H4, e H1: controllano l'impacchettamento del DNA nei cromosomi.

Ku70: fattore di trascrizione che promuove la riparazione del DNA e la sopravvivenza cellulare.

MyoD: fattore di trascrizione che stimola la riparazione dei muscoli e dei tessuti.

NCoR: regolatore che influenza vari geni, fra cui quelli coinvolti nel metabolismo lipidico, nel processo infiammatorio e nel funzionamento di altri regolatori, per esempio PGC-1α.

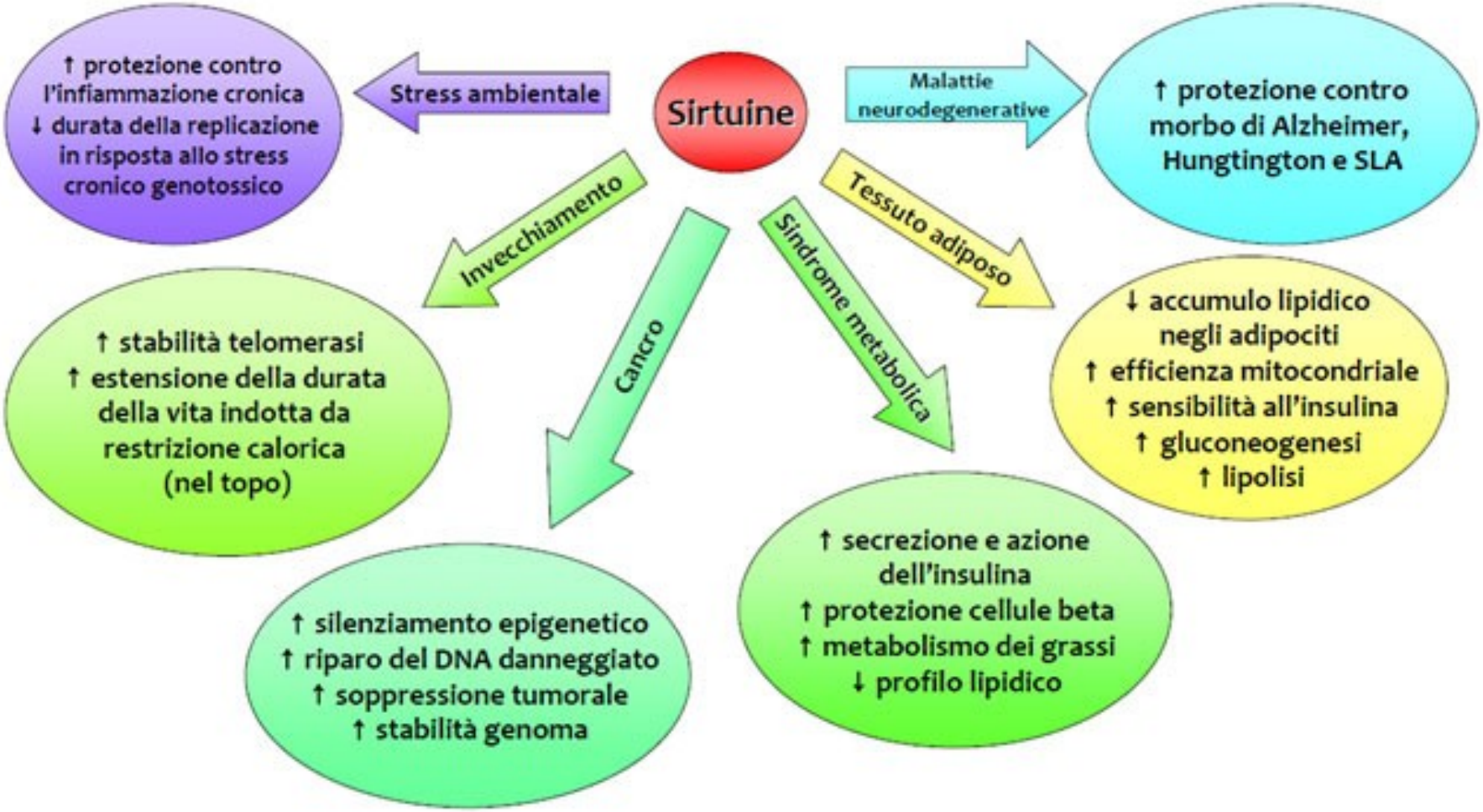
NF-κB: fattore di trascrizione che controlla il processo infiammatorio, la sopravvivenza cellulare e la crescita cellulare.

P300: regolatore preposto al trasferimento dei gruppi acetilici sugli istoni.

P53: fattore di trascrizione che innesca la morte programmata nelle cellule danneggiate.

PGC-1α: regolatore che controlla la respirazione cellulare e che sembra svolgere un ruolo nello sviluppo muscolare.

Figura 30



Alcune azioni svolte dalle sirtuine

Figura 31

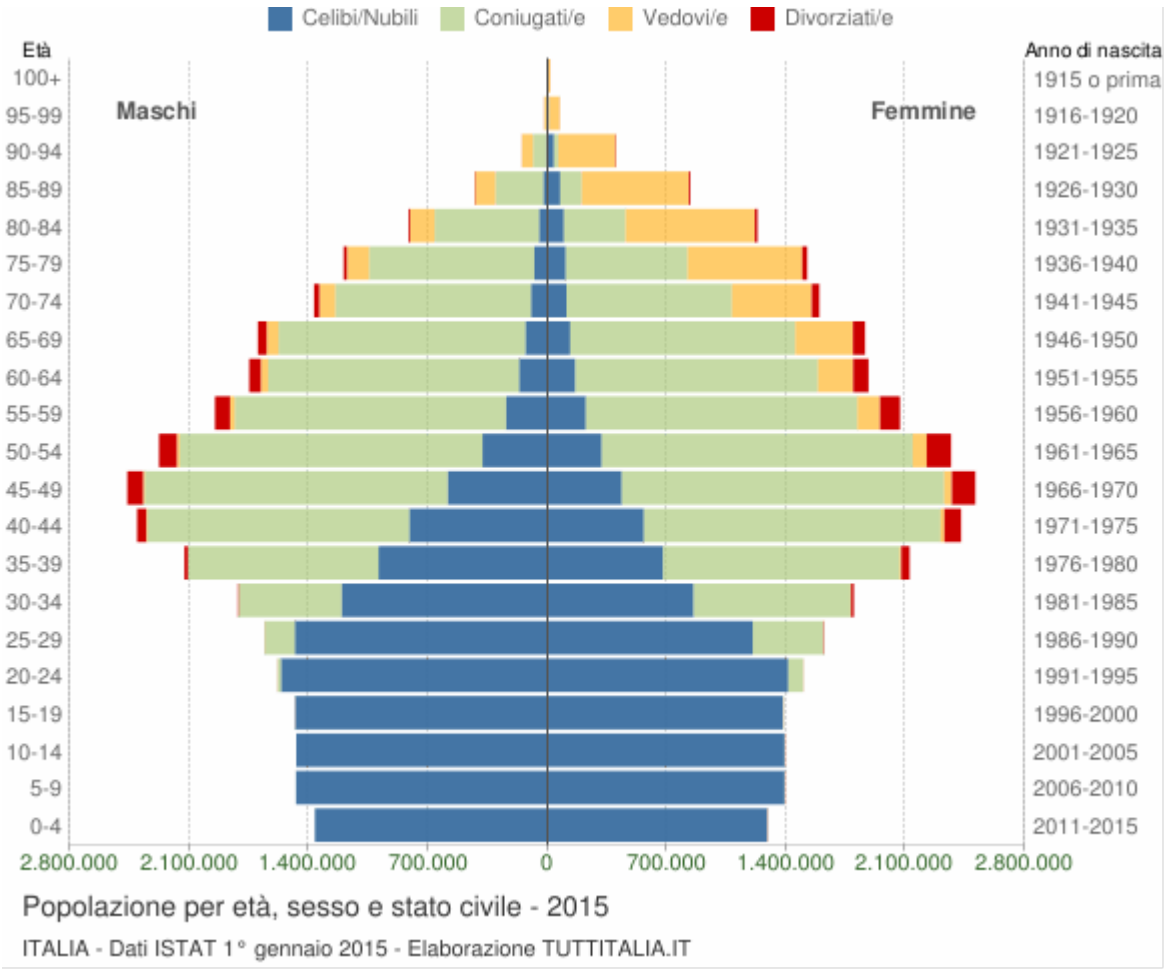
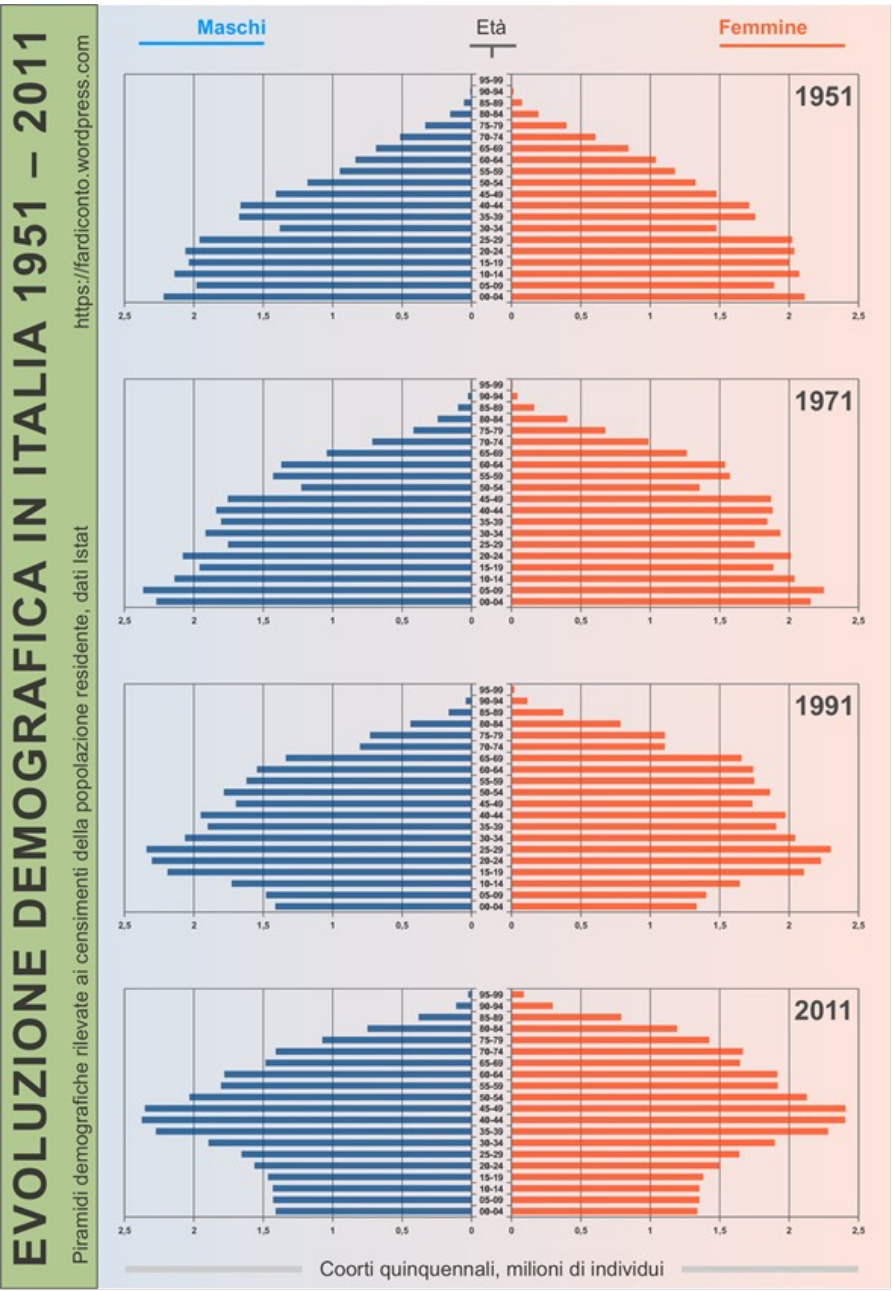
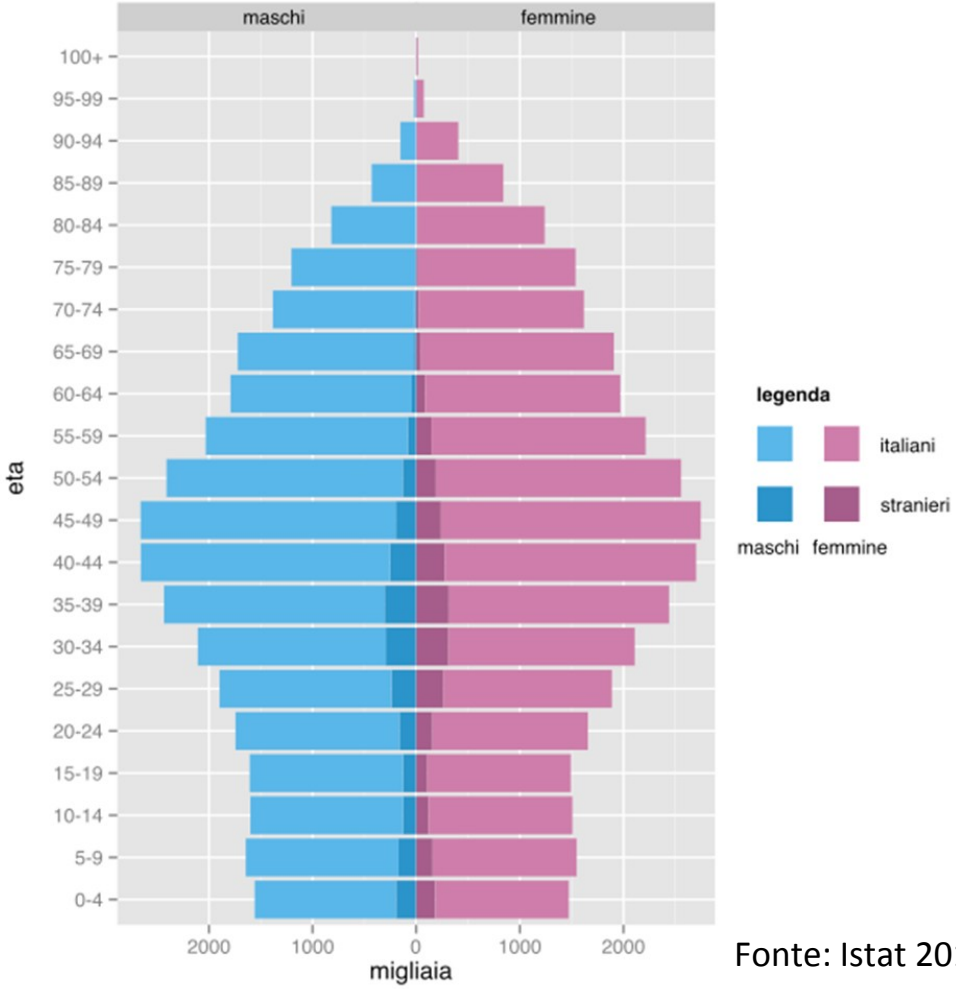

Celibi/Nubili
Coniugati/e
Vedovi/e
Divorziati/e
Età
Anno di nascita
Maschi
Femmine
100+
95-99
90-94
85-89
80-84
75-79
70-74
65-69
60-64
55-59
50-54
45-49
40-44
35-39
30-34
25-29
20-24
15-19
10-14
5-9
0-4
1915 o prima
1916-1920
1921-1925
1926-1930
1931-1935
1936-1940
1941-1945
1946-1950
1951-1955
1956-1960
1961-1965
1966-1970
1971-1975
1976-1980
1981-1985
1986-1990
1991-1995
1996-2000
2001-2005
2006-2010
2011-2015
2.800.000
2.100.000
1.400.000
700.000
0
700.000
1.400.000
2.100.000
2.800.000
Popolazione per età, sesso e stato civile - 2015
ITALIA - Dati ISTAT 1° gennaio 2015 - Elaborazione TUTTITALIA.IT

Figura 32

Piramidi delle età a confronto



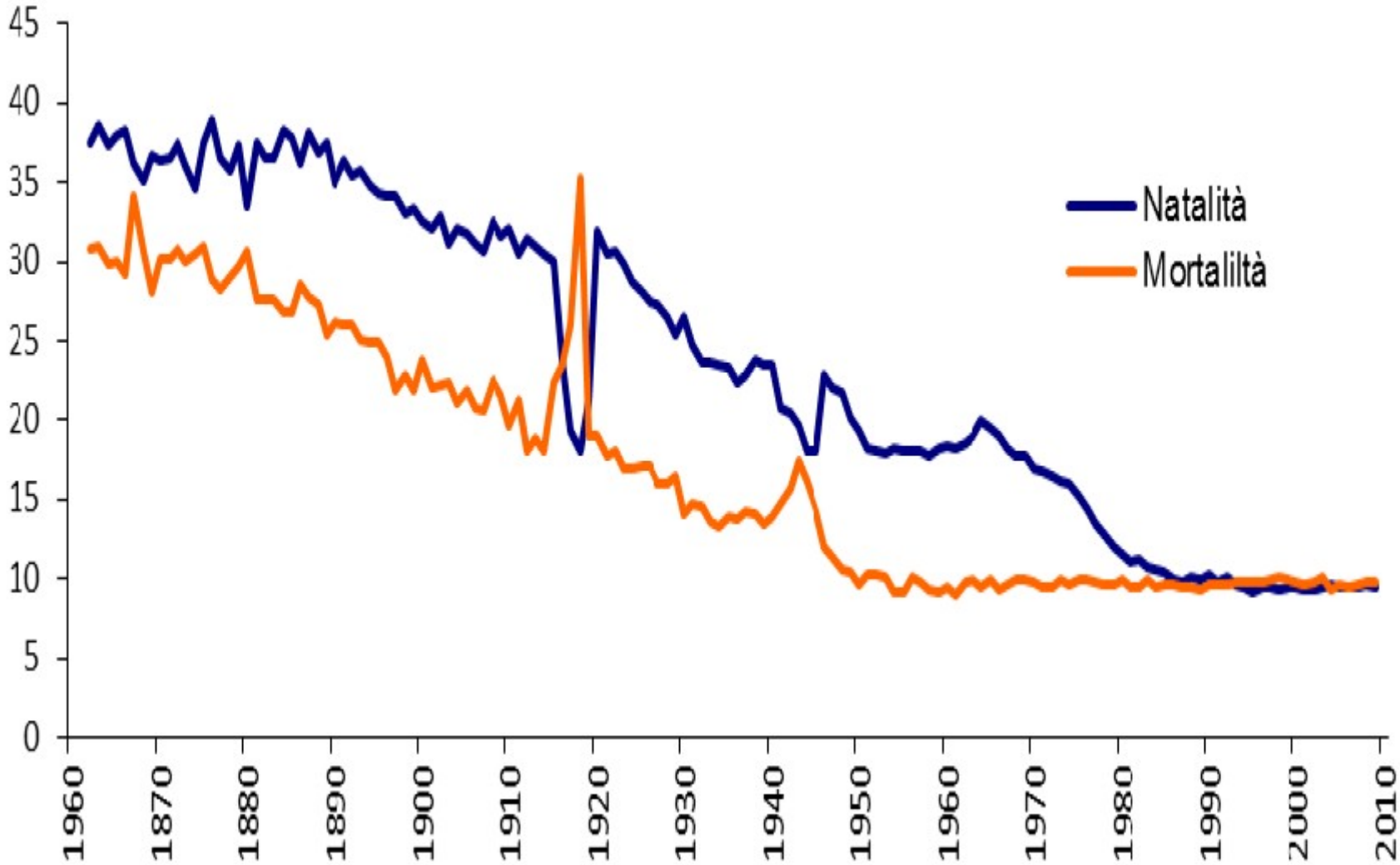
Età media 43,9 anni
Età mediana 44,4 anni



Fonte: Istat 2015

Figura 33

«TRANSIZIONE DEMOGRAFICA»



Fonte: Istat - Demo

Figura 34

Si nasce di meno

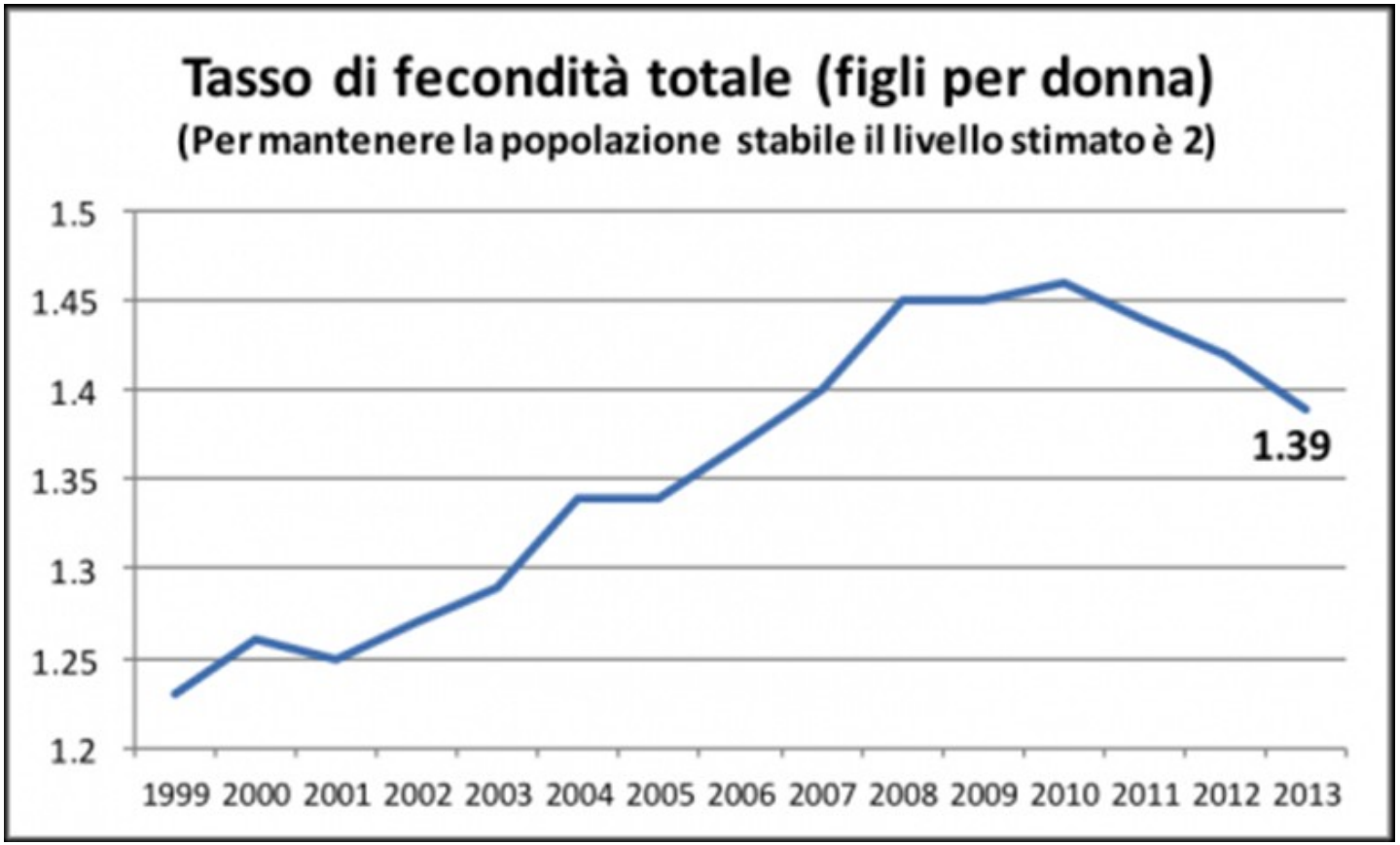


Figura 35

Speranza di vita

alla nascita, a 65 anni e a 80 anni per sesso. Italia. Anni 1930, 1960, 2013 e 2050

anni	alla nascita		a 65 anni		a 80 anni	
	M	F	M	F	M	F
1930	52,5	55,8	12,7	12,8	5,7	5,2
1960	66,7	71,9	13,1	15,2	5,8	6,6
2013[a]	79,8	84,6	18,5	22,0	8,1	10,0
2050[b]	85,3	90,2	22,5	26,5	10,7	13,2

Fonte: Istat – Demo Previsioni 2011

Indicatori della struttura per età in Italia dal 1901 al 2030 (valori in percentuale)

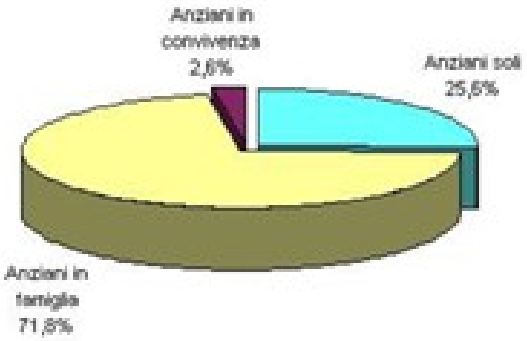
Anni	$(P_{65}+/P_T)$	$(P_{80}+/P_T)$	Indice di vecchiaia $(P_{65}+/P_{0-14})$	Indice di dipendenza della popolazione anziana $(P_{65}+/P_{15-64})$	Indice di ricambio della popolazione attiva (P_{15-19}/P_{60-64})
1901	6,2	0,7	18,3	10,4	262,7
1921	6,8	0,7	21,6	11,0	267,6
1951	8,2	1,1	30,8	12,5	219,8
1961	9,6	1,4	38,2	14,6	165,3
1991	15,1	3,4	93,2	22,0	133,7
2001	18,5	4,2	129,2	27,4	87,9
2009	20,1	5,6	143,4	30,6	83,5
2030*	26,5	8,8	205,3	43,6	60,8

* Proiezione (ipotesi centrale).
Fonte: Human Mortality Database e Istat (HMD, 2010; ISTAT, 2008 e 2010 b).

Figura 36

CARATTERISTICHE SOCIALI

Figura 37



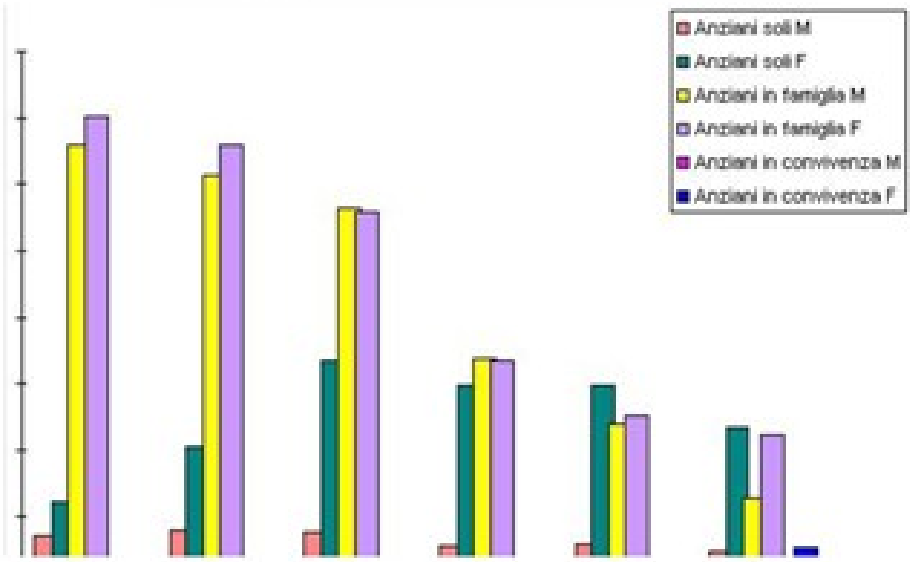
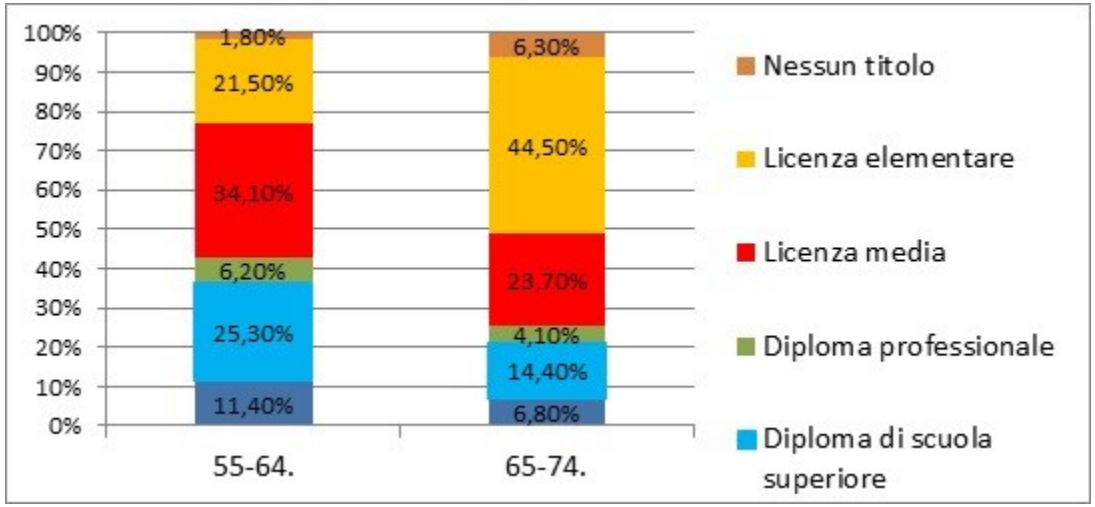


Figura 38

Livelli di scolarità per classe di età



dati Istat Multiscopo del 2012-13, relativi a 119.073 soggetti, di cui 15.816 di 55-64 anni e 13.802 di 65-74.

MALATTIE PIU' FREQUENTI NELL' ANZIANO

Malattia	65-74 anni	> 75 anni
Artrosi	65 %	78 %
Sordità	55 %	70 %
Disturbi visivi	55 %	68 %
Osteoporosi	64 %	68 %
Disidratazione	60 %	68 %
BPCO	55 %	65 %
Malattie cardio - circolatorie	50 %	60 %
Insufficienza renale cronica	50 %	60 %
Anemia	48 %	55 %

CONDIZIONE GENERALE DEGLI ANZIANI

top 5 condizioni croniche

1. artrosi/artrite
2. ipertensione
3. disturbi dell'udito
4. la patologia cardiaca
5. disturbi osteo-articolari

Figura 39

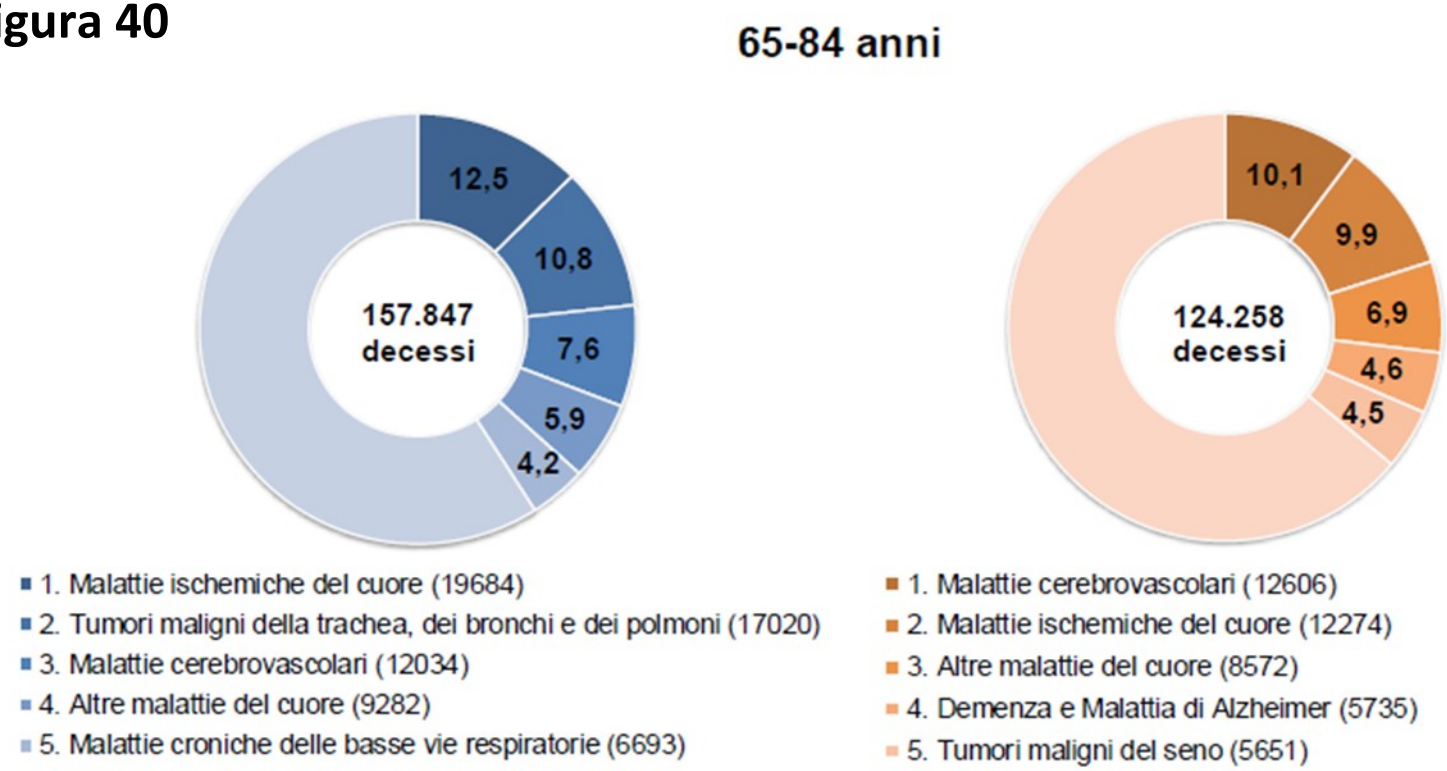
MALATTIE CRONICHE PIU' COMUNEMENTE RIPORTATE PER 1000 PERSONE ≥65 ANNI

Patologia	≥ 65 aa.	65- 74 aa.	≥75 aa.
Artrite	501,5	476,9	536,6
Ipertensione	364,0	347,2	388,0
Cardiopatia	324,9	281,2	387,3
Alterazioni dell'udito	286,4	234,6	360,4
Cataratta	166,2	113,0	242,4
Deformità o menomazione ortopedica	165,6	154,1	182,1
Sinusite cronica	151,2	150,1	152,5
Diabete	101,2	101,6	100,8
Tinnito	90,1	90,1	90,0
Riduzione dl visus	82,2	61,5	111,8

Da Adams PF et al. 1994

LE CAUSE DI MORTE PIÙ FREQUENTI PER GENERE E CLASSE DI ETA' IN ITALIA NEL 2012.

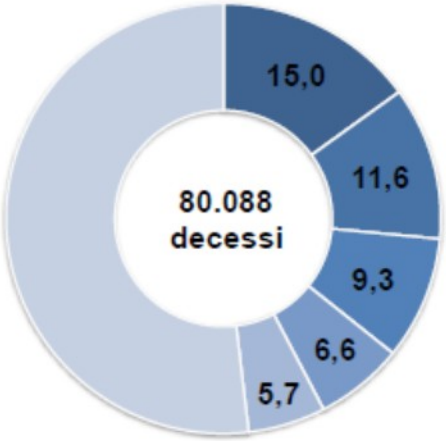
Figura 40



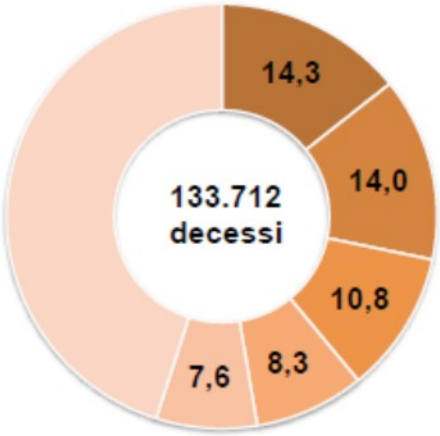
Fonte: Istat

Figura 41

85-94 anni



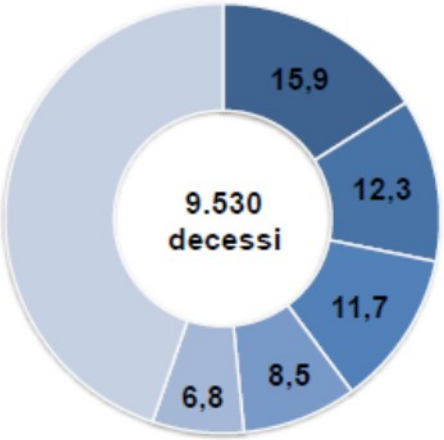
- 1. Malattie ischemiche del cuore (11986)
- 2. Malattie cerebrovascolari (9257)
- 3. Altre malattie del cuore (7430)
- 4. Malattie croniche delle basse vie respiratorie (5286)
- 5. Malattie ipertensive (4605)



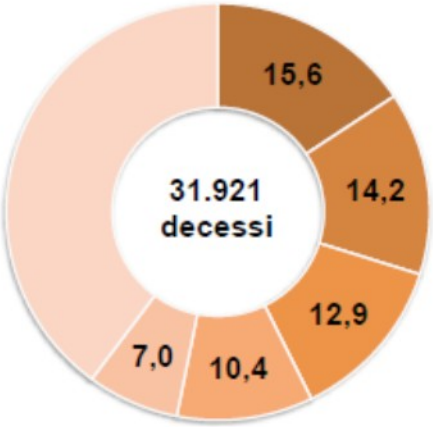
- 1. Malattie cerebrovascolari (19072)
- 2. Malattie ischemiche del cuore (18744)
- 3. Altre malattie del cuore (14427)
- 4. Malattie ipertensive (11083)
- 5. Demenza e Malattia di Alzheimer (10135)

Figura 42

95 anni ed oltre



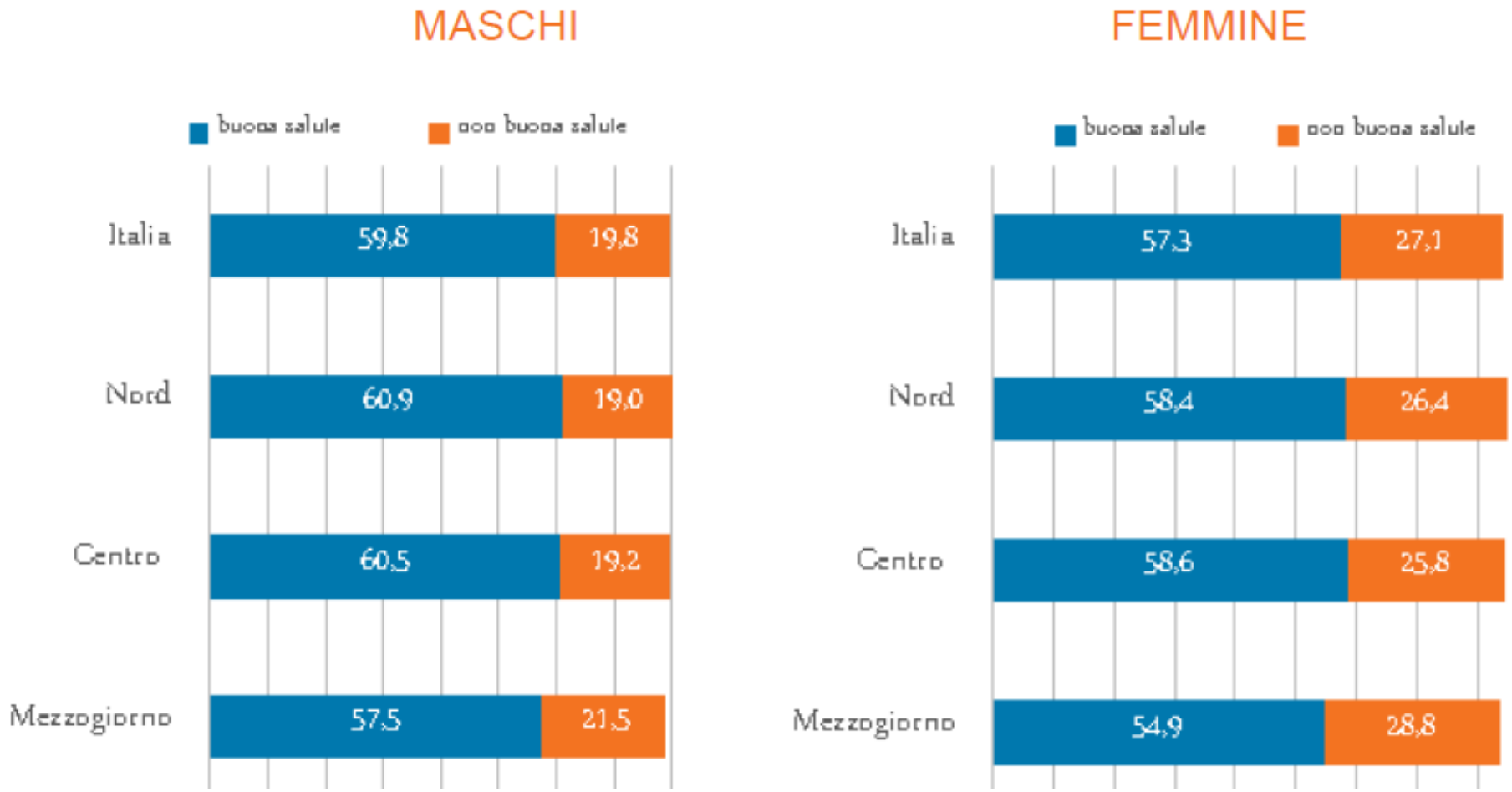
- 1. Malattie ischemiche del cuore (1517)
- 2. Altre malattie del cuore (1174)
- 3. Malattie cerebrovascolari (1113)
- 4. Malattie ipertensive (813)
- 5. Malattie croniche delle basse vie respiratorie (646)



- 1. Malattie ischemiche del cuore (4994)
- 2. Malattie cerebrovascolari (4537)
- 3. Altre malattie del cuore (4111)
- 4. Malattie ipertensive (3317)
- 5. Demenza e Malattia di Alzheimer (2250)

Speranza di vita alla nascita: anni vissuti in buona salute e non. 2012

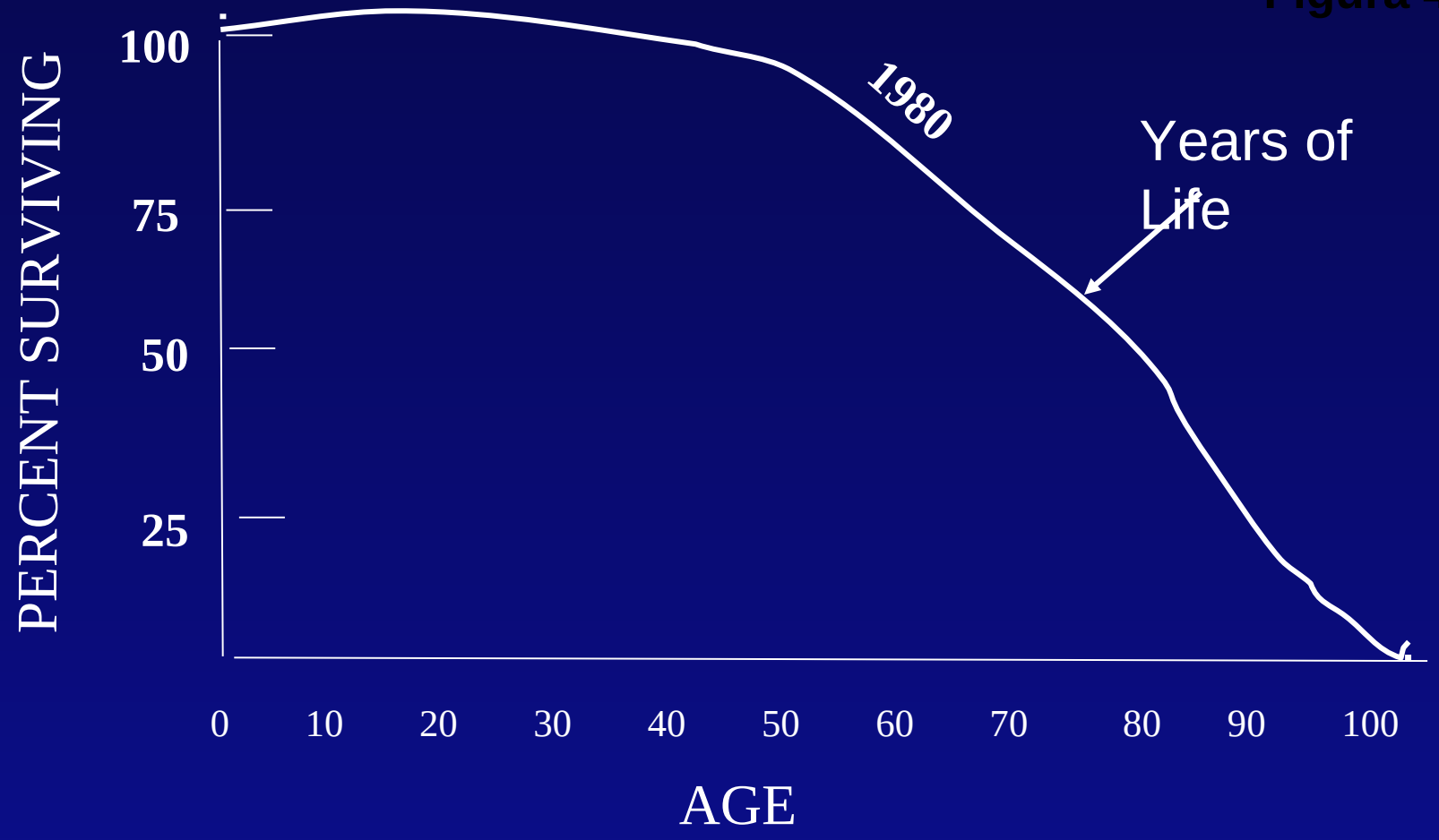
Figura 43



Fonte: Istat, Tavole di mortalità della popolazione italiana e Indagine Aspetti della vita quotidiana

Compression vs. Expansion of Morbidity

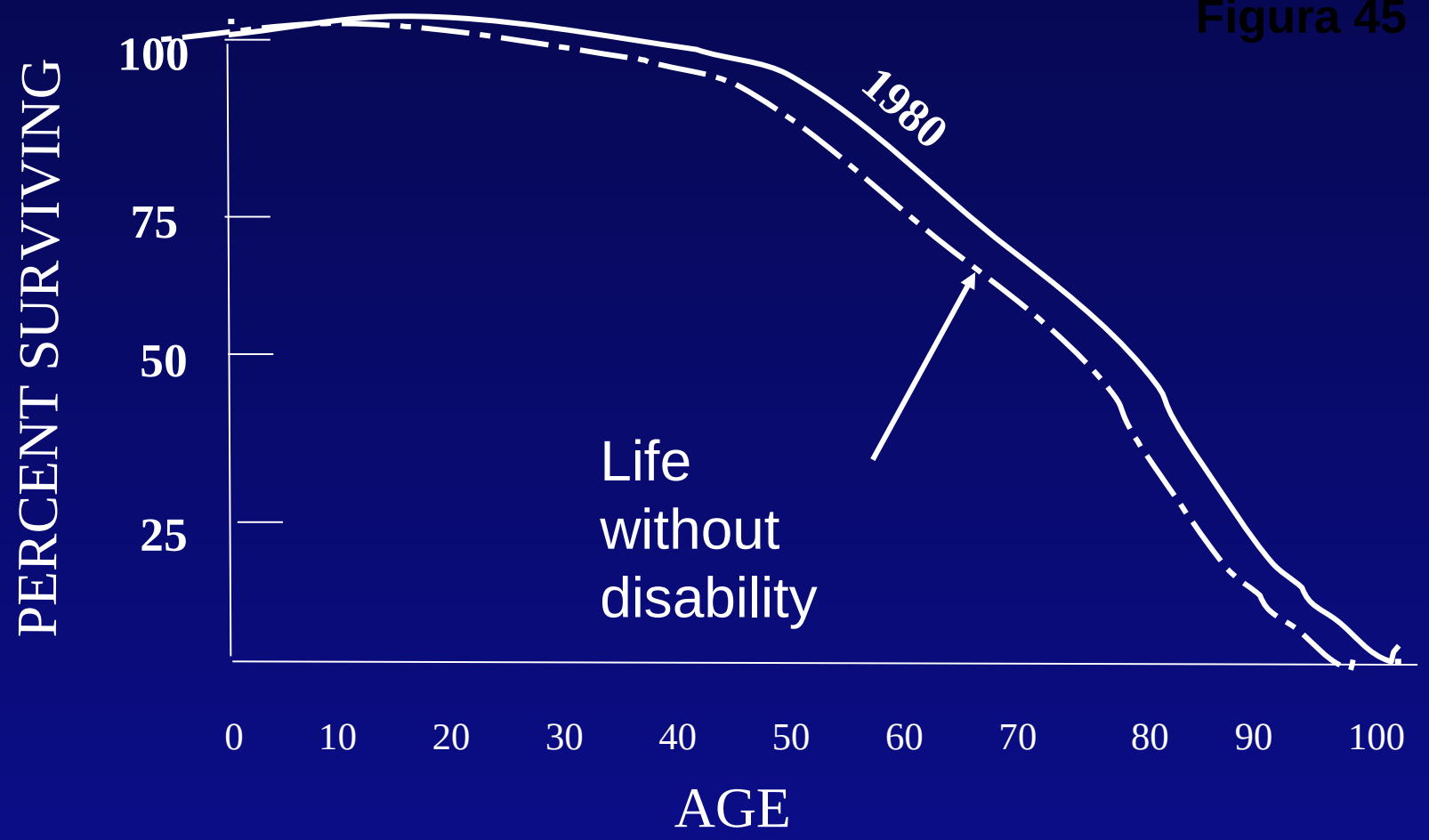
Figura 44



PD-INEL Stanford Faculty Development Program. Geriatrics in Primary Care. 2002.

Compression vs. Expansion of Morbidity

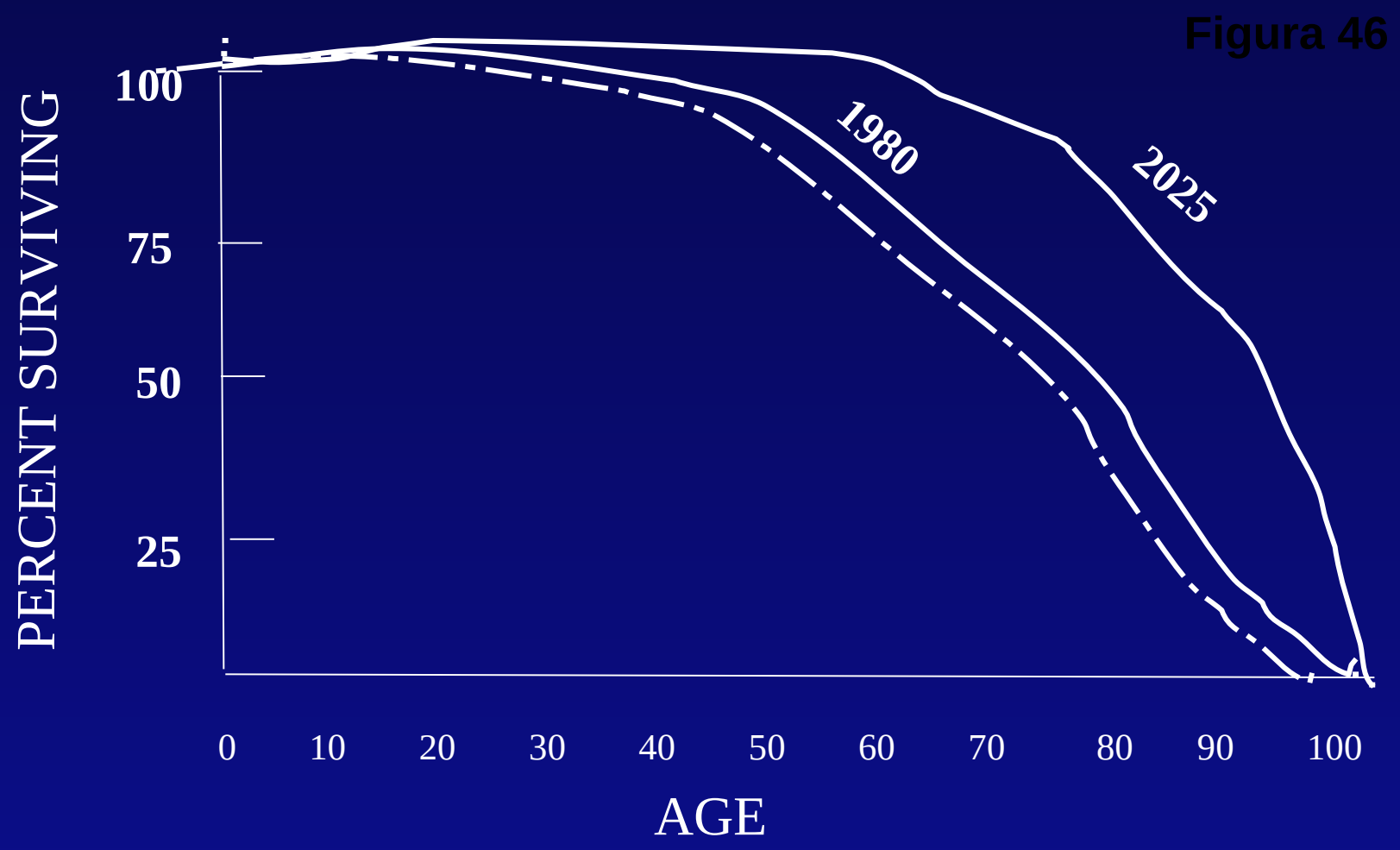
Figura 45



PD-INEL

Stanford Faculty Development Program. Geriatrics in Primary Care. 2002.

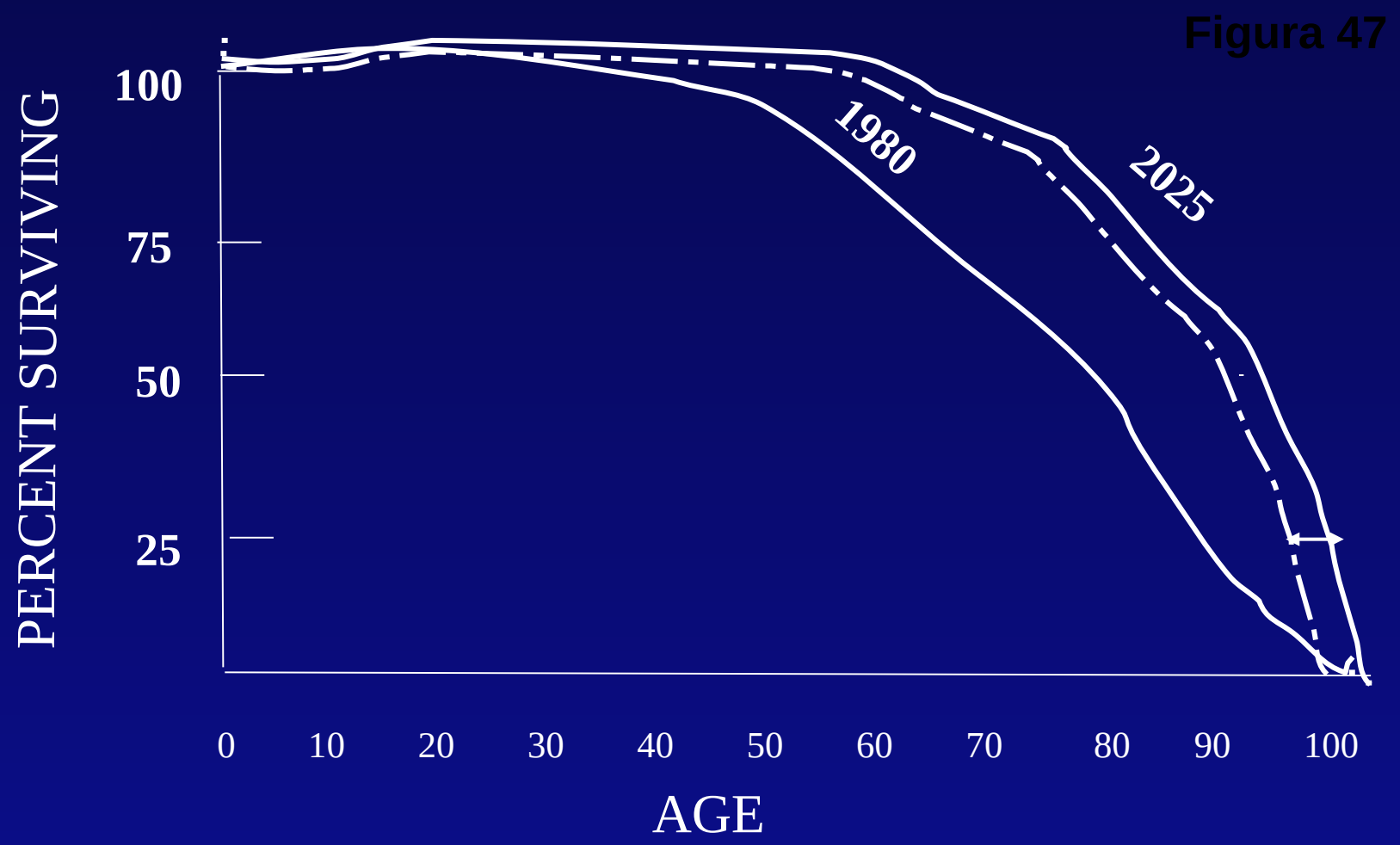
Compression vs. Expansion of Morbidity



PD-INEL

Stanford Faculty Development Program. Geriatrics in Primary Care. 2002.

Compression vs. Expansion of Morbidity



PD-INEL

Stanford Faculty Development Program. Geriatrics in Primary Care. 2002.

CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA DELL'ANZIANO

- ☺ **Polipatologia**
- ☺ **presentazione atipica della malattia**
- ☺ **peggioramento rapido in assenza di trattamento**
- ☺ **alta incidenza di complicanze da malattia e da trattamento**
- ☺ **necessità della riabilitazione**

Figura 48

FRAGILITÀ

Stato biologico età-dipendente caratterizzato da ridotta resistenza agli stress, secondario al declino cumulativo di più sistemi fisiologici (Fried 2001) e correlato a pluripatologia, disabilità, rischio di istituzionalizzazione e mortalità (Fried 2004).

Due paradigmi la definiscono

- il paradigma **biomedico**, secondo il quale la fragilità è una <u>sindrome fisiologica</u> caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli stressor, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse (Fried 2004).

- il paradigma **bio-psico-sociale**, secondo il quale la fragilità è uno <u>stato dinamico</u> che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute (Gobbens 2010).

Elementi che individuano l'anziano fragile

da U. SENIN, 2001 mod

The International Academy of Nutrition and Aging Screen for Frailty

Screening per valutare la presenza di fragilità
Astenia, facile affaticabilità (**F**atigue)
Resistenza (incapacità a salire una rampa di scale) (**R**esistance)
Capacità aerobica (Incapacità a percorrere un isolato) (**A**erobic)
Comorbilità (più di 5 malattie) (**I**llness)
Perdita di peso (più del 5% in un anno) (**L**oss of weight)

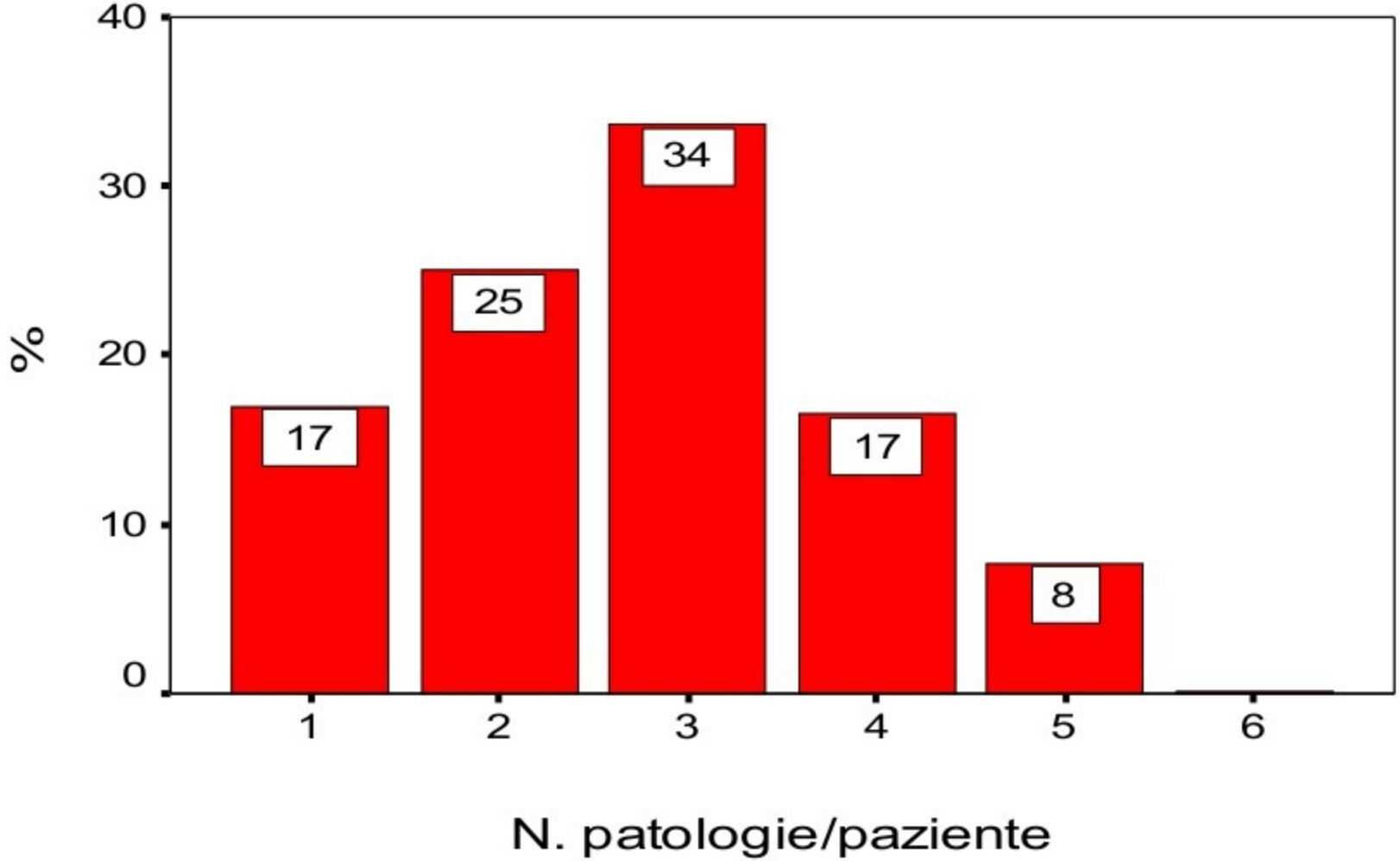
FRAGILITA' E POLIPATOLOGIA

Con l'avanzare dell'età aumentano l'incidenza e la prevalenza di patologie croniche. Queste malattie sono frequentemente associate tra loro e creano un quadro clinico complesso da riconoscere e da trattare.

La polipatologia non è una lista di malattie ma l'effetto di malattie associate sullo stato funzionale del soggetto.

Frequenze percentuali del numero di patologie per paziente

Zanocchi et al. "La comorbidità nell'anziano: uno studio in 2373 pz"



LA COMORBILITA' E' UN FATTORE PREDITTIVO PIU' FORTE DELL'ETA'

- 500 pazientI chirurgici di età > 80 anni
  - Effetto dell'età sulla mortalità:
    - età 80 - 90 5%
    - Età > 90 9%
  - Effetto della comorbilità * sulla mortalità :
    - ASA Classe II 1%
    - ASA Classe III 4%
    - ASA Classe IV 25%

***American Society of Anesthesiologists' Classification:**

Classe II: patologie sistemiche lievi, non limitazioni funzionali
Classe III: patologie sistemiche severe, limitazioni funzionali
Classe IV: patologie gravissime, rischio per la vita

Djokovic JL. JAMA, 1979

Definizione di sarcopenia

- 1931: perdita di massa muscolare (soprattutto alle mani e ai piedi)

The Journal of Nutrition, Health & Aging©
Volume 13, Number 8, 2009

CLINICAL EVALUATION, BIOLOGICAL MARKERS AND OTHER EVALUATION TOOLS

SARCOPENIA: CLINICAL EVALUATION, BIOLOGICAL MARKERS AND OTHER EVALUATION TOOLS

M. PAHOR[1], T. MANINI[1], M. CESARI[2]

  - Riduzione della massa muscolare
  - Accumulo di grasso nel muscolo
  - Riduzione della forza muscolare
  - Modificazione dei marcatori biologici

Comparison of Sarcopenia, Cachexia and Anorexia

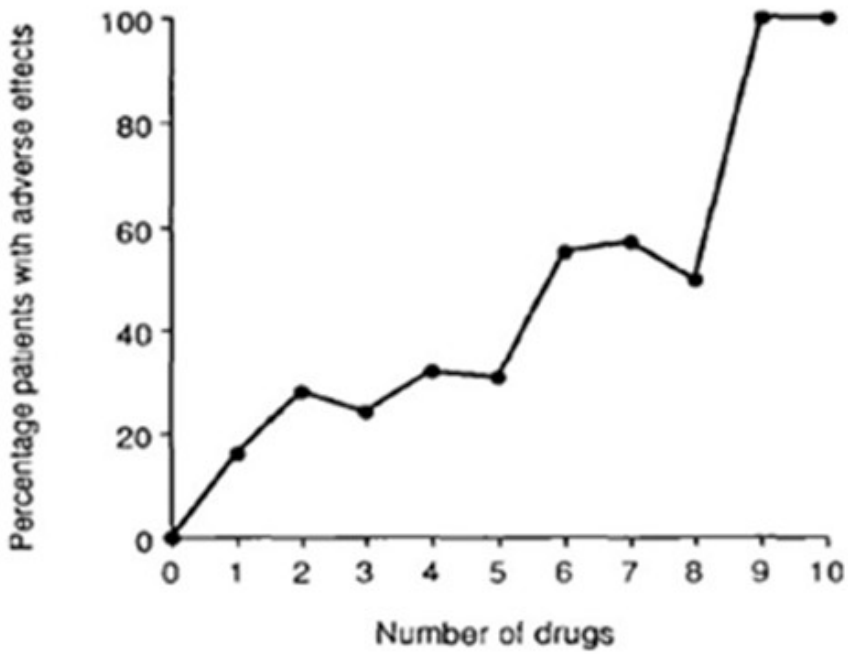
	Sarcopenia	Cachexia	Anorexia
Weight loss	Mild	Severe	Moderate
Fat free mass	Moderate Loss	Severe Loss	Mild Loss
Proteolysis	Increased	Markedly Increased	Normal
Fat Mass	Increased or Normal	Marked Loss	Loss
Anorexia	No	Yes	Yes
Cytokines	Elevated or Normal	Markedly Elevated	Normal

Fragilità e farmaci

- Nell'anziano progressivi cambiamenti età-correlati di farmacocinetica e farmacodinamica che alterano in modo significativo l'effetto del trattamento farmacologico.
- Ad uno stesso dosaggio di farmaci assunti da anziani e giovani non corrisponde una stessa concentrazione di farmaco.
- Ad una stessa concentrazione di farmaco al sito d'azione possono corrispondere differenze significative nella risposta ai diversi farmaci negli anziani rispetto ai giovani.

Trifirò G., Spina E. Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. Current Drug Metabolism, 2011 Sep;12(7):611-20.

Aumento del rischio di ADR all'aumentare del numero di farmaci assunti!



Denham MJ. British Medical Bullettin 1990; 46: 53–62
Cresswell KM et al. British Medical Bulletin 2007; 83: 259-74

Valutazione Multidimensionale (VMD)

- **Raccolta di elementi essenziali finalizzata all'assunzione di decisioni e ad intraprendere gli interventi assistenziali**

- **Carattere non certificativo ma valutativo con il fine della prevenzione e della promozione della qualità della vita**

Obiettivi della VMD

- Migliorare l'accuratezza diagnostica
- Selezionare gli interventi realmente necessari per recuperare e preservare la salute e lo stato funzionale
- Individuare il setting assistenziale più adeguato
- Predire i verosimili esiti
- Ipotizzare la prognosi
- Monitorare i cambiamenti clinico-funzionali nel tempo
- Adeguare le decisioni

Anziano fragile

ridurre il rischio di → disabilità
istituzionalizzazione
morte

recuperare → autosufficienza

migliorare → funzione residua

mantenere → funzione residua

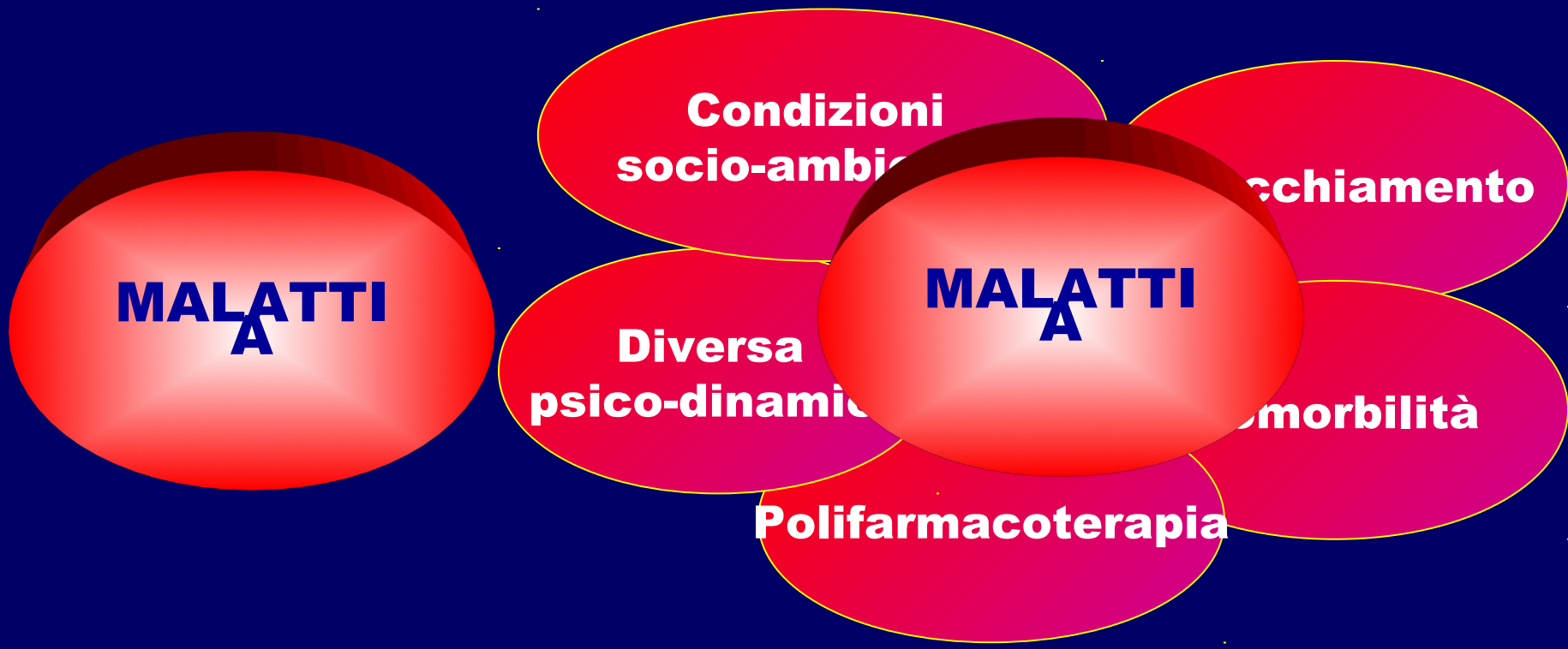
piani speciali di intervento

IL TEAM DELLA VMD

- **Medico geriatra:**
  - compie la visita medica tradizionale e indaga le condizioni mentali

- **Infermiere:**
  - si accerta delle condizioni di igiene del pz, della necessità di medicazioni, della capacità di assumere terapie, ecc.
  - ***analizza lo stato funzionale dell'anziano compilando le schede di valutazione***

- **Assistente sociale**:
  - indaga presenza e qualità della rete di supporto familiare e ambientale, condizioni economiche, sicurezza dell'abitazione.



GIOVANE - ADULTO

ANZIANO

SENIN, 2001

SPECIAL ARTICLES

The End of the Disease Era

Mary E. Tinetti, MD, Terri Fried, MD

The American Journal of Medicine 2004; 116:179-185

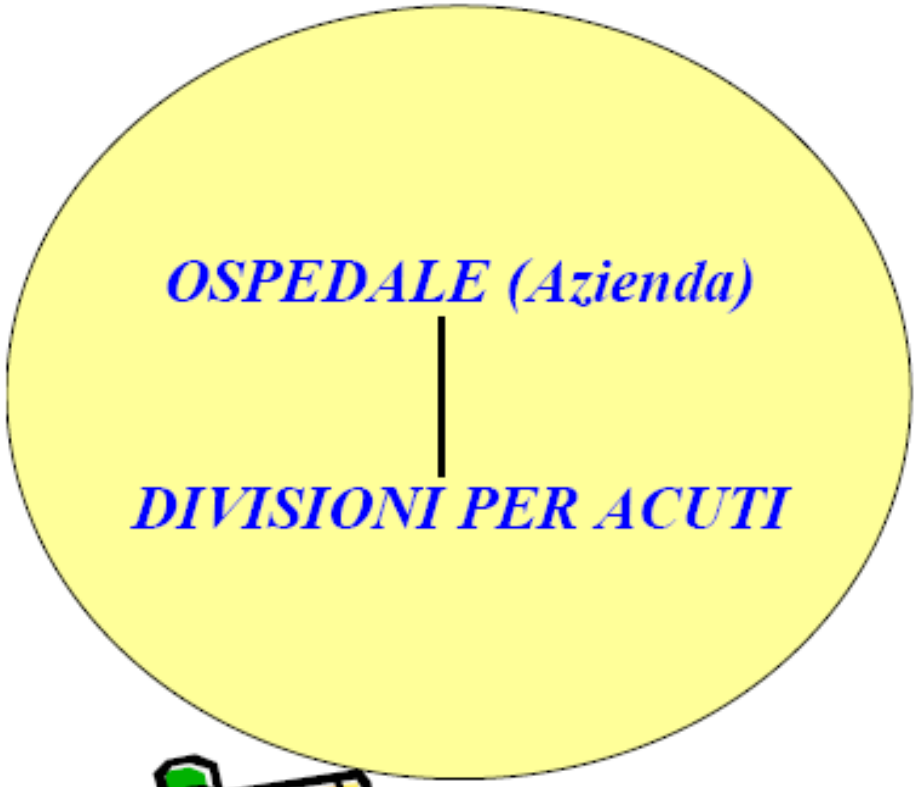
MARY TINETTI: La fine dell'epoca della malattia, 2004

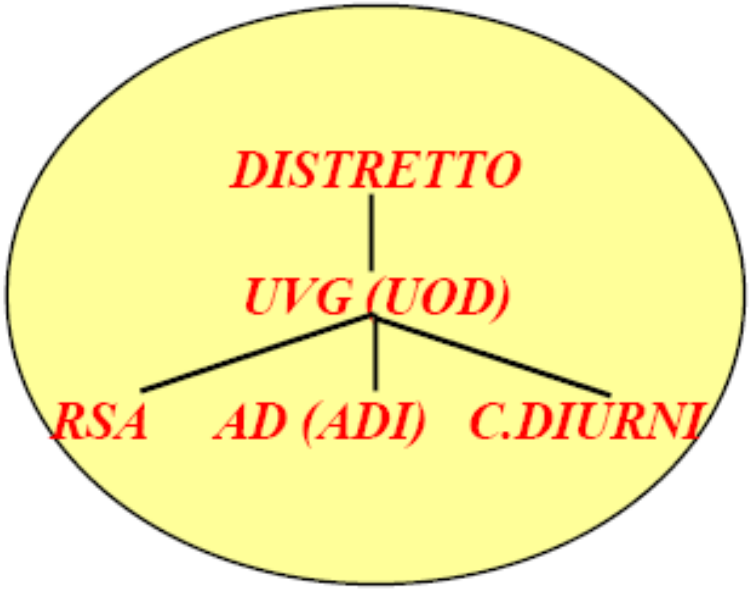
L'approccio tradizionale della medicina occidentale degli ultimi seicento anni, basato sulla diagnosi e sulla cura della singola malattia è oggi del tutto anacronistico se non addirittura dannoso. Esso, infatti, non tiene conto della comorbilità, dell'influenza dei fattori psicologici, culturali ed ambientali dello stato di salute; così come del fatto che i pazienti, soprattutto se anziani, possono avere priorità differenti rispetto agli obiettivi storicamente perseguiti dal medico, privilegiando la qualità della vita alla sua durata.

MEDICINA TRADIZIONALE	MEDICINA GERIATRICA
DIAGNOSI *quantificazione perdite*	**VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE** *quantificazione perdite e capacità residue*
↓	↙ ↓ ↓ ↘
INTERVENTO *cura delle malattie*	**INTERVENTO** *globale sull'uomo e sull'ambiente*
↓	↙ ↓ ↓ ↘
OBIETTIVO *guarigione*	**OBIETTIVO** *mantenimento autosufficienza*

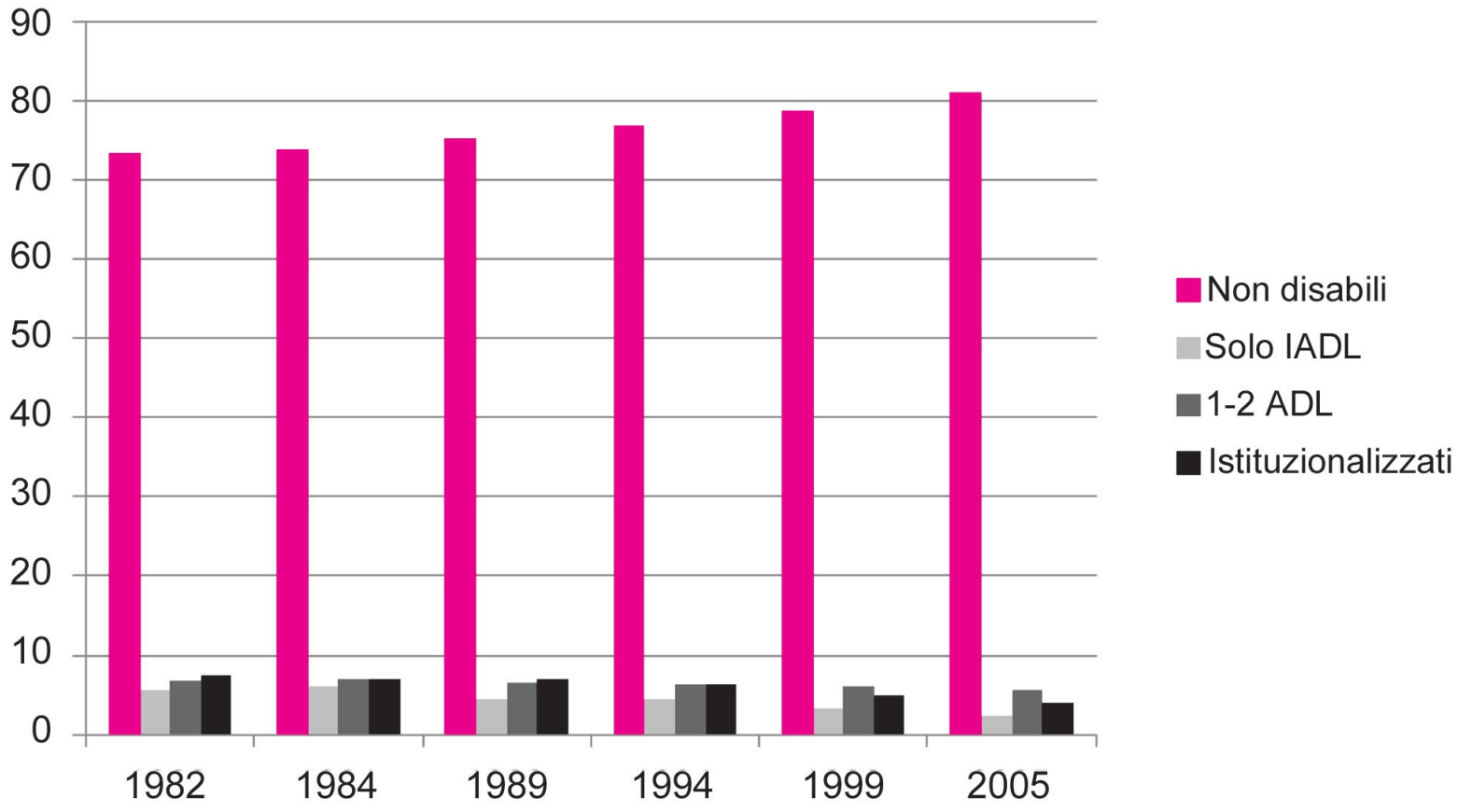
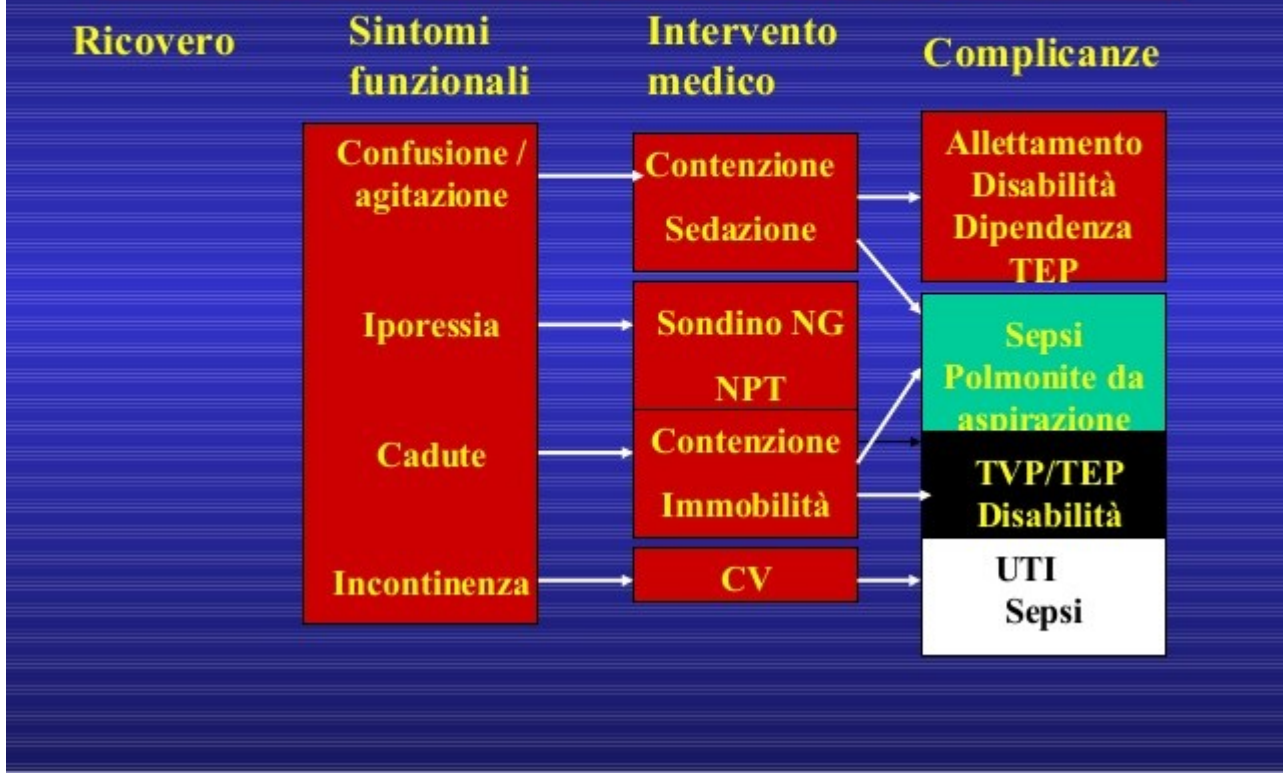
SENIN, 2001

L'assistenza all'anziano fragile -situazione attuale





Distribuzione percentuale per gruppi di disabilità, 1982 - 2005



LA "CASCATA" DI COMPLICANZE NELL'ANZIANO IN OSPEDALE