



UNIVERSITÀ  
CATTOLICA  
del Sacro Cuore



Fondazione Ferrero



Accademia di Medicina  
di Torino

ABSTRACT

---

# Invecchiamento di successo 2017

## ageing opportunities

Alba  
Fondazione Ferrero  
9, 10, 11 novembre 2017



ABSTRACT del Convegno

**Invecchiamento di successo 2017: *ageing opportunities***

Gli autori sono responsabili dei contenuti della pubblicazione

Questo testo è disponibile alla pagina  
[www.fondazioneferrero.it](http://www.fondazioneferrero.it)  
nella sezione dedicata al convegno

Codice ISBN 978-88-908077-1-8

Prima edizione elettronica: 9 novembre 2017

Pubblicato da Fondazione Ferrero, Alba

© 2017 Fondazione Ferrero  
Via Vivaro, 49  
12051 Alba (Cn)

[info@fondazioneferrero.it](mailto:info@fondazioneferrero.it)  
[www.fondazioneferrero.it](http://www.fondazioneferrero.it)



<b>Healthy aging: mission impossible?</b> Laura Fratiglioni	5	<b>Computerized cognitive training in patients affected by early-stage Alzheimer's disease is worth doing: Evidence from a pilot randomized controlled clinical study</b> Marco Cavallo, Edyta Monika Hunter, Harriet Johnston, Chiara Angilletta	34
<b>Determinanti sociali delle traiettorie di invecchiamento, epigenetica e allostatic load</b> Paolo Vineis	7	<b>Valutazione automatica e domiciliare della funzionalità motoria della mano nell'anziano con malattia di Parkinson</b> Claudia Ferraris, Roberto Nerino	35
<b>Cellule staminali in medicina rigenerativa</b> Michele De Luca	8	<b>Hypercholesterolemia: key player in atherosclerosis and Alzheimer's disease pathogenesis</b> Simona Gargiulo, Gabriella Testa, Erica Staurenghi, Serena Giannelli, Paola Gamba, Gabriella Leonarduzzi	37
<b>Longevità in salute: tra genetica e stili di vita</b> Claudio Franceschi	10	<b>Empowering executive functions in healthy elderly: Cognitive Training and multi-session Non-Invasive Brain Stimulation protocols</b> Michela Balconi, Davide Crivelli	39
<b>Colesterolo e Longevità: proprietà pro e anti longevità del metabolismo del colesterolo</b> Giuseppe Poli	12	<b>Social contexts and cognition in the elderly: the case of Brescia</b> Niccolò Casnici, Alessandra Marengoni, Marco Tononi, Flaminio Squazzoni	40
<b>Age-related Macular Degeneration: Imaging and Treatment</b> Felice Cardillo Piccolino	14	<b>Argento Attivo: Vivere bene oltre i 60</b> Giorgia Micene, Loredana Balla, Ruben Bertolusso, Annelisa Guasti, Laura Marinaro	42
<b>La nutrizione per la prevenzione e la cura della sarcopenia dell'anziano: potenzialità ed evidenze scientifiche</b> Pasquale Strazzullo	17	<b>Towards an Integrated Management of Chronic Diseases: P.I.C.A.S.S.O. Project - Experience of the Health Local Unit of Alessandria (Piedmont Region)</b> Elide Azzan, V. Amprino, M.E. Focati, M.R. Gualano, R. Siliquini, R. Stura, P. Varese, G. Gentili	44
<b>Polipatologia e polifarmacologia: un problema per l'ageing</b> Silvio Garattini	18	<b>La valutazione oncogeriatrica nella gestione del paziente anziano oncologico</b> Elena Nicola, Daniela Marengo, Beatrice Culla, Giampiero Canavero, Cinzia Ortega	46
<b>Frailty Can Be Reversed by Multicomponent Exercise Intervention: from Molecular Mechanism to Clinical Applications</b> Jose Viña	19	<b>Dal Centro della Memoria al Progetto Mente Locale: la fragilità in un contesto sociale supportante</b> Stefania Caneparo, Vito Marinoni, Roberta De Martis, Elena Ortone, Alessandra Rasario, Dario Amati, Gabriella Braggion, Anna Collobiano, Stefania Papa, Maria Grazia Coda Zabetta, Franco Ferlisi	47
<b>L'età nei processi decisionali in ambito medico</b> Mario Bo	20	<b>Uso degli antipsicotici atipici nel controllo dei Disturbi del Comportamento in Demenza. L'esperienza del Dipartimento di Salute Mentale dell'ASL CN2</b> Azzurra Martini, Enrico Pessina, Franca Rinaldi	49
<b>Is There a Retirement-Health Care Utilization Puzzle in Europe?</b> Claudio Lucifora, Daria Vigani, Eve Caroli	22	<b>Homecare and ICT solutions for frail elderly people</b> Vittoria Tibaldi, Nicoletta Aimonino Ricauda, Maurizio Rocco, Giancarlo Isaia	50
<b>Invecchiamento attivo e medicina di iniziativa: l'esempio della Fondazione Ferrero</b> Elio Laudani, Andrea Saglietti	24	<b>eViSuS: un innovativo sistema per la diagnosi, assistenza e cura a distanza</b> Giusto Viglino, Sara Barbieri, Loris Neri, Cloè Dalla Costa, Dina Neda Sabet, Catia Tortone, Alberta Bracco, Alberto Bruno, Fabrizio Viglino, Alberto Bruno, Cinzia Ramello	51
<b>Humanoid Technology for Humans</b> Roberto Cingolani	26		
<b>Building Health System</b> Enrico Mairov	27		
<b>Long-term care e tecnoassistenza</b> Roberto Bernabei	29		
<b>Invecchiamento e cambiamento climatico: rischi e opportunità</b> Antonio Navarra	30		
<b>Longevità creativa</b> Marcello Cesa-Bianchi, Carlo Cristini, Giovanni Cesa-Bianchi	32		

**ABSTRACT**

---

*Relazioni degli interventi programmati*

## Healthy aging: mission impossible?

Laura Fratiglioni

Professor, Aging Research Center, Karolinska Institutet, Stockholm

It is the first time in the history of mankind that the proportion of the aged population (conventionally identified as 65+) is growing steadily worldwide. This is a relatively new phenomenon that started in the industrialized countries and has now also reached less developed areas of the world. Unfortunately, we have mostly focused our attention on the negative consequences linked to the aging of the population. This increasing focus on the negative aspects has already led to deleterious consequences for individuals who are frightened, for example, at the appearance of the first signs of memory decline that are not always related to the development of Alzheimer's disease. We need to implement a more scientific attitude in our approach to health and illness in old age.

Since the beginning of the 1990s, several clinical and population-based studies have been implemented to deepen our knowledge of "what happens to our body and mind as we grow old", and what characterizes health in the different phases of aging. The older population is heterogeneous, and the older the age group, the greater the variation found in various health indicators (e.g. cognition, physical and sensory function, and number of chronic diseases). Further, health problems in late life tend to be interrelated and coexist, making a comprehensive and multidimensional assessment of late-life health essential in research and clinical settings. Our research group have been able to show such heterogeneity and complexity in the general population promoting an innovative approach that shifts from the traditional focus on specific diseases, towards a focus on complex health profiles such as the geriatric syndromes.

The present lecture intends to provide scientific evidence to the following major statements:

**Most of the elderly people have "good health".** Health in old age is multidimensional: while chronic conditions, and particularly the coexistence of these conditions in one person (i.e. multimorbidity), may greatly affect the health of older people, functional limitations, cognitive impairment and disability seem to play an even larger role among older adults. We have reported that several persons are well functioning in spite of morbidity and the progression toward disability may vary depending on several biological

and contextual factors. Our recently developed Health Assessment Tool enabled us to assess and follow the health and functioning in community-dwelling older adults based on five clinical indicators routinely collected as part of the comprehensive geriatric assessment. By applying it to the older Swedish population, we delineated the complexity and heterogeneity of health in older age, both between individuals (cross-sectionally) and within individuals (longitudinally). We could also show that most of the people are well functioning up to age 85.

### **We live longer and healthier now than 20 years ago.**

Several studies from Europe and the USA have reported a stable or a declining prevalence of dementia and cognitive impairment from the 1990s to the 2000s. Some studies also provided evidence suggesting a declining trend in incidence of dementia. The trends in dementia occurrence in the high-income countries coincide with the trends of improvement in the management of unhealthy behaviours (e.g., smoking and physical inactivity) and VRFs (e.g., hypertension and high cholesterol), and a decreased risk and delayed onset of major cardiovascular events. It is, indeed, well known that mortality and risk due cardiovascular diseases have decreased since the 80s. Further, several reports have shown a clear decline of disability in the last 20 years, strongly suggesting that the new added years in our life expectancy are years of healthy life.

### **We can improve the health of older adults.**

Health status in late life is a result of the complex interaction of genetic susceptibility, biological factors, and environmental exposure, experienced over the whole life span. Health determinants are multiple (genetic, clinical and contextual factors) and interrelated across the life span. The aforementioned intra- and inter-personal variability in health partly reflects the fact that many aging-related biological mechanisms are random, but also influenced by environmental, psychological, and biological factors. Further, acute clinical events caused by several factors including accidents (e.g. falls) may dramatically change the health trajectory of an individual. Current evidence strongly supports the important role of lifestyles and health behaviors -including nutrition, physical activi-

ty and psychosocial factors- and vascular burden in the pathogenetic process and clinical manifestation of several age-related diseases such as dementia and multimorbidity. It is expected that interventions leading towards the promotion of healthy behaviors, the optimal control of vascular factors; the maintenance of a socially-integrated lifestyle and mentally-stimulating activities may lead to a longer and healthier life after the age of 75.

### Main references

Angleman SB, Santoni G, von Strauss E, Fratiglioni L. (2015) Temporal Trends of Functional Dependence and Survival Among Older Adults From 1991 to 2010 in Sweden: Toward a Healthier Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 70(6): 746-52.

Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfí A, Pisciotta MS, Angleman S, Melis RJ, Santoni G, Mangialasche F, Rizzuto D, Welmer AK, Bernabei R, Prados-Torres A, Marengoni A, Fratiglioni L. (2016) Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. pii: glw233. doi: 10.1093/gerona/glw233.

Ferrari C, Xu WL, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. (2013) How can elderly APOE ε4 carriers remain free from dementia? *Neurobiol Aging*; 34(1): 13-21.

Qiu C, Fratiglioni L. (2015) A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol*; 12(5): 267-77.

Qiu C, von Strauss E, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. (2013) Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*; 80(20):1888-94.

Marengoni A, Karp A, Mangialasche F, Melis R, Garman A, Fratiglioni L. (2011) Ageing with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Reviews*; 10: 430-439.

Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L. (2012) Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study. *BMJ*; 345: e5568

Rizzuto D, Keller L, Orsini N, Graff C, Bäckman L, Bellocco R, Wang HX, Fratiglioni L. (2016) Effect of the Interplay Between Genetic and Behavioral Risks on Survival After Age 75. *J Am Geriatr Soc*;64(12):2440-2447.

Santoni G, Marengoni A, Calderón-Larrañaga A, Angleman A, Rizzuto D, Welmer A-K, Mangialasche F, Orsini N, Fratiglioni L. (2016) Defining Health Trajectories in Older Adults With Five Clinical Indicators. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Vol. 00, No. 00, 1–7. doi:10.1093/gerona/glw204. Advance Access publication October 19, 2016

Wang, SWS MacDonald, S Dekhtyar, L Fratiglioni. (2017) Association of life-long exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: a community-based cohort study. *PLoS Med*; 14: e1002251.

Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. (2016) Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*;15(5):455-532.

Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, Brayne C. (2016) Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*.;15(1):116-24.

## Determinanti sociali delle traiettorie di invecchiamento, epigenetica e allostatic load

Paolo Vineis

Chair in Environmental Epidemiology, Imperial College, London

Healthy ageing is an achievable goal in society as it is already experienced by individuals in the highest socioeconomic groups. Individuals with high socioeconomic status (SES) experience much better health and healthy ageing than groups with low socioeconomic status. The overarching aim of H2020-LIFEPATH is to provide updated, relevant and innovative evidence for underpinning future policies and strategies for the promotion of healthy ageing, targeted disease prevention and clinical interventions that address the issue of social disparities in ageing and the social determinants of health. Our project stems from the following hypotheses: (a) healthy ageing begins at conception, if not before; (b) ageing involves a progressive differentiation across social groups; and (c) biological changes underpin the effect of complex environmental, behavioural and social patterns and can be traced with omic technologies. In early-life (defined as a capacity “build-up phase”), environmental and social circumstances influence healthy aging by determining the maximum attained health; in later life (defined as a “decline phase”), they influence ageing processes through earlier and/or steeper declines in capacity, function, wellbeing, and increased pathology and mortality (Blane et al 2013). The gap between social groups in terms of mortality, functional performances and cognitive capacity accumulates over the two phases resulting in widening inequalities with ageing (Chandola et al, 2007). Biological changes deriving from adverse environmental and social circumstances are potentially reversible and preventable although rapid deteriorations are also possible as a consequence of macro-scale phenomena such as the economic recession.

### Main references

Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, Ricceri F, d’Errico A, Barros H, Bochud M, Chadeau-Hyam M, Clavel-Chapelon F, Costa G, Delpierre C, Fraga S, Goldberg M, Giles GG, Krogh V, Kelly-Irving M, Layte R, Lasserre AM, Marmot MG, Preisig M, Shipley MJ, Vollenweider P, Zins M, Kawachi I, Steptoe A, Mackenbach JP, Vineis P, Kivimäki M; LIFEPATH consortium. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1229-1237.

## Cellule staminali in medicina rigenerativa

Michele De Luca

Direttore del Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", Università di Modena e Reggio Emilia

Epithelial stem cells are responsible for the continuous renewal and repair of human stratified epithelia, are clonogenic and are known as holoclones. The stem cells of the human corneal epithelium are located in the limbus, the narrow zone between the cornea and the bulbar conjunctiva. Self-renewal and proliferation of limbal stem cells are regulated by the  $\Delta Np63$  ( $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ ),  $C/EBP\delta$  and  $Bmi1$  transcription factors.

Ocular burns may destroy the limbus, causing limbal stem-cell deficiency (LSCD). In such cases, the cornea acquires an epithelium through the invasion of bulbar conjunctival cells. This process causes neovascularization, chronic inflammation, and stromal scarring, leading to corneal opacity and loss of vision. Allogeneic corneal transplantation, aimed at replacing the scarred corneal stroma and the inner endothelium, is not in itself a successful treatment. Although it temporarily removes the opacity, the conjunctival cells will resurface the cornea. The only way to prevent this invasion is to restore the limbus. The finding that human limbal cell cultures contain stem cells (detected as holoclones) led to the first therapeutic use of such cultures in the regeneration of corneal epithelium.

Here we report long-term (up to 10 years) clinical results obtained in an homogeneous group of 112 patients presenting with corneal opacification and visual loss due to chemical burn-dependent LSCD (86.6% unilateral and 13.4% bilateral) and treated with autologous limbal stem cell cultures. Clinical results were assessed by means of Kaplan–Meier, Kruskal–Wallis, and univariate and multivariate logistic-regression analyses.

Permanent restoration of a transparent, renewing corneal epithelium was attained in 76.6% of eyes. The failures occurred within the first year. Restored eyes remained stable over time, with up to 10 years of follow-up (mean,  $2.91 \pm 1.99$ ; median, 1.93). In post hoc analyses, success was associated with the percentage of holoclone-forming stem cells in culture. Cultures in which stem cells (detected as p63-bright cells) constituted more than 3% of the total number of clonogenic cells were associated with the permanent regeneration of a functional corneal epithelium in 80% of patients. In contrast, cultures in which such cells made up 3% or less of the total

number of cells were associated with successful transplantation in only 10% of patients. Graft failure was also associated with the type of initial ocular damage and postoperative complications.

We also show that cultures established from a single 1-2 mm limbal biopsy offer an opportunity to treat virtually blind patients who have severe bilateral loss of corneal epithelium, provided that a tiny part of the limbus is spared in one of the two eyes.

Mutations in genes encoding the basement membrane component laminin 5 (LAM5) cause junctional epidermolysis bullosa (JEB), a devastating and often fatal skin adhesion disorder.

Laminin beta3-deficient generalized Non Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa is the first genetic disease targeted by transplantation of autologous epidermal cultures originated from genetically modified epidermal stem cells. The ongoing phase I/II clinical trial envisages the use of MLV-derived retroviral vector carrying the corrected *LAMB3* cDNA under the control of the viral LTR. Three patients were treated with autologous genetically modified epidermal cells cultured on plastic or fibrin and clinical-grade 3T3-J2 feeder cells. During post treatment follow-up several skin biopsies were taken from each patients to perform histological analysis, immunofluorescence, in situ hybridization and genome-wide analysis of the retroviral integration sites. The regenerated epidermis was apparently normal. The graft remained mechanically stable throughout the entire follow-up period and without blister formation, even upon shear force. Histological analysis showed a normal and fully differentiated epidermis with a normal dermal-epidermal junction. Electron Microscopy confirmed the presence of well-defined, organized hemidesmosomes comparable to those of healthy controls. We observed a proper expression and location of laminin 5 in the basal lamina. There was no evidence of dyskeratosis or abnormal proliferation and differentiation. In addition, the genome-wide analysis of the retroviral integration sites shows that the epidermal homeostasis of the corrected graft is sustained by few transduced stem cell. We obtained no evidence of clonal expansion or selection of specific integration events neither in vitro nor in vivo. *In situ* hybridization performed using



vector-specific *LAMB3* probes showed homogenous expression of *LAMB3* mRNA in all epidermal layers, confirming that the regenerated epidermis consists only of transgenic keratinocytes. These data show that ex vivo gene therapy of Junctional Epidermolysis Bullosa is feasible and leads to full and permanent functional correction of the disease.

## Longevità in salute: tra genetica e stili di vita

Claudio Franceschi

Professore Emerito di Immunologia, Università di Bologna

### La genetica della longevità umana è estremamente complessa

L'invecchiamento in salute e la longevità, nella loro complementarità, rappresentano una fra le sfide principali per tutta l'umanità, per i considerevoli effetti demografici, socioeconomici, ambientali e infine politici e culturali. In questo scenario, la genetica della longevità umana è uno dei tratti più complessi, proprio perché dipende dall'interazione tra un grande numero di variabili genetiche e ambientali, essendo appunto la quantità e la qualità della vita umana il risultato di un'inestricabile interazione di fattori demografici, biologici, sociali e culturali. Inoltre, la considerazione fondamentale è che si tratta di una genetica "post-riproduttiva" in quanto il fenotipo "invecchiamento" e "longevità" non è stato verosimilmente sottoposto a selezione in quanto nel corso dell'evoluzione era importante la capacità di sopravvivere fino all'età riproduttiva ed avere la prole più numerosa possibile. Tra le variabili più importanti che cercherò di illustrare ci sono le seguenti: età, sesso, popolazione di provenienza (italiani, finnici, cinesi...), anno di nascita e coorte demografica. A livello strettamente genetico, le singole varianti genetiche non lavorano nel vuoto ma interagiscono tra loro e quindi il punto critico, oggi molto difficile da analizzare, è quello che in gergo chiamiamo "epistasi". Infine, a complicare ulteriormente le cose, entra in gioco anche un'altra variabile difficilissima da studiare che è la stocasticità (il caso) di cui sappiamo pochissimo. Con i miei collaboratori ho recentemente scritto un lavoro nel quale abbiamo argomentato che in effetti si dovrebbe parlare di "genetiche" della longevità, in quanto nel nostro corpo abbiamo diversi importanti genomi: 1. quello del DNA nucleare (nDNA); 2. quello del DNA mitocondriale (mtDNA); 3. quello del microbiota intestinale (GM); 4. quello di tutti gli altri microbiota (pelle, apparato respiratorio, periodonto, vagina etc.). Siamo quindi dei "META-ORGANISMI" e questi genomi devono essere trattati e studiati insieme in quanto interagiscono e sono funzionalmente collegati tra loro e soprattutto poiché dal punto di vista evolutivo sono "co-evoluti". Il ruolo del mtDNA ed in particolare quello del GM nell'invecchiamento con successo e nella longevità umana è stato studiato relativamente da poco tempo, ma l'effetto e il potenziale

dei prodotti batterici nel nostro organismo è diventato di cruciale importanza per modificare il metabolismo/funzionalità di diversi organi quali il fegato, il cervello, e tessuti quali il tessuto adiposo e sistemi quali quello immunitario.

### Il modello dei centenari e dei loro figli

Ogni ricerca presuppone UN MODELLO informativo per rispondere alle domande che ci si è posti. Nel caso dell'invecchiamento in salute e della longevità umana il modello di studio che permette di identificare meglio tutte le variabili genetiche, epigenetiche e ambientali in gioco (stili di vita, nutrizione, esposizione a carichi antigenici) è quello dei centenari (100+), semi-supercentenari (105+) e dei supercentenari (110+) e delle loro famiglie, con particolare attenzione per i figli. I centenari ed ancora di più i 105+ ed i 110+ sono persone eccezionali e molto rare che hanno vissuto 20-30 anni più della media e hanno evitato o posposto pressochè tutte le malattie età-associate. Ultimamente per aumentare la capacità di individuare varianti genetiche associate all'invecchiamento con successo e alla longevità abbiamo proposto un nuovo approccio, ovvero quello del confronto tra "fenotipi estremi". L'idea è semplice ma potenzialmente di grande interesse e consiste nel confrontare i dati di studi sull'intero genoma ("genome-wide") dei centenari con i dati di studi sull'intero genoma di pazienti affetti dalle maggiori patologie dell'invecchiamento. Presenterò a questo proposito i dati che abbiamo raccolto fino ad oggi.

### Inflammaging e Immunobiografia

La complessa genetica di *H. sapiens* come meta-organismo da sola non spiega il successo dell'invecchiamento dei centenari. Oltre allo stile di vita, ed in particolare alla nutrizione ed alla attività fisica, che sono variabili di fondamentale importanza, recenti evidenze mettono in stretta relazione l'aspettativa di vita in salute con la biologia dello sviluppo, ovvero con l'ambiente materno in cui l'embrione ed il feto si sviluppano, la nutrizione sia prima della nascita che nei primi anni di vita, e le esperienze immunologiche lungo tutto l'arco della vita (malattie infettive, uso di antibiotici, vaccinazioni etc). Abbiamo recentemente proposto il termine IMMUNOBIOGRAFIA per

indicare l'accumulo di "esperienze immunologiche" caratteristiche di ciascun individuo in grado di modulare il sistema immunitario data la sua fondamentale plasticità e capacità di memorizzare gli stimoli immunologici. L'immunobiografia rende ragione della straordinaria eterogeneità degli anziani da un punto di vista immuno-biologico e suggerisce che quel fenomeno fondamentale per l'invecchiamento e le patologie età-correlate che è l'INFLAMMAGING (ovvero lo sviluppo con l'età di uno stato infiammatorio cronico, sterile e di basso grado che costituisce il substrato molecolare su cui l'invecchiamento avanza), è verosimilmente diverso da individuo a individuo.

### La Geroscienza e la Systems Medicine/Biology della longevità umana

La sfida dei prossimi anni è quella di utilizzare le nuove potenti tecnologie "omiche" (genomica, trascrittomica, metabolomica, metagenomica...) per identificare le traiettorie di invecchiamento in salute e non, e quindi identificare *targets* molecolari per stabilire quando e dove intervenire terapeuticamente al fine di permettere un invecchiamento in salute e verosimilmente di rallentare lo stesso processo di invecchiamento, contrastando tutte le malattie età-associate. E' questo ciò di cui si occupa la nuova disciplina indicata come "GEROSCIENZA". A questo riguardo, tra le aree di ricerca più "calde" c'è quella relativa alla identificazione di biomarcatori capaci di distinguere nell'uomo tra età cronologica ed età biologica.

### Bibliografia

Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun; 908:244-54.

Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Apr;9(4):228-40.

Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Gori D, Giuliani C, Mari D, Di Blasio AM, Gentilini D, Vitale G, Collino S, Rezzi S, Castellani G, Capri M, Salvioli S, Franceschi C. Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* 2012 Dec;11(6):1132-4.

Collino S...Franceschi C, Rezzi S. Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS One* 2013;8(3):e56564.

Olivieri F...Procopio AD, Franceschi C. MicroRNAs linking inflamm-aging, cellular senescence and cancer. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):1056-68.

Garagnani P...Franceschi C. Centenarians as su-

per-controls to assess the biological relevance of genetic risk factors for common age-related diseases: a proof of principle on type 2 diabetes. *Aging* (Albany NY). 2013 May;5(5):373-85.

Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 2014 Nov6;159(4):709-13.

Montoliu I, ...Garagnani P, ...Franceschi C, Collino S. Serum profiling of healthy aging identifies phospho- and sphingolipid species as markers of human longevity. *Aging* (Albany NY). 2014 Jan;6(1):9-25.

Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.

Garagnani P...Franceschi C. The three genetics (nuclear DNA, mitochondrial DNA, and gut microbiome) of longevity in humans considered as metaorganisms. *Biomed Res Int*. 2014;2014:560340..

Horvath S, ...Giuliani C, ...Garagnani P, Franceschi C. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging* (Albany NY). 2015 Dec;7(12):1159-70.

Fortney K...Franceschi C, Owen AB, Kim SK. Genome-Wide Scan Informed by Age-Related Disease Identifies Loci for Exceptional Human Longevity. *PLoS Genet*. 2015 Dec 17;11(12):e1005728

Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG...Franceschi C. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell* 2015 Jun;14(3):491-5

Biagi E, Franceschi C, et al., Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016 Jun 6;26(11):1480-5

Castellani GC...Franceschi C...Milanesi L. Systems medicine of inflammaging. *Brief Bioinform*. 2016 May;17(3):527-40

Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):199-212

Franceschi C. Healthy ageing in 2016: Obesity in geroscience - is cellular senescence the culprit? *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Feb;13(2):76-78.

Franceschi C...Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front Immunol*. 2017 Aug 15;8:982. doi:

Martucci M, ... Franceschi C, Santoro A. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutr Rev*. 2017 Jun 8.

## Colesterolo e Longevità: proprietà pro e anti longevità del metabolismo del colesterolo

Giuseppe Poli

Professore Emerito di Patologia Generale, Università degli Studi di Torino

Colesterolo e longevità, due termini che subito appaiono in netta contraddizione tra loro, andando il nostro pensiero alla correlazione arcinota esistente tra ipercolesterolemia e malattie cardiovascolari. Ma se si approfondisce davvero questo argomento, si potrà osservare che non è esattamente così, che cioè il termine “colesterolo” non è affatto sinonimo di malattia, spesso età correlata, e che tale molecola può diventare pericolosa solamente quando una serie variegata di fattori ne altera il metabolismo, vale a dire il suo ruolo e il suo percorso biologici nel nostro organismo.

Il credo comune è che circolino nel nostro sangue essenzialmente due tipi di colesterolo o più precisamente due principali tipi di lipoproteine, un tipo che trasporta il colesterolo senza cederlo ai tessuti, anzi recuperandone da questi, cioè la lipoproteina HDL (high density lipoprotein) con il colesterolo HDL, alias il colesterolo “buono” e un secondo tipo, la lipoproteina LDL (low density lipoprotein), che invece cede facilmente non solo ai tessuti periferici (fisiologia) ma anche alle arterie (patologia) la grande quantità di colesterolo che trasporta, colesterolo LDL, perciò definito “cattivo”.

Tale concezione è in linea di massima corretta, ma spesso tende ad essere interpretata in modo rigido. Come se esistessero due tipi di glucosio, quello buono che costituisce la principale risorsa energetica del nostro organismo e quello cattivo del diabete. Anche nel caso del colesterolo come in quello del glucosio, non è la molecola di per sé a determinare patologia, ma è l'insieme di fattori diversi e alterazioni metaboliche che creano le condizioni per rendere pericoloso ciò che naturalmente non lo sarebbe per nulla.

Non c'è dubbio che una eccessiva concentrazione di colesterolo nel sangue, specialmente di colesterolo LDL, sia “associabile” (ma non obbligatoriamente associata) ad una aumentata incidenza di 1) malattie cardiovascolari, soprattutto infarto cardiaco e ictus, 2) demenza vascolare ma anche malattia di Alzheimer, 3) degenerazione maculare, prima causa di cecità nei paesi economicamente avvantaggiati, 4) cancro del colon-retto e 5) tutte le patologie croniche la cui progressione è sostenuta da processi infiammatori.

L'infiammazione, in effetti, è il processo che può assumere un ruolo chiave nell'orientare il metabolismo del colesterolo verso la patologia.

Tutti noi siamo a conoscenza di persone con iperco-

lesterolemia che tuttavia si mantengono in salute, almeno per un certo tempo. Si dovrebbe aggiungere, sino a quando non intervengono fattori diversi dalla semplice elevazione del colesterolo LDL, i cosiddetti e sempre meglio conosciuti “fattori di rischio”. Ma ancora più eclatante è il fatto che almeno la metà degli individui che vengono ricoverati in unità intensiva coronarica (UTIC) per infarto cardiaco presentano una colesterolemia normale o pressoché tale.

Quindi, si può convenire che non sia in linea generale sufficiente un aumento della quantità di colesterolo LDL nel sangue perché si abbia automaticamente patologia, ma che sia necessario l'intervento di altri fattori.

Sino a questo punto, nulla di nuovo. Da tempo, agli operatori sanitari, un po' meno alla generalità degli individui/pazienti, risulta chiaro che esistano diversi fattori di rischio atti a favorire il passaggio di colesterolo LDL dal sangue alle nostre arterie di medio e grande calibro. I principali fattori di rischio, oltre a età, sesso e familiarità, sono: ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, fumo. Tutti fattori che inducono un processo infiammatorio cronico a livello del rivestimento interno delle arterie (endotelio; disfunzione endoteliale) con il risultato di rendere quest'ultimo ora permeabile alle LDL con il loro contenuto di colesterolo, che rappresenta circa il 50% del peso delle lipoproteine stesse. Dunque, è solo grazie all'intervento di uno o più fattori di rischio (e in medicina 1+1 non fa mai due) che in circoscritti spazi sotto all'endotelio arterioso si accumulano grandi quantità di colesterolo ma anche di cellule dell'infiammazione cronica, i macrofagi.

Senza alterazione in senso infiammatorio dell'intima delle arterie non si ha in queste accumulo di colesterolo e cellule infiammatorie. Inoltre, in assenza dei macrofagi dell'infiammazione, l'eventuale accumulo di colesterolo LDL negli spazi sub-intimali delle arterie avverrebbe in modo casuale e soprattutto diffuso, tale da non modificare di molto il calibro del lume vascolare. Sono i macrofagi che “raccolgono” e “concentrano” le varie lipoproteine LDL che si ritrovano nel sottoendotelio, dando origine a lesioni circoscritte, le placche aterosclerotiche. E non è finita qui: i macrofagi attivati producono in gran quantità molecole ossidanti e il colesterolo presente nel contesto della lesione vascolare risulta essere anche solo quan-

titativamente il substrato più facilmente ossidabile. Infiammazione e colesterolo insieme danno origine, quindi, ad una concentrazione spesso elevata di “colesterolo ossidato”. È quest’ultimo derivato metabolico del colesterolo ad essere potenzialmente cattivo nelle malattie cardiovascolari e più o meno in tutte le malattie croniche dell’uomo associate ad infiammazione cronica di varia intensità. Cattivo però solamente quando generato in eccesso ed in modo incontrollato. Di seguito verranno riportati numerosi esempi in cui, in concentrazioni moderate e soprattutto in condizioni controllate, i prodotti di ossidazione del colesterolo risultano essere, invece, estremamente benefici se non addirittura essenziali per la salute.

A questo punto è necessario approfondire il significato fisiopatologico del colesterolo e dei suoi prodotti di ossidazione, sino a qui compresi nel termine un po’ semplicistico di colesterolo ossidato.

Il colesterolo è una molecola chimicamente poco reattiva, mentre reattivi lo sono i suoi derivati metabolici, che si generano tramite processi di ossidazione e perciò sono definiti “ossisteroli”. Il metabolismo ossidativo del colesterolo può essere mediato da enzimi, dunque un processo regolato, oppure avvenire per via non enzimatica, per autoossidazione, reazione non regolata e dunque difficilmente controllabile. In effetti, gli ossisteroli di derivazione enzimatica hanno molte implicazioni in fisiologia, mentre gli ossisteroli di derivazione non enzimatica sono più spesso accostabili a condizioni di franca patologia.

Non molti sanno che gli ossisteroli forniscono un contributo primario a struttura e funzione delle membrane biologiche, sono coinvolti nella sintesi degli ormoni steroidei quali estrogeni e androgeni, nella sintesi della vitamina D (che chimicamente è un ossisterolo), nella sintesi degli acidi biliari. Si tratta in tutti questi casi essenzialmente di ossidazione enzimatica del colesterolo. Del tutto recentemente, abbastanza strabiliante è stata la dimostrazione che alcuni ossisteroli “enzimatici” sono in grado di fortemente inibire la proliferazione virale ad ampio spettro, grazie al fatto che essi non riconoscono come bersaglio un definito corpuscolo virale piuttosto sono in grado di modulare in modo transitorio le vie di entrata e diffusione nelle cellule di fatto utilizzate da moltissimi virus. Sia virus dotati di rivestimento (virus con envelope) come i virus HIV, Ebola, epatite B ed epatite C, sia virus privi di envelope (virus nudi), tra questi il rhinovirus, responsabile del raffreddore comune, il rotavirus, agente responsabile di gravissime infezioni gastrointestinali, e il papillomavirus (lesioni genitali e carcinoma dell’utero).

Dunque, attenzione a generalizzare e a considerare il colesterolo e i suoi derivati metabolici come tenden-

zialmente pericolosi. Nuovamente, come per il colesterolo, anche per i suoi derivati metabolici, gli ossisteroli, va sottolineata l’importanza di una loro sintesi corretta e soprattutto “regolata”.

Come già sottolineato, il colesterolo ha scarsa reattività chimica, dunque anche quando e dove si accumula in modo eccessivo, esso non è direttamente responsabile della patologia che ne consegue, bensì è tramite la sua ossidazione non controllata, per via non enzimatica, che diventa nocivo: tramite cioè una non fisiologica produzione di ossisteroli. Per riprendere il concetto di colesterolo e infiammazione, è quest’ultima il principale agente di produzione di ossisteroli per via non enzimatica.

Quindi, tornando alle malattie età-correlate in cui l’ipercolesterolemia è effettivo fattore di rischio e in particolare all’aterosclerosi: non è di per sé il colesterolo LDL a risultare “cattivo”, ma la sua ossidazione, mediata da processi infiammatori, a determinare patologia. Ecco probabilmente spiegate quelle condizioni di ipercolesterolemia LDL non accompagnate da evidenze di malattia e tutti quei casi di patologia coronarica in individui normocolesterolemici.

Attenzione, dunque, a considerare necessariamente colpevole il nostro colesterolo, e.. attenzione a non ridurlo troppo! Si rischierebbe di privarci di parte delle funzioni “vitali” che tale molecola dimostra di avere. Processo al colesterolo: davvero colpevole?

## Age-related Macular Degeneration: Imaging and Treatment

Felice Cardillo Piccolino

Presidente Fondazione per la Macula Onlus di Genova

La degenerazione maculare legata all'età (DMLE) è la principale causa di perdita grave della visione nei paesi occidentali dopo i 60 anni.<sup>1,2</sup> Insieme al glaucoma e alla retinopatia diabetica è responsabile della maggior parte dei casi di cecità e ipovisione nei paesi industrializzati. A causa dell'invecchiamento della popolazione è stato stimato che entro 10 anni il numero di persone affette da DMLE subirà un incremento del 40%, e nei prossimi 20 anni si prevede un aumento del 25% del numero dei non vedenti per questa malattia.<sup>3</sup> A parte i costi economici enormi (in Italia l'impatto economico annuale ammonta a circa 4,4 miliardi di euro), va sottolineato l'impatto di questa malattia sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette. Nella classifica mondiale delle patologie che causano disabilità stilata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la perdita della visione è considerata comparabile al cancro, e tra quelle che più di frequente si associano ad ansietà e depressione.<sup>4-6</sup>

L'età avanzata è il fattore di rischio principale della DMLE, mentre il fumo è il fattore di rischio ambientale più importante.<sup>7</sup> Ruolo minore sembrano avere l'obesità, le malattie cardiovascolari, il colore chiaro dell'iride e l'ipermetropia.<sup>8</sup> È stata anche riconosciuta una predisposizione familiare, con mutazioni genetiche interessanti soprattutto il sistema del complemento e i mitocondri.<sup>9</sup> A sostegno di un ruolo centrale del complemento nella patogenesi della DMLE c'è l'identificazione di molteplici proteine del complemento nei tessuti corioretinici interessati dai processi degenerativi della malattia. A loro volta le mutazioni mitocondriali accentuerebbero la sensibilità tissutale al danno ossidativo. Il complesso fotorecettori-epitelio pigmentato retinico (EPR)-membrana di Bruch nella regione maculare è soggetto a continuo stress ossidativo che favorisce lo svilupparsi di un'inflammatione cronica coinvolgente componenti cellulari del sistema immunitario e componenti del sistema del complemento.<sup>10,11</sup> In definitiva l'interazione di fattori genetici e ambientali, in combinazione con i normali processi di invecchiamento, condurrebbe al danno maculare con meccanismi ancora non del tutto chiari. Nella membrana di Bruch si depositano proteine e lipidi che le fanno perdere permeabilità rendendo difficili i normali scambi tra retina e coroide. Nelle cellule dell'EPR non più in grado di smaltire i materiali de-

rivanti dal processo di fagocitosi dei segmenti esterni dei fotorecettori si accumula la lipofusina che include componenti citotossiche.<sup>12</sup> Distinti meccanismi patologici probabilmente sono alla base delle differenti manifestazioni evolutive della DMLE. Essi convergono comunque nel comune risultato finale della morte dei fotorecettori centromaculari.

Le alterazioni cliniche precoci della DMLE, rilevabili con l'esame oftalmoscopico o biomicroscopico del fondo oculare, sono le drusen, accumuli abnormi di materiale extracellulare tra EPR e membrana di Bruch. La presenza di drusen larghe (o soft, diametro >125 micron) entro 3 mm dal centro foveale caratterizza lo stadio intermedio di DMLE. Le drusen soft aumentano progressivamente in numero e dimensioni, e confluenndo possono dar luogo a rilievi dell'EPR definiti distacchi drusenoidi dell'EPR. Accumuli di detriti extracellulari si formano anche tra i processi apicali dell'EPR e i segmenti esterni dei fotorecettori dando luogo alle pseudodrusen reticolari.<sup>13</sup> Con l'accentuarsi di queste lesioni, e delle associate alterazioni pigmentarie, aumenta progressivamente il rischio di insorgenza di una neovascolarizzazione per l'aumentata produzione di vascular endothelial growth factor (VEGF) da parte dell'EPR. I neovasi, originanti dalla coroide, possono svilupparsi sotto l'EPR (tipo 1), sotto il neuroepitelio retinico (tipo 2) o all'interno della retina (tipo 3) associandosi a essudazione e emorragia, e trasformando quella che era una forma secca in forma umida (o essudativa o neovascolare) di DMLE. Le cellule dell'EPR adiacenti alle drusen vanno progressivamente incontro ad un processo di atrofia (atrofia geografica) che coinvolge la coriicapillare e i fotorecettori nelle stesse aree. Neovascolarizzazione coroideale e atrofia geografica caratterizzano lo stadio avanzato della DMLE e si associano a perdita grave della visione centrale. Il danno funzionale ha generalmente una evoluzione lenta nella DMLE di tipo atrofico, rapidamente progressiva nella DMLE neovascolare.<sup>13,14</sup>

### Imaging

Le alterazioni istopatologiche della DMLE coinvolgono la retina, l'EPR, la membrana di Bruch e la coriicapillare. Le tecnologie di imaging maculare di cui attualmente disponiamo consentono una precoce rilevazione e caratterizzazione di queste alterazioni.

L'eccessiva lipofusina che si accumula nelle cellule dell'EPR, e che ha un ruolo importante nell'insorgenza dell'atrofia geografica, emette una fluorescenza spontanea se eccitata da luce di breve lunghezza d'onda. Su questo fenomeno biofisico si basa l'esame retinografico della macula definito "fundus autofluorescence" (FAF).<sup>15</sup> Nella DMLE di tipo secco/atrofico la FAF può evidenziare aree di aumentata, ridotta o assente autofluorescenza che rispecchiano le condizioni fisiopatologiche dell'EPR e dei sovrastanti fotorecettori. La tomografia ottica a luce coerente (OCT) utilizza la luce riflessa dal tessuto retinico e dalle strutture adiacenti per creare delle immagini trasversali e tridimensionali della macula di qualità quasi istologica. Fluido sottoretinico e intraretinico, drusen, neovasi, alterazioni dei segmenti esterni dei fotorecettori, dell'EPR e della coroide vengono evidenziati in immagini ad alta risoluzione che costituiscono attualmente il gold standard per le decisioni terapeutiche nella DMLE neovascolare.<sup>13,16</sup> La tecnologia OCT ha portato di recente allo sviluppo di un imaging angiografico (OCT-A) della vascolarizzazione retinica e coroideale che non necessita dell'iniezione di coloranti o mezzi di contrasto. Partendo da un'immagine tomografica, grazie ad un nuovo algoritmo di analisi, si è in grado di rilevare tutto ciò che è in movimento (cellule ematiche intravasali) in un blocco tridimensionale di tessuto corio-retinico, ottenendo una immediata delineazione della rete vascolare in diversi livelli di segmentazione. Nell'imaging diagnostico della DMLE questa metodica mostra di avere notevoli vantaggi rispetto ai tradizionali esami angiografici della retina (fluorangiografia) e della coroide (angiografia con verde di indocianina). Oltre ad essere di semplice e rapida esecuzione, consente una più chiara delineazione e localizzazione dei vasi neoformati. Neovascolarizzazioni precedentemente classificate come "occulte" sulla base dell'imaging angiografico classico con l'OCT-A diventano ben visibili e definite. Distacchi dell'EPR apparentemente non vascolarizzati mostrano all'interno la presenza di fini reti microvascolari.<sup>17</sup> Con questa nuova tecnologia risultano inoltre evidenti i rapporti della membrana neovascolare con le strutture adiacenti (EPR, fotorecettori), consentendo una migliore caratterizzazione delle lesioni che è rilevante per la prognosi e la scelta della strategia terapeutica (Figura 1).

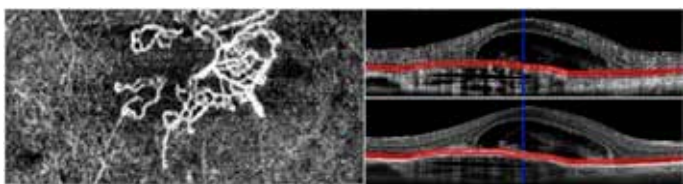


Figura 1. Neovascolarizzazione coroideale di tipo 2 evidenziata con angiografia OCT (courtesy Marco Lupidi)

## Trattamento

Negli ultimi dieci anni il trattamento della DMLE è stato rivoluzionato con l'introduzione degli inibitori del VEGF, il mediatore chiave dell'angiogenesi e della permeabilità vasale.<sup>18,19</sup> Con i farmaci anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) somministrati per via intravitreale più del 90% dei pazienti con DMLE di tipo neovascolare evita perdite della visione, e un terzo mantiene una visione di 20/40 o più.<sup>13</sup> La neovascolarizzazione però rappresenta solo uno degli stadi avanzati del processo patologico della DMLE. Scarse possibilità abbiamo al momento di contrastare la progressione dell'atrofia geografica e il grave danno della visione centrale che essa comporta. Il trattamento della DMLE atrofica è la nuova frontiera della ricerca. Si studiano terapie mirate ai fattori coinvolti precocemente nella patogenesi della malattia. Diversi farmaci attualmente sperimentati hanno come target l'infiammazione e il sistema del complemento che sulla base dei dati sia genetici che istopatologici sembrano avere un ruolo chiave nella patogenesi della DMLE.<sup>14</sup> È in fase III di sperimentazione il Lampalizumab (frammento di anticorpo monoclonale contro il fattore D del complemento) di cui si valuta l'efficacia nel ridurre la progressione dell'atrofia geografica. Altri farmaci sono oggetto di studio per la loro capacità di interferire nel ciclo visivo dei fotorecettori riducendo l'accumulo di A2E, componente citotossica della lipofusina, nelle cellule dell'EPR. Un ulteriore approccio terapeutico prende in considerazione agenti neuroprotettivi al fine di prevenire la morte cellulare indipendentemente dall'evento iniziale. Infine per l'atrofia geografica conclamata con cecità centrale si studiano da tempo strategie rigenerative (cellule staminali), come pure l'utilizzazione di protesi visive (elettriche e biologiche).<sup>14,20</sup> Nell'attesa di nuovi ausili terapeutici non è comunque da trascurare l'importanza della riabilitazione visiva nel permettere di utilizzare al meglio il residuo visivo nei casi avanzati di DMLE.

La ricerca nel campo della DMLE si sta in questi anni sempre più avvicinando alla comprensione dei fattori che sono alla base della malattia e che ne modulano la progressione. Il riconoscimento di questi fattori, insieme a una migliore caratterizzazione dei fenotipi attraverso le nuove tecnologie di imaging, consentirà di identificare target terapeutici migliori e di attuare interventi personalizzati nella eterogenea popolazione dei pazienti con DMLE.

## Bibliografia

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564–572.
2. Prokofyeva E, Zrenner E: Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res* 2012;47:171–188.
3. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE: Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114: 253–262.
4. Augustin A, Sahel JA, Bandello F, et al: Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: 1498–1503
5. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al: Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893–1900
6. Berman K, Brodaty H: Psychosocial effects of age-related macular degeneration. *Int Psychogeriatr* 2006;18:415– 428.
7. Smith W, Assink J, Klein R, et al: Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697–704.
8. Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT: Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17: 347–360.
9. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(2):95–112.
10. Barouch FC, Miller JW. The role of inflammation and infection in age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2007;47(2):185–197.
11. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):705–732.
12. Hogan MJ. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76(1):64–80.
13. Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: clinical findings, Histopathology and imaging techniques. In: Casaroli-Marano RP, Zarbin MA (eds): *Cell-Based Therapy for Retinal Degenerative Disease*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2014;53:1–32
14. Miller JW. Age-related macular degeneration re-visited-piecing the puzzle: The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1–35
15. Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ: In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:718–729.
16. Costa RA, Skaf M, Melo LA Jr, et al: Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006;25:325–353.
17. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina* 2015; 35(11):2219–2228.
18. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2805–2816.
19. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1419–1431.
20. Miller JW. Beyond VEGF - The Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:6911–6918.



## La nutrizione per la prevenzione e la cura della sarcopenia dell'anziano: potenzialità ed evidenze scientifiche

Pasquale Strazzullo

Presidente della Società Italiana di Nutrizione Umana

La sarcopenia consiste nella riduzione progressiva della massa muscolare legata al processo fisiologico di invecchiamento ed è determinata da una condizione metabolica per la quale il catabolismo muscolare non è più, come nell'età giovane-adulta, controbilanciato da un livello di sintesi proteica tale da mantenere integra la massa e, in varia misura, anche la funzionalità e l'efficienza del muscolo. Questo processo si associa in varia misura ad alterazioni di tipo neurodegenerativo ed infiammatorio, a danno ossidativo e ad alterazioni della sintesi proteica a livello delle fibre muscolari il cui numero e la cui efficienza diminuiscono progressivamente.

Queste modifiche concorrono a determinare nel tempo uno stato di fragilità conseguente alla riduzione della forza muscolare e delle prestazioni fisiche, con rischio crescente di disabilità anche in virtù della maggior predisposizione alle cadute, alle fratture ossee e alle loro conseguenze.

Le modificazioni ormonali della terza età, l'inattività fisica, l'obesità e una cattiva alimentazione sono fattori che favoriscono questo processo e ne incrementano la velocità e la severità. Di conseguenza, come dimostrato da numerose osservazioni cliniche e sperimentali, la correzione del sovrappeso, il regolare esercizio fisico e una dieta equilibrata e bilanciata sono strumenti utili a contenere lo sviluppo della sarcopenia e rallentarlo nel tempo.

È opinione condivisa degli esperti che l'associazione di un'attività fisica controllata e di alcuni accorgimenti dietetici specificamente mirati costituisca il miglior antidoto oggi disponibile verso la sarcopenia, al di là di possibili presidi di tipo farmacologico tuttora in fase di sviluppo e di valutazione.

La raccomandazione relativa ai LARN per la dieta dell'anziano è che questa contenga una quota proteica del 15-20% superiore a quella prevista per l'età media. Pur nella mancanza di sufficienti trial clinici controllati, osservazioni cliniche e sperimentali suggeriscono che in taluni casi la supplementazione di alcuni aminoacidi, in particolare la leucina, possa stimolare efficacemente la sintesi proteica e quindi contenere la perdita di massa muscolare, laddove l'esercizio fisico dimostra i suoi vantaggi soprattutto sull'aumento della forza e delle prestazioni fisiche. Al riguardo, è tuttora in corso il dibattito scientifico sul valore relativo delle proteine vegetali verso quelle animali, queste

ultime più ricche di aminoacidi essenziali rispetto alle prime ed associate nella carne ad altre sostanze, quali creatina, carnitina, ferro e cobalamina, positivamente implicate nella fisiologia del muscolo. Così pure non esistono evidenze conclusive circa il possibile contributo di un maggior apporto alimentare o della supplementazione di beta-idrossi-betametilbutirrato (un metabolita della leucina) o di acidi grassi omega-3 (per questi ultimi soprattutto sulla base della attività di contrasto all'infiammazione cronica).

Certamente determinante invece nella lotta alla sarcopenia è il mantenimento di un livello adeguato di vitamina D, la cui carenza (valori < 50 nmol/L o 25 ng/mL) è estremamente frequente nell'anziano, così come ne è dimostrata l'efficacia della supplementazione terapeutica sulla forza e la performance muscolare nei soggetti severamente carenti.

### Principali riferimenti bibliografici

Phillips SM. Nutritional supplements in support to resistance exercise to counter age-related sarcopenia. *Adv Nutr* 2015;6:452-60

Landi F et al. Age-related variations in muscle mass, strength, and physical performance in community-dwellers. *J Am Diet Ass* 2017;18:88.e17-88.e24

Martone AM et al. Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia. *Biomed Res Intern* 2017;<https://doi.org/10.1155/2017/2672435>

Levine ME et al. Low protein intake is associated with major reduction in IGF-1, cancer and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014;19:407-417

Denison HJ et al. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutritional interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv in Aging* 2015;10:859-869

Cruz-Jentoft AJ et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in aging adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EW-GSPO and IWGS). *Age and Aging* 2014;43:748-759.

## **Polipatologia e polifarmacologia: un problema per l'ageing**

Silvio Garattini

---

Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano

L'aumento dell'aspettativa di vita comporta anche un periodo della vita in cui tendono ad accumularsi varie forme di patologia. Questa polipatologia comporta un impiego di farmaci (politerapia) che è il frutto della decisione dei vari specialisti che hanno in cura il paziente. Lo studio Reposi raccoglie dal 2008 le prescrizioni di circa 70 gruppi di medicina interna di vari ospedali italiani. I dati raccolti propongono vari problemi: la necessità di revisione dei trattamenti da parte di chi coordina la gestione dell'ammalato; la conoscenza delle molteplici interazioni che possono intercorrere; l'attenzione ad evitare trattamenti che possono essere dannosi per l'anziano come le benzodiazepine o la somma di trattamenti anticolinergici; la necessità di evitare terapie futili particolarmente nell'ultimo periodo di vita; la necessità di adeguate ricerche per ottenere soluzioni basate sull'evidenza.

## Frailty Can Be Reversed by Multicomponent Exercise Intervention: from Molecular Mechanism to Clinical Applications

Jose Viña

Full Professor of Physiology, University of Valencia

Prevention and treatment of age-associated frailty is a major problem in geriatrics, because of its high prevalence in older person and because of its importance in the clinical setting.

Frailty is an age-associated, biological syndrome characterized by decreased biological reserves, due to dysregulation of several physiological systems, which puts an individual at risk when facing minor stressors, and is associated with poor outcomes (ie, disability, hospitalization, and death).

Frailty identifies a high-risk subgroup and offers a more predictive value than chronic disease for adverse outcomes at older ages. Very importantly, frailty is reversible at early stages.

Our previous work shows that exercise acts as a drug and that tailored exercise programs are needed, especially in the elderly.

We will describe a multicomponent exercise intervention that is effective in reversing the onset of frailty. We found that in 31.4% of the intervention group, frailty was reversed after the exercise training program, whereas no one in the control group reversed frailty after the 6-month period. We found that our exercise programme improves functional measurements: (Barthel, Lawont and Yonetti) as well as cognitive, emotional, and social networking determinations. To conclude we have designed a multicomponent exercise intervention that reverses frailty and improves cognition, emotional, and social networking in a controlled population of community-dwelling frail older adults. The defined molecular mechanisms by which exercise protects against frailty will be also discussed.

### Main references

Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, ... Viña J. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2017, 17, 426-33. doi: 10.1016.

Rodriguez-Manas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet* 2015;385:e7ee9.

Ingles M, Gambini J, Carnicero JA, ... Vina Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: Lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1324e1328

Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. *Br J Pharmacol* 2012;167:1e12.

Vina J, Borrás C, Sanchis-Gomar F, et al. Pharmacological properties of physical exercise in the elderly. *Curr Pharm Des* 2013;20:3019e3029

Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am. Med Dir Assoc* 2013;14:392e397.

## L'età nei processi decisionali in ambito medico

Mario Bo

Professore Aggregato di Geriatria, Università di Torino

Negli ultimi decenni si è osservato un progressivo aumento dell'età media nella maggior parte dei Paesi occidentali e, contemporaneamente, un aumento in termini assoluti e relativi degli anziani (globalmente intesi come soggetti ultrasessantacinquenni) in queste popolazioni. Il contemporaneo calo della natalità ha contribuito ulteriormente ad incrementare in termini relativi la percentuale di ultrasessantacinquenni all'interno di queste popolazioni, laddove la crescita più impetuosa in termini assoluti e relativi riguarda tuttavia gli individui più anziani, al di sopra degli 80 anni.

Questa rivoluzione demografica (talora definita "tsunami", con termine vagamente catastrofistico e quindi, implicitamente, negativo) ha profondamente modificato nel corso degli ultimi decenni la natura, la prevalenza e l'approccio a molte problematiche cliniche. I pazienti del mondo clinico attuale sono, in quasi tutte le specialità, molto più anziani di quelli che si incontravano solo 20 o 30 anni addietro, e presentano per lo più plurime malattie croniche (polipatologia) che, a loro volta, comportano l'assunzione cronica di numerosi farmaci (politerapia). Inoltre, sebbene molti individui raggiungano età molto anziane in condizioni di relativa integrità cognitiva e funzionale e conseguente discreto benessere ed autonomia, l'imponente numero di soggetti che arrivano a queste età ha comportato inevitabilmente un progressivo aumento di condizioni (sindromi geriatriche) quali la sarcopenia, la fragilità, l'impairment cognitivo, la perdita o la riduzione dell'autonomia funzionale che, nel loro insieme, impattano pesantemente sulla speranza di vita individuale. La valutazione clinica multidimensionale del paziente anziano, uno dei cardini della Geriatria sin dai suoi albori, appare attualmente irrinunciabile in molteplici contesti clinici, medici e chirurgici, laddove consente di coniugare un approccio individualizzato sulla base dell'evidence-based medicine e di variabili età-specifiche di impatto prognostico, in modo da evitare decisioni meramente basate sulla età anagrafica del paziente.

Sebbene negli ultimi anni si sia osservata una tendenza maggiormente inclusiva degli anziani nei grandi studi randomizzati, la maggior parte delle evidenze scientifiche che costituiscono le basi delle raccomandazioni cliniche internazionali per molte patologie derivano da studi condotti su pazienti di età molto

più giovane ed in miglior salute, rispetto a quelli del mondo clinico reale (polipatologici, politrattati farmacologicamente, con variabili livelli di impairment funzionale e cognitivo) nei quali vengono poi messe in pratica. Pertanto occorre prender atto che non vi sono attualmente sostanziali e robuste basi scientifiche per una vera e propria evidence-based medicine per gli anziani, anche in ragione della loro estrema eterogeneità clinica e funzionale. Da ciò scaturiscono atteggiamenti clinici nei confronti degli anziani pazienti alquanto variegati, che vanno da un'estensione cieca ed incondizionata agli anziani delle raccomandazioni cliniche, ad un atteggiamento soft e astensionistico in ragione meramente dell'età anagrafica, mentre tarda ad affermarsi un atteggiamento individualizzato basato su di una valutazione complessiva e multidimensionale. Ciò dipende peraltro non solo da resistenze culturali in ambito medico, ma anche dal tempo necessario a riformulare e provvedere le evidenze scientifiche che dimostrino in modo convincente negli ambiti di maggior interesse clinico i benefici di un simile approccio in pazienti di questa fascia di età. L'esigenza tuttavia di un approccio specifico per i pazienti di questa fascia di età, che prescindano da una valutazione meramente su base anagrafica e che nel contempo utilizzi i migliori standard di cura per questi pazienti, rappresenta tuttavia un progresso culturale inevitabile ed irrinunciabile per i tempi presenti e futuri per un servizio sanitario che voglia tenersi al passo coi tempi e, soprattutto, con l'età media dei suoi principali utenti. Mentre alcune raccomandazioni per la cura di comuni condizioni cliniche declinate per la popolazione anziana si stanno diffondendo (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete mellito, tra le altre), vi sono tuttavia già numerosi esempi di come questa "contaminazione" o preferibilmente "interazione" geriatrica con altre branche della medicina specialistica si sia tradotta in significativi progressi gestionali del paziente, con vantaggi per quest'ultimo ed una miglior allocazione delle risorse cliniche. Le unità di Orto-Geriatria hanno ad esempio consentito di ottenere una miglior gestione del paziente anziano con frattura di femore; la collaborazione con la Cardiocirurgia permette una miglior selezione procedurale dei pazienti con stenosi valvolare aortica; la collaborazione con i chirurghi consente di definire al meglio il percorso peri-procedurale di molti pazien-

ti anziani; le unità Onco-Geriatriche consentono una miglior allocazione individuale dei percorsi di cura.

A dispetto di queste incoraggianti evidenze, che l'età anagrafica continui comunque a rappresentare una discriminante (consucia o inconscia) per molti medici è tuttavia un dato largamente confermato dalla letteratura scientifica contemporanea. Gli esempi in questo senso spaziano dal sistematico approccio "minimalistico" (under-diagnosis e under-treatment) a molte problematiche patologiche quando interessano gli anziani (depressione, osteoporosi, procedure di rivascularizzazione percutanea, tempo di accesso a procedure chirurgiche in urgenza quali le fratture di femore, ecc) all'estremo opposto (over-diagnosis e over-treatment) in base al quale anche gli individui più anziani vengono trattati talora inappropriatamente con procedure mediche (ipertensione arteriosa ed insufficienza cardiaca, diabete mellito ed ipercolesterolemia, chemioterapie oncologiche) o interventistiche (defibrillatori impiantabili e ablazione di aritmie in ambito cardiologico, ventilazione a pressione positiva per le apnee ostruttive asintomatiche, procedure uro-ginecologiche, tra le altre) laddove i benefici attesi ed i rischi connessi sono probabilmente ben diversi da quelli osservati nei grossi trial randomizzati su pazienti più giovani ed in migliori condizioni di salute generali.

Una citazione a parte merita infine il significato della politerapia nel contesto del paziente anziano polipatologico. Vi sono crescenti ed inconfutabili evidenze sull'impatto clinico indipendentemente negativo del carico farmacologico individuale, al netto delle comorbilità e delle condizioni clinico-funzionali del paziente. La politerapia e la politerapia "estrema" (rispettivamente intese come assunzione di 5 e 10 o più farmaci al giorno) rappresentano infatti fattori predittivi indipendenti di outcomes sfavorevoli quali morte e riospedalizzazioni negli anziani. Negli ultimi anni si sono rese disponibili molte linee guida per una corretta prescrizione farmacologica nell'anziano (le più note sono i criteri di Beers in America e le raccomandazioni STOPP-START in Europa) unitamente a molte raccomandazioni per efficaci processi di de-prescrizione farmacologica nelle fasi più avanzate della vita, ma il loro impiego e la loro conoscenza sono ancora estremamente limitate nel mondo clinico medico al di fuori dell'ambito geriatrico, nonostante diverse evidenze dei potenziali vantaggi clinici derivanti da un simile approccio età-specifico della terapia farmacologica.

Quindi, a dispetto di una transizione epidemiologica e demografica caratterizzata da una crescente esigenza di cure mediche da parte di soggetti sempre più anziani, non si può negare la perdurante presenza di

un atteggiamento ageistico nei confronti dei pazienti più anziani. L'ageismo viene comunemente definito come un insieme di stereotipi (per lo più negativi), pregiudizi e/o atteggiamenti discriminatori sulla base dell'età anagrafica o di una percezione individuale che un individuo sia "anziano" o "troppo vecchio". Esso è il risultato di stereotipi mentali e pregiudizi affettivi ed emotivi, può essere esplicito (consocio) o implicito (inconscio), positivo ma più spesso negativo, che si traduce in discriminazioni comportamentali nella pratica clinica. L'ageismo può essere ambivalente nel suo manifestarsi praticamente, poiché possono esistere un ageismo "ostile" ed uno "benevolo", e come anche quest'ultimo, sebbene meno "fastidioso" per il paziente anziano, possa tuttavia tradursi in una riduzione di competenze e di attenzioni velate da un atteggiamento paternalistico. Esiste poi un ageismo "istituzionale", laddove linee guida, raccomandazioni internazionali, piani di intervento medico o allocazione di risorse, sistematicamente trascurano gli individui più anziani. I fautori di questo approccio sostengono principalmente, in varie declinazioni di pensiero, che in un ambito di risorse limitate è giusto privilegiare i soggetti più giovani a scapito di quelli che hanno avuto il "privilegio" di raggiungere comunque un'età avanzata (e talora superiore alla spettanza di vita media). Dall'altra parte, si controbatte che costituzionalmente le cure non possono essere discriminate sulla base dell'età, e che anche in questa fase della vita dovrebbero vigere principi di giustizia (omogenea ripartizione degli oneri e dei benefici tra tutti i membri della comunità), solidarietà (garantire a tutti l'accesso alle cure sanitarie) e sussidiarietà (aiutare cioè dove più grave è la necessità). Pur in presenza di risorse limitate e crescenti esigenze di salute anche da parte degli anziani, vi è la speranza fiduciosa che il nostro Servizio Sanitario Nazionale (che rappresenta un modello di equità e funzionalità a livello mondiale) sarà in grado di seguire questa evoluzione demografica della sua popolazione, trovando risposte eque per tutti i cittadini, anche i più anziani.

## Is There a Retirement-Health Care Utilization Puzzle in Europe?

Claudio Lucifora<sup>1</sup>, Daria Vigani<sup>2</sup>, Eve Caroli<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Università Cattolica di Milano and IZA, <sup>2</sup>Università Cattolica di Milano, <sup>3</sup>PSL-Université Paris Dauphine, LEDa-LEGOS, Paris School of Economics and IZA

Retirement is a milestone event in the life-cycle of individuals, often associated with significant changes in lifestyles and behaviors of those involved. The effects of retirement on a number of health and economic outcomes have been extensively studied in the literature and, despite the fact that the age of retirement is a fairly predictable event, many studies have reported unexpected jumps around the age of retirement in the health status of individuals, as well as in consumption (and savings) patterns. The fact that such jumps are hard to reconcile with the standard life-cycle theory - under the assumption that agents are forward looking -, combined with the mixed evidence available from empirical studies, have fostered a debate as to whether health investments and consumption (savings) should vary smoothly over the life cycle or, in contrast, experience discontinuities at the time of retirement.

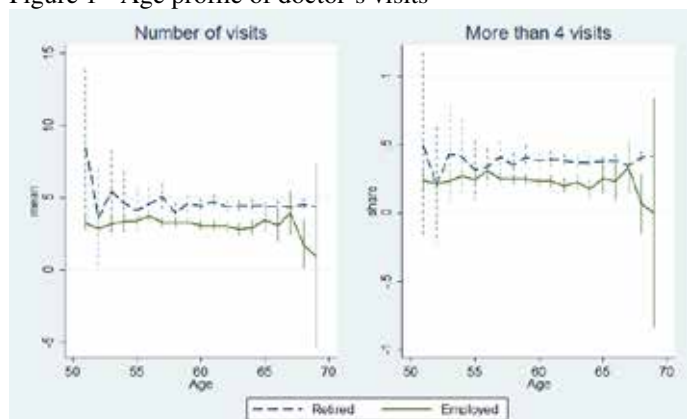
The standard conceptual framework for analyzing health care utilization and health investment is the Grossman's human-capital model. In this model, individuals invest in health for both 'consumption' (health provides utility) and 'production' motives (healthy individuals get higher earnings). Within this framework, the stock of health is assumed to depreciate with age (increasingly in old age) but individuals can increase their health stock by investing in health inputs (e.g. medical care use, healthy lifestyles). Health care utilization is expected to increase smoothly with the aging process, to preserve the health stock, until it becomes too costly doing so: death occurs when the health stock falls below a given threshold. In this context, both the health stock and investments in health care are optimized over time and, consistent with the life-cycle theory, no jump should be observed. A recent paper by Galama et al. (2013) challenges the assumption that health is always at the 'optimal' level and investigate the implications of corner solutions. They extend the standard Grossman model introducing retirement as a permanent transition from employment to non-employment and show that the 'optimal' level of consumption, health investment and health stock can be discontinuous at the age of retirement. The jump in health investment arises from the fact that health does not influence income any more after retirement and from the difference in the marginal utility of leisure between employed indi-

viduals and retirees. The combination of both factors may result in either an increase or a decrease in health investments. The existence of a discontinuous change in health investment at the time of retirement is what we investigate in this paper.

Early studies on consumption and saving patterns have shown that consumption (savings) significantly decreases (increases) at the time of retirement. This is known as the "retirement-consumption puzzle" since such changes are hard to reconcile with the consumption-smoothing pattern predicted by the standard life-cycle theory when agents are forward looking. More recent studies have put forward an explanation for the observed drop in consumption expenditures after retirement, based on substitution across categories of goods.

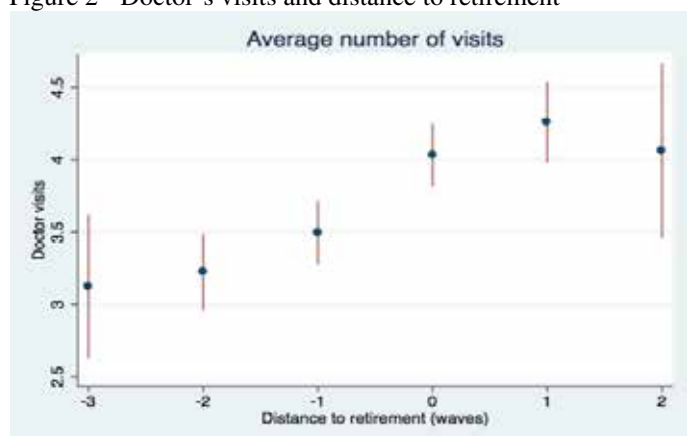
In particular, consumption would be shifted from work-related goods (e.g. clothes, transportation) that are typically bought on the market, toward time-intensive consumption goods (e.g. recreation, sports, shopping aiming at finding good deals, cooking) that are home-produced. This change in the composition of consumption after retirement is likely to be optimal, since retirees have more leisure time as compared to employed individuals. This paper investigates whether health care utilization and, in particular, the number of doctor's visits changes in a discontinuous way at the time of retirement and whether this "puzzling" jump in health care utilization is associated with the drop in the opportunity cost of time induced by retirement, as suggested by the theory. To do so, we use all four waves of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) which provides information on labor market status, health care utilization (in particular GP's visits and visits to specialists) and a wide range of socio-economic and demographic characteristics.

Figure 1 - Age profile of doctor's visits



Providing causal evidence of the impact of retirement on health care utilization is not straightforward. First, retirement decisions are likely to depend on individual (observable and unobservable) characteristics and second, health shocks may also affect the decision of individuals to retire early, further confounding the identification of the effects of retirement on medical care use. We tackle these issues by estimating a fixed-effect IV model. Our identification strategy exploits legal retirement ages (i.e. early and ordinary retirement ages) across European countries to instrument the probability of retirement. Our results suggest that health care utilization increases when individuals retire. This is true both for the number of doctor's visits and for the intensity of medical care use (defined as the probability of going more than 4 times a year to the doctor's). We also find that the impact of retirement on health care utilization is significantly stronger for workers retiring from jobs characterized by long hours worked - more than 48 hours a week and/or being in the 5th quintile of the distribution of hours worked. This suggests that at least part of the increase in medical care use following retirement is due to the decrease in the opportunity cost of time. This effect is robust to controlling for gender heterogeneity and it turns out to be driven by visits to general practitioners', while specialists' visits are not affected.

Figure 2 - Doctor's visits and distance to retirement



Despite the growing relevance of medical care use for both the understanding of individuals' behavior, and for the design of suitable fiscal policies aimed at the 50+ population, only a limited number of studies have addressed the issue of health care utilization after retirement. Their results have been quite mixed so far as they hardly find any significant impact of retirement on health care utilization.

We focus on a sample of EU countries and on retirement rather than other forms of exits from employment. We improve on the existing literature by providing causal evidence that medical care use increases when individuals retire, and that at least part of this increase is due the sharp reduction in the opportunity cost of time taking place at retirement.

One interpretation of the above findings is that when still employed, individuals are rationed in terms of leisure time allocation and thus unable to reach their optimal choice of health care utilization. Consistent with our results, this effect is expected to be stronger for individuals working long hours before retiring. However, we cannot exclude that alternative mechanisms are at work.

For example, it may also be the case that, the optimal amount of health care utilization increases, at the time of retirement, due to the implicit decrease in the cost of time inputs.

While our identification strategy does not allow us to distinguish between these alternative hypotheses, it is clear that their implications differ substantially. In one case, conditional on health status, the number of visits to the GP is likely to be optimal both before and after retirement. Conversely, in the time constrained-case, the number of times individuals visit their GP is sub-optimal before retirement and jumps towards the optimal level only after they retire. The implications for health policy also differ substantially under the two alternative hypotheses. If the increase in the number of visits after retirement is the result of individuals' short-run response to a sudden change in the opportunity cost of leisure time there seems to be little scope for policy intervention. Conversely, if the increase in health care utilization upon retirement reflects a jump to the optimal level of health care for previously time-rationed individuals, concerns for public-health may arise. For example, it may imply that senior workers do not get enough health care towards the end of their career, which may further generate health problems particularly in a context in which the official retirement age has been raised.

## Invecchiamento attivo e medicina di iniziativa: l'esempio della Fondazione Ferrero

Elio Laudani<sup>1</sup>, Andrea Saglietti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Direttore Distretto Sanitario di Bra, ASL CN2 Alba-Bra, <sup>2</sup>SC Programmazione, Controllo e Bilancio, ASL CN2 Alba-Bra

Un modello innovativo nel settore della medicina di base potrebbe essere quello che sviluppa una “medicina di iniziativa”.

Con questo termine si è soliti indicare un insieme di servizi che un'organizzazione sanitaria offre attivamente a una popolazione, con la finalità prioritaria di prevenire o di rallentare il decorso di molte malattie croniche.

Il Servizio Medico della Fondazione Ferrero (SM) è un esempio concreto del suddetto modello.

Il SSN è naturalmente interessato, soprattutto a livello locale, a comprendere e a valutare un'esperienza del genere, anche per poterla adottare, rendendola universale e di facile accesso.

In questo intervento si descrivono gli strumenti epidemiologici utilizzabili per una corretta valutazione di un servizio di “medicina di iniziativa”.

Le tabelle che seguono mostrano alcune riflessioni e i primi risultati.

La tabella n. 1 illustra i possibili vantaggi e svantaggi di un modello di “medicina di iniziativa”.

Le tabelle nn. 2 e 3 offrono un quadro dei primi risultati di uno studio di coorte che raffronta i casi osservati (O) nei soggetti aderenti al programma di “medicina di iniziativa” verso gli attesi (A), calcolati sulla base dei tassi della popolazione dell'ASL CN2. Gli eventi descritti sono la mortalità generale, i ricoveri ospedalieri, gli accessi in Pronto Soccorso, la diagnostica per immagini.

Gli indicatori sanitari, che risultano da un'osservazione temporale superiore ai tre anni e mezzo, sono infatti a favore della coorte, rispetto al comparatore rappresentato dalla popolazione generale.

Non solo la mortalità generale presenta uno scarto notevole rispetto al valore atteso (10 morti osservati in 44 mesi contro circa 36 attesi), ma anche l'andamento dei ricoveri sembra migliore per la coorte.

In particolare, alcune misure di associazione (rapporti tra tassi e rapporto osservati su attesi) raggiungono la significatività statistica.

Forti effetti protettivi sono riferibili ai ricoveri totali, ai ricoveri per cause cardiovascolari e soprattutto ai ricoveri per malattie respiratorie. Queste ultime tutta-

via sono in numero ancora insufficiente per garantire una buona potenza statistica. Anche il tasso di accesso in Pronto Soccorso è risultato lievemente inferiore a quello della popolazione generale.

Il consumo di servizi specialistici sembra essere, per contro, lievemente superiore nella coorte.

Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dalla più stretta sorveglianza sanitaria cui è sottoposta la coorte. È evidente che una maggiore attenzione sanitaria, quale si può avere con le visite mediche periodiche previste nel programma del SM, tende a indurre una quota di accertamenti sanitari aggiuntivi.

La ridotta mortalità, i ridotti ricoveri ospedalieri e il ridotto accesso ai servizi di Pronto Soccorso nella coorte non significano tuttavia che il SM sia la causa di questi fenomeni.

Uno studio di coorte non utilizza una metodologia sperimentale ma osservazionale. La metodologia osservazionale non è pienamente adatta a valutare i servizi, perché non distribuisce casualmente gli individui nelle diverse categorie del determinante studiato, ma osserva insiemi già definiti.

Ne discende che lo scarto rispetto alla popolazione generale potrebbe essere dovuto, almeno in parte, a distorsioni da selezione che turbano la comparabilità delle due popolazioni, la coorte e la popolazione dell'ASL.

### Medicina di iniziativa

PRO	CONTRO
Riduzione fattori rischio	Allarmi eccessivi
Diagnosi precoce	Medicalizzazione
Deprescrizione	Sovra trattamento
Sostenibilità	Sprechi
Adesione linee guida	Categorizzazione



### PRIME OSSERVAZIONI: 2010-2013 ASLCN2: SM vs ASLCN2

EVENTO	O	A
Mortalità	10	35,8
Ricoveri	370	414,4
P.S.	335	385,2
Imag.	2.418	2.055

18

11/07/2017

### PRIME OSSERVAZIONI: 2010- 2013 ASLCN2: SM vs ASLCN2

EVENTO	RR	IC
Mortalità	0,27	0,13- 0,51
Ricoveri	0,88	0,80- 0,96
P.S.	0,85	0,77- 0,93
Imag.	1,15	1,12- 1,20

17

25/09/2017

## Humanoid Technology for Humans

Roberto Cingolani

Direttore Scientifico dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova

Humanoids will soon co-exist with humans, helping us at home and at work, assisting elder people, replacing us in dangerous environments and adding to our personal communication devices the capability to actuate motion. In order humanoids to be compatible with our everyday tools and our lifestyle it is however mandatory to reproduce (at least partially) the body mind nexus that makes humans so superior to machines. This requires a totally new approach to humanoid technologies, combining new responsive and soft materials, bioinspired sensors, high efficiency power sources and cognition/intelligence of low computational cost.

Such an unprecedented merge of nanotechnology, cognition and mechatronics is inspired by evolution, mimicking solutions and methods which have been successfully optimized by mother nature to create all existing compliant, adaptive, energy-efficient creatures: from bacteria to humans.

Starting from a brief analysis of living architectures, we will present the artificial counterparts of several representative biological systems, such as artificial antibodies, plantoids, animaloids and humanoids, pointing out their applications to health, safety, assistance and describing the new concepts and technologies enabling their intelligent operation.

## Building Health System

Enrico Mairov

Responsabile Struttura Complessa Grandi Emergenze Internazionali AREU - Lombardia

Un sistema sociosanitario è costituito dall'ospedale, dal territorio e dalle strutture intermedie.

L'ospedale è praticamente il trauma center, l'ospedale munito di tutte le tecnologie moderne esistenti per salvare vite umane e che è referente degli ospedali più piccoli che lo circondano e che, prevalentemente, sono ospedali di riabilitazione e lungodegenza.

Il territorio, dove nasce il bisogno della persona malata, è governato dal medico specializzato in medicina di famiglia e in quest'area si trova anche il distretto socio-sanitario, il pronto soccorso territoriale, il punto prelievi e il centro diagnostico territoriale.

Le strutture intermedie sono la struttura 112, deputata alla gestione dell'emergenza sanitaria territoriale pre-ospedaliera e la struttura per la gestione della cronicità e delle cure di lungo termine.

L'80% delle risorse dedicate al sistema sociosanitario sono utilizzate per l'assistenza al 20% della popolazione generale che è costituita da soggetti con malattie croniche e soggetti che richiedono cure di lungo termine.

La soluzione di un problema sociosanitario di qualsiasi tipo viene ottenuta utilizzando il telefono/computer intelligente connesso al Global Call Contact Center dei servizi sanitari, che, con algoritmi specifici, guida ogni persona alla migliore soluzione possibile del problema.

Grazie alla velocizzazione del flusso delle informazioni, ai grandi progressi ottenuti dalla ricerca e alla comunicazione rivolta in modo sempre più capillare alle popolazioni dei vari paesi, le persone capiscono che esistono soluzioni e cure in modo crescente per patologie gravi ritenute fino a quel momento incurabili e si rendono conto che è possibile vivere sempre più a lungo e meglio.



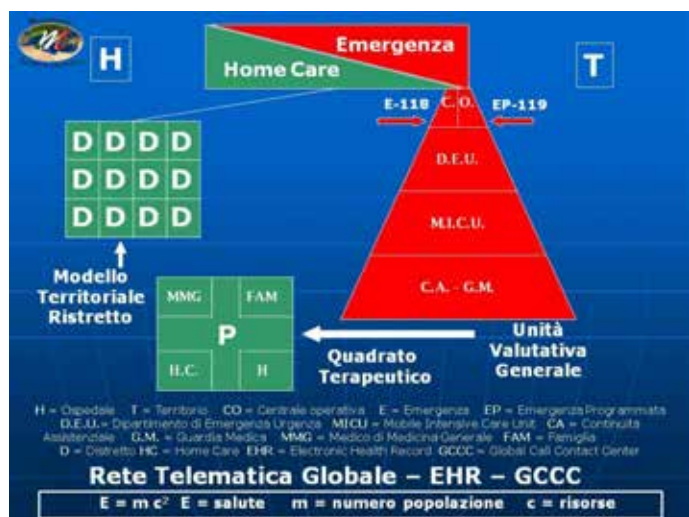
Come avete visto nei filmati e come potrete vedere dalla sperimentazione che si realizzerà sul territorio nazionale in collaborazione tra i nostri esperti ed esperti israeliani, è oggi possibile costruire nel nostro paese una piattaforma industriale per realizzare il prototipo di un Sistema Sanitario Globale per risolvere i problemi sanitari di tutte le persone che soffrono sul nostro pianeta. La costruzione di un moderno sistema sociosanitario poggerà soprattutto su un nuovo approccio verso una nuova categoria di esseri umani che come quantità non è mai esistita: i soggetti anziani e i pazienti cronici. Abbiamo annunciato con un numero infinito di congressi e pubblicazioni negli ultimi trent'anni quello che sta avvenendo sotto i nostri occhi oggi: una crescita vertiginosa delle persone della terza e quarta età con il parallelo aumento di bisogni sociali e sanitari.

Le discussioni del mondo occidentale su costruzione e apertura di nuovi ospedali sono oggi anacronistiche senza una programmazione adeguata, anche perché tutte le energie organizzative, industriali, economiche, educative e organizzative devono essere concentrate nella "soluzione dell'emergenza sociale". Questa, comunque, non risiede negli ospedali, in quanto sarebbero contesto inadeguato a contenere e curare milioni di persone con bisogni prolungati nel tempo; questa emergenza sociale è dovuta al grande numero di persone anziane e il vivere sempre più a lungo ha significato positivo solo se è accompagnato anche dal vivere meglio.

Siamo obbligati a investire in maniera pesante nella realizzazione di servizi di assistenza domiciliare. Non c'è nessuna possibilità di aiutare milioni e decine di milioni di individui sofferenti di patologie cro-

niche se non con un eccellente servizio di assistenza domiciliare integrato con il servizio dell'emergenza territoriale e che tra l'ospedale e il territorio garantisce una tranquilla permanenza a casa ai pazienti cronici e alle persone fragili.

Nessun paese oggi si è impegnato a fondo per la realizzazione di questa struttura – pilastro fondamentale del sistema socio-sanitario. Solo lo Stato d'Israele ha avuto la lungimiranza e la determinazione di impegnarsi strategicamente in questo percorso. Quando ho cominciato la costruzione dell'assistenza domiciliare in Israele nel 1985, non sapevo che risultati avrei ottenuto e quanto questa esperienza mi avrebbe permesso di partecipare alla realizzazione dell'AREU della Lombardia, considerata una delle migliori aziende sanitarie del mondo. Avendo completato questa grande opera, capace di salvare oggi decine di migliaia di vite umane sul nostro territorio, credo che per noi sia possibile proseguire nella realizzazione dell'assistenza domiciliare e, in questo modo, completare la grande opera per la realizzazione del Sistema Sanitario Globale.



## Long-term care e tecnoassistenza

Roberto Bernabei

Direttore Polo Scienze dell'Invecchiamento, Neurologiche, Ortopediche e della Testa-Collo, Fondazione Policlinico A. Gemelli di Roma

Il servizio Sanitario Nazionale (SSN) di cui festeggiamo il sessantennio è sostanzialmente centrato sul medico di medicina generale o delle cure primarie e sull'ospedale per acuti. Manca nella legge che lo istituisce qualsiasi accenno all'invecchiamento o a specifici servizi per tale condizione. È dell'anno scorso un Piano, il Piano Cronicità, che il Ministero della Salute ha centralmente proposto alle Regioni, oramai tenute localmente del SSN, per affrontare una condizione tipica dell'anziano e cioè la presenza di malattie che non finiscono, da cui il brutto termine di "cronicità". A parte questo si è sviluppata un'assistenza agli anziani per merito della demografia che ha spinto in tale direzione, visto il passaggio in pochi anni dal 14/15% di ultrasessantacinquenni all'attuale 23%, che a sua volta ha condizionato una mutata epidemiologia. E qui ogni Regione ha inventato la sua ruota proponendo oggi le più diverse soluzioni al problema anziani. O meglio, proponendo una griglia di impossibile spiegazione per le diverse percentuali offerte dei servizi cardine dell'assistenza agli anziani e cioè post acuzie, Residenze, assistenza domiciliare e palliazione. Questo insieme di servizi è in inglese definito Long-Term Care ma non ha – guarda caso – una corrispondenza in italiano, anche se interessa più di un milione di italiani. Infatti questo è il numero di assistiti ogni giorno dal nostro SSN nelle sue declinazioni regionali.

Necessita allora fornire un modello di questa assistenza che sia il più possibile congruo, introducendo nel sistema nuove figure professionali che siano professionisti dell'Aging e fornendo al sistema ed al cittadino un modello comprensibile e capace di intercettare le richieste e rispondere in tempi celeri. Se questo – la disponibilità di un modello assistenziale che sul territorio svolga i compiti assistenziali richiesti – è il prerequisito per respingere quello che alcuni hanno definito lo "tsunami geriatrico", la possibilità di dotare questo modello con le tecnologie di quella che una volta si chiamava "telemedicina" ed oggi si preferisce chiamare "tecnoassistenza", può essere un'unione vincente con un ragionevole costo/beneficio. Sono infatti disponibili devices e/o centraline di monitoraggio che permettono di screenare chi – ad esempio a domicilio – necessita di interventi puntuali con operatori rispetto a coloro che sono in uno stato stazionario senza obbligo di presenza di professionisti.

Vengono presentati i dati Regione per Regione della

LTC, un possibile modello assistenziale di riferimento ed alcuni dei devices più significativi per fare una corretta assistenza "tecnoassistita" agli anziani in necessità.

## Invecchiamento e cambiamento climatico: rischi e opportunità

Antonio Navarra

Presidente Fondazione CMCC – Centro Euro-Mediterraneo sui Cambiamenti Climatici, Lecce

La scoperta dei cambiamenti climatici ha posto fine all'adolescenza dell'umanità. Gli uomini non possono più con leggerezza abitare il loro pianeta, ma hanno scoperto di avere nuove responsabilità e di non poter essere solo inquilini, ma di avere la responsabilità del governo della casa. Devono preoccuparsi di far sì che la casa comune funzioni, che il riscaldamento sia adeguato, che ci sia da mangiare, che insomma le cose siano in ordine. Una conseguenza di questa presa di coscienza è la scoperta alla fine del XX secolo, del "global commons", gli oceani, l'atmosfera, non sono fondali immutabili, ma componenti attivi e perciò modificabili dalla comunità umana. Il clima non è una quinta immobile sul palcoscenico della commedia umana, ma un attore che come gli altri ha la sua parte e col quale bisogna fare i conti. La vera globalizzazione sta proprio in questa estensione della comunità umana, fino a comprendere ormai tutto il pianeta, dagli abissi oceanici allo spazio.

Una reazione comune a questa presa di coscienza consiste nella rivolta contro la manipolazione della natura che si risolve alla fine in uno scontro tra "naturale" ed "artificiale". Ma è una divisione spesso fittizia, non possiamo escluderci dalla natura e quindi ogni separazione tra le attività antropiche e una "natura" altra da noi risulta difficile da definire e separare con precisione. È quindi una grande illusione il pensare di poter porre la questione dei cambiamenti climatici come un tentativo di ripristino del naturale rispetto alla perturbazione artificiale portata dall'uomo. Ma se le condizioni naturali sono state irrimediabilmente alterate dalla nostra stessa presenza e non possiamo più riportarle ad un livello puro, cosa ci resta da fare? Dobbiamo prendere atto che fa ormai parte delle nostre responsabilità far sì che il sistema di riscaldamento del pianeta sia regolato a livelli, se non piacevoli, accettabili. È un problema non dissimile dalla determinazione dei livelli di temperatura comuni in un condominio che siano confortevoli per tutti.

Nel caso della terra la regolazione della temperatura è un problema di enorme portata economica e sociale. Le cause dei cambiamenti climatici, ovvero l'aumento di anidride carbonica e di altri gas, come il metano, contribuiscono in maniera significativa al riscaldamento globale, sono infatti pervasivi nella nostra società. L'anidride carbonica è un gas inodore che viene prodotto bruciando combustibili fossili, come

il carbone e i derivati dal petrolio. I motori a combustione interna sono dappertutto e così è estremamente difficile far quadrare il cerchio per trovare soluzioni che siano efficaci, cioè diminuiscano le emissioni, ma siano convenienti economicamente e salvaguardino le esigenze di crescita economica. Un problema particolarmente drammatico per i paesi in via di sviluppo, che devono trovare una via giusta nel loro percorso economico e che non hanno grosse responsabilità nella attuale situazione, visto che i gas serra attualmente presenti in atmosfera sono stati emessi in gran parte dai paesi industrializzati dalla rivoluzione industriale in avanti.

I termini della questione scientifica sono presto detti. L'atmosfera del pianeta è sostanzialmente trasparente alla radiazione solare, ma è invece semiopaca alla radiazione termica emessa dalla superficie terrestre. L'energia proveniente dal sole passa quindi attraverso l'atmosfera, ma la radiazione terrestre viene facilmente assorbita dall'atmosfera stessa. L'energia ricevuta dal sole non può però essere accumulata nel pianeta - si può facilmente immaginare che in tal caso la temperatura del pianeta continuerebbe ad aumentare - ma deve essere rilasciata allo spazio esterno, in modo che esista un equilibrio tra entrate ed uscite. Tutti i pianeti raggiungono un tale stato di equilibrio, che in genere dipende dalla distanza dal sole. La presenza dell'atmosfera opaca alla radiazione terrestre introduce però un fattore di complicazione, perché il pianeta, per liberarsi della energia solare deve fare uno sforzo in più, per vincere la resistenza dell'atmosfera. Fare uno sforzo in più significa aumentare la temperatura di emissione termica alla superficie, per questo la temperatura di equilibrio della Terra è molto più alta della temperatura di equilibrio della Luna, pur essendo alla stessa distanza dal sole. L'opacità dell'atmosfera è dovuta ad una serie di gas, in primo luogo vapor d'acqua e anidride carbonica (CO<sub>2</sub>), che interagiscono fortemente con la radiazione terrestre. Mentre il vapor d'acqua è però un parametro autoregolato dal sistema climatico terrestre, la quantità di anidride carbonica varia molto lentamente. I dati geologici, che in questo caso si basano su misure dirette dell'atmosfera ancestrale intrappolata come piccole bollicine nei ghiacciai perenni della Groenlandia e dell'Antartide che si depositano anno dopo anno, mostrano che la temperatura e l'anidride carbonica han-

no subito variazioni importanti negli ultimi 400.000 anni, seguendo le variazioni delle ere glaciali. Queste misure mostrano che i valori attuali di anidride carbonica sono i più alti mai registrati negli ultimi 400.000 anni: la Terra non ha mai visto l'attuale concentrazione di anidride carbonica. I dati mostrano anche che l'aumento realizzato negli ultimi 40 anni veniva raggiunto precedentemente in circa 40.000-50.000 anni. Queste osservazioni mostrano che stiamo ponendo il pianeta in uno stato eccezionale, nel senso che la situazione attuale non ha precedenti, né dal punto di vista dei valori assoluti, né dal punto di vista della rapidità con la quale si è creata questa situazione. Ci sono quindi pochi dubbi che l'aumento di anidride carbonica sia causato dall'espansione della nostra civiltà, ma se questo è il caso, allora vuole anche dire che stiamo giocando con il delicato meccanismo che regola il termostato del pianeta.

Il meccanismo fondamentale è quindi rapidamente spiegato, ma altra cosa è cercare di andare oltre, per cercare di prevedere in dettaglio quello che l'aumento dei gas serra (non solo l'anidride carbonica, ma anche altri, come il metano) potrà causare a parametri macroscopici come la temperatura, l'alternarsi delle stagioni, la distribuzione delle piogge e via, via in un accavallarsi di effetti, fino alla distribuzione delle malattie infettive, delle oscillazioni di mortalità per ogni causa e, in generale, fino agli effetti sull'economia in generale. Per rispondere a queste domande i ragionamenti qualitativi non bastano. Occorre usare complicati metodi matematici, i modelli di simulazione, che ci forniscono le risposte a domande di questo tipo. La quantità e qualità delle interazioni nel sistema è però di portata tale che le proiezioni numeriche sono affette da sostanziali errori, incertezze anche molto grandi, che stendono un velo di nebbia sulle nostre predizioni del futuro. Quello che stiamo cercando di fare, infatti, è di cercare di prevedere mutamenti nella distribuzione di probabilità degli eventi atmosferici e climatici, un programma scientifico che richiede lo sviluppo di un linguaggio molto avanzato e l'uso di un dizionario specializzato, che possono essere pienamente apprezzati solo con un lungo addestramento. Spesso la traduzione di questo linguaggio specializzato al linguaggio comune si esprime in una serie di affermazioni "deboli", dove le poche affermazioni precise, vengono diluite con una serie di precisazioni ed incisi, tese a raffigurare la complessità della realtà che ci si trova di fronte, o a misurare la nostra ignoranza.

In questo quadro difficile di problemi irriducibili, nel senso che occorre prendere i problemi in tutta la loro complessità e che poco si prestano a semplificazioni semplicistiche è facile arrivare alla conclusione che

la nostra conoscenza è scarsa e i nostri metodi inefficaci. Invece abbiamo fatto enormi progressi. Negli ultimi 30 anni, la nostra comprensione del sistema climatico e l'uso dei modelli numerici, ci ha fatto fare enormi passi avanti portandoci a poter fare scenari dei cambiamenti climatici in funzione delle varie ipotesi sull'andamento della concentrazione di gas serra nel futuro. Tali scenari servono da base di partenze per altri studi che arrivano a fare a loro volta scenari degli impatti dei cambiamenti climatici sull'economia e sulla società in generale.

Sulla salute, per esempio, gli scenari forniscono indicazioni sulla frequenza relativa delle ondate di calore, e di gelo, fattori di stress per le categorie più vulnerabili. Il cambiamento di habitat dei vettori di importanti malattie, causato dalla modifica delle condizioni predominanti di temperatura e precipitazione, porta alla possibile diffusione di malattie in nuove zone, come la chikungunya in Italia, dove è già presente il vettore della dengue. Il cambiamento di precipitazioni fa cambiare anche l'areale delle zecche, presenti nei boschi umidi, favorendo la diffusione della malattia di Lyme.

I flussi turistici vengono ad essere interessati in modo importante, sia in funzione della temperatura dei paesi di partenza, sia in quella dei paesi di destinazione. E naturalmente le scelte del turismo "permanente", composto da trasferimenti alla fine della vita lavorativa, sono anch'essi parzialmente determinati dal cambiamento climatico.

I flussi migratori, specialmente dalle zone semiaride, infine rischiano di essere fortemente influenzati dalle conseguenze dirette, attraverso lo stress sulle risorse idriche e danni all'agricoltura, che indirette, destabilizzazione sociale ed economica, dei cambiamenti climatici.

## Longevità creativa

Marcello Cesa-Bianchi<sup>1</sup>, Carlo Cristini<sup>2</sup>, Giovanni Cesa-Bianchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Milano, <sup>2</sup>Università degli Studi di Brescia

### Area tematica: Longevità

Per molti secoli la longevità è stata considerata una fase complicata dell'esistenza, anticipatoria della morte e contrassegnata da personaggi illustri nel campo delle arti e delle scienze.

Nel XX secolo, con l'aumento della popolazione anziana, la longevità ha cominciato ad essere studiata, specie in ambito medico-geriatrico. Anche la psicologia si è venuta ad occupare di tale fenomeno, descrivendone le caratteristiche e indicandone il percorso per poterla realizzare.

Convenzionalmente la longevità inizia a 85 anni e si delinea per una notevole variabilità: accanto a individui che presentano un valido equilibrio sul piano esistenziale, ne compaiono altri che manifestano varie forme di disabilità e/o malattie di diversa gravità, collocazione e natura.

Una funzione, riconosciuta e valorizzata negli ultimi decenni, è quella della creatività: si è dimostrato che non compare solo nell'infanzia o in individui eccezionali, ma è presente per tutta la vita in ogni persona e che si può esprimere in varie aree. Ogni longevo presenta una potenzialità creativa, della quale non è molto spesso consapevole, ma che, quando lo diventa, gli permette di vivere in modo più sereno.

Le ricerche hanno dimostrato che tale consapevolezza si conquista fundamentalmente nel corso della longevità e consente di scoprire di se stessi qualcosa che si è sempre ignorato (Cesa-Bianchi 1998, 2002, 2006).

Donatello, ultraottantenne, porta a termine, nonostante soffrisse di una forma di parkinsonismo, il pulpito bronzeo della Chiesa di San Lorenzo, interpretando in modo completamente innovativo la resurrezione di Cristo; non più un risorto trionfante e glorioso, ma un uomo ancora ferito e addolorato per quanto accaduto. Michelangelo poco prima di morire, a 89 anni, lavora alla sua ultima opera, la Pietà Rondanini e modifica radicalmente il rapporto fra la madre e il figlio. Rimuove la testa del Cristo, staccata dalla madre e la ricolpisce nel petto di Maria. Il figlio rientra nel corpo della madre: è l'immagine, la ricerca di una unità, forse di infinito e perfezione, che accompagna Michelangelo nei suoi ultimi giorni e che artisticamente riesce a realizzare.

Tiziano, novantenne, divenuto quasi cieco, non com-

pleta i suoi ultimi dipinti utilizzando il pennello, ma le stesse dita che intinge nel colore: le capacità cromatiche che si acquistano con l'esperienza, riflettono la continuità e la forza del processo creativo.

Pablo Picasso realizza a 91 anni, un anno prima di morire, il suo ultimo capolavoro: il Moschettiere, una figura energica, fiera, pronta a sfidare, a confrontarsi apertamente con quanto la vita propone.

E quanti altri artisti hanno continuato da longevi ad esprimere il loro talento, producendo lavori di elevato valore, a ricercare se stessi, fino al termine, a tradurre in capolavori – talvolta anche in chiave umoristica (Cesa-Bianchi et al. 2013) – i loro ultimi sentimenti e immagini, la loro ultima creatività? (Cristini et al. 2011).

E quanti personaggi famosi e persone comuni hanno saputo ritrovare o rinnovare il loro spirito creativo, reinventarsi la vita nei loro ultimi anni?

Sosteneva Vasilij Kandinskij: «Un'opera d'arte ha origine nello stesso modo in cui ebbe origine il cosmo: attraverso catastrofi che dal caotico fragore degli strumenti formano infine una sinfonia la quale ha nome armonia delle sfere. La creazione di un'opera d'arte è la creazione di un mondo», ed è anche la storia e la fine di un uomo, di un vecchio. E scriveva Italo Calvino: «La vita di una persona consiste in un insieme di avvenimenti di cui l'ultimo potrebbe anche cambiare il senso di tutto l'insieme».

La longevità consente pertanto di completare la conoscenza e la realizzazione di se stessi, in funzione di quello che è stato indicato come ultima creatività. Per molti individui la longevità cessa di essere la fase che prepara alla morte e diventa il periodo nel quale si conosce il significato essenziale della propria esistenza.

### Bibliografia

Cesa-Bianchi, M. (1998). *Giovani per sempre? L'arte di invecchiare*, Laterza, Roma

Cesa-Bianchi, M. (2002). Comunicazione, creatività, invecchiamento, *Ricerche di Psicologia*, 3, 25: 175-188

Cesa-Bianchi, M. (2006). Lectio, in: *Laurea honoris causa in Scienze della Comunicazione*, Università degli Studi Suor Orsola Benincasa, Napoli

Cesa-Bianchi, M., Forabosco, G., Cristini, C., Cesa-Bianchi, G., Porro, A. (2013). *Umorismo, creatività e invecchiamento*, Aracne, Roma



Cesa-Bianchi, M., Cristini, C. (2013). L'anziano e le sue potenzialità creative, *Giornale della Accademia di Medicina di Torino*, Anno CLXXVI: 317-330

Cesa-Bianchi, M., Cristini, C. (2014). *Come invecchiare. Dalla psicologia generale alla psicogerontologia*, Aracne, Roma

Cristini, C., Cesa-Bianchi, M., Cesa-Bianchi, G., Porro, A. (2011). *L'ultima creatività. Luci nella vecchiaia*, Springer, Milano

## Computerized cognitive training in patients affected by early-stage Alzheimer's disease is worth doing: Evidence from a pilot randomized controlled clinical study

Marco Cavallo<sup>1</sup>, Edyta Monika Hunter<sup>2</sup>, Harriet Johnston<sup>3</sup>, Chiara Angilletta<sup>4</sup>

<sup>1</sup>eCampus University of Novedrate (Como, Italy) Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri (Torino), <sup>2</sup> Canterbury Christ Church University, Department of Psychology, Politics and Sociology, Tunbridge Wells, England (UK), <sup>3</sup>The University of Calgary, & Psychological Services at the Calgary Board of Education, Calgary, Alberta, Canada, <sup>4</sup>Assisted Health Residence "Eremo dei Camaldolesi", Pecetto Torinese (Torino), Italy; Assisted Health Residence "Ville Roddolo", Moncalieri (Torino)

### Area tematica: Fragilità

#### Introduction

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, affecting around 9,000,000 persons in Europe and almost 50,000,000 persons worldwide. AD typically presents with significant neuropsychological deficits, mainly in the realm of memory, attention, concentration, and executive functions. These deficits contribute to reduce patients' functional status, and often prevent them from continuing to live safely at home. Cognitive training can be a useful rehabilitation tool in this clinical domain, even if to date only few studies have been conducted with proper methodology. In this randomized, controlled clinical study, we implemented a novel computerized cognitive training involving a large group of early-stage AD patients, to identify its positive effects at a neuropsychological level and to investigate whether they were stable after 6 months, as compared to a standard control intervention.

#### Method

Eighty AD patients were randomized in two groups: 40 patients in the experimental group used a structured rehabilitative software three times a week for 12 consecutive weeks aimed at training memory, attention, executive function and language skills; whereas 40 patients in the control group underwent a standard cognitive stimulation not specifically designed for rehabilitation purposes.

#### Results

Main results of the study showed that the computerized training was effective in improving patients' performance in several cognitive tasks. More precisely, a Repeated Measures General Linear Model considering groups' performance at the three assessment points (before training, after training, and at the 6-month follow-up) showed a significant interaction effect for: digit span forward ( $F(2,74) = 2.785$ ,  $p = 0.03$ ) and backward ( $F(2,74) = 3.183$ ,  $p$

$= 0.02$ ), two-syllable words test ( $F(2,74) = 3.491$ ,  $p = 0.004$ ), Rivermead Behavioural Memory Test immediate ( $F(2,74) = 2.877$ ,  $p = 0.03$ ) and delayed ( $F(2,74) = 3.783$ ,  $p = 0.003$ ), Token test ( $F(2,74) = 4.783$ ,  $p = 0.001$ ), and Brixton test ( $F(2,74) = 8.783$ ,  $p < 0.001$ ). For all of them, experimental group performed significantly better than controls after the implementation of the specific rehabilitation training.

**Conclusions** Patients in the experimental group showed a significant improvement in various neuropsychological domains, and their achievements were stable at least for 6 months after the end of the computerized intervention. This study suggests an useful computerized cognitive training in AD, and should prompt further investigations about the generalizability of patients' acquired skills to more ecologically-oriented tasks.

# Valutazione automatica e domiciliare della funzionalità motoria della mano nell'anziano con malattia di Parkinson

Claudia Ferraris, Roberto Nerino

Istituto di Elettronica e di Ingegneria dell'Informazione e delle Telecomunicazioni (Consiglio Nazionale delle Ricerche)

## Area tematica: Tecnologia

### I. Stato dell'arte

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa, cronica e progressiva, che colpisce 230.000 persone in Italia [1], di cui il 70% ha più di 65 anni con il picco intorno agli 80: considerando il progressivo invecchiamento della popolazione [2], il numero ed il costo economico/sociale sono destinati a crescere. I tipici sintomi motori della malattia sono valutati, in ambulatorio, dal neurologo con i task definiti dalla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [3]. Dal momento che la difficoltà motoria (score UPDRS 0: normale – UPDRS 4: grave) e le sue fluttuazioni giornaliere incidono pesantemente sulla qualità della vita, una terapia farmacologica ottimizzata è fondamentale per migliorare lo stato neuro-motorio e ritardare le complicanze a lungo termine (es. discinesie). Richiede però un monitoraggio, quotidiano e puntuale, impossibile con i metodi tradizionali (es. il diario giornaliero del paziente). Una possibile soluzione è la valutazione oggettiva, automatica e domiciliare dei task UPDRS con soluzioni tecnologiche innovative [6] che utilizzano la correlazione tra movimento e valutazione neurologica. Alcune sono basate su sensori indossabili [4][5], ma risultano piuttosto invasive per gli arti superiori. Il nostro sistema ottico, basato su camere di profondità, consente la valutazione automatica domiciliare dei task motori della mano (FT-Finger Tapping, OC-Apertura/Chiusura e PS-Prono/Supinazione) in modo non invasivo, a basso costo ed adatto a soggetti con difficoltà motoria.

### II. Metodo

Il sistema consiste di una camera RGB-Depth (colore e profondità) per la cattura del movimento e di un PC con monitor per l'analisi, la valutazione automatica e l'interazione "uomo-computer" tramite un'interfaccia gestuale e visuale. Il soggetto esegue i task UPDRS indossando un guanto leggero con opportune zone colorate. Gli algoritmi di Computer Vision ricavano le traiettorie spaziali del movimento delle zone colorate, in modo robusto, grazie all'uso combinato di colore e profondità. L'accuratezza è stata verificata con un sistema standard di analisi del movimento. Un insieme di parametri (es. ampiezza, velocità, ritmo, regolarità, fatica) ed anomalie (es. esitazioni, freezing, incompleti) è ricavato dalle traiettorie. Sono

stati reclutati 30 soggetti PD (63-81 anni) e 10 soggetti sani HC (55-75 anni) per creare i database di riferimento delle prestazioni motorie (trials) per ogni task. I trials sono stati usati sia per la selezione dei parametri cinematici più correlati allo score UPDRS neurologico che per l'addestramento di classificatori supervisionati con tecniche di apprendimento automatico. Dalle associazioni "parametri cinematici-score UPDRS neurologico" dei trials, i classificatori creano modelli predittivi per assegnare un punteggio UPDRS ai parametri cinematici di nuove prestazioni motorie. La valutazione oggettiva ed automatica della prestazione motoria è stata sintetizzata in un Coefficiente di Impaccio Motorio (CIM) calcolato dalle predizioni dei classificatori.

### III. Risultati

I parametri cinematici selezionati correlano significativamente ( $p > 0.7$ ) con lo score UPDRS neurologico. L'accuratezza dei classificatori è stata valutata con il metodo "leave-one-out". Per FT sono stati usati 150 trials (con score neurologico tra UPDRS 0: normale – UPDRS 3: moderata difficoltà): l'accuratezza di classificazione è ~98% (PD vs HC) e ~80% (su score UPDRS). Per OC, invece, 60 trials (con score neurologico tra UPDRS 0 – 3): l'accuratezza è ~70% (PD vs HC) e ~60% (su score UPDRS). L'accuratezza per PS è in valutazione. Il CIM è un valore continuo mentre lo score UPDRS è un valore discreto: il CIM permette quindi una valutazione oggettiva della difficoltà motoria molto più fine, mostrando una forte Intra Class Correlation (ICC > 0.75) con lo score UPDRS neurologico. Inoltre, per verificare le potenzialità sul campo, il sistema è stato usato in un primo test di monitoraggio domiciliare su un soggetto PD (65 anni, UPDRS 0-1 neurologico, 2/3 sessioni al giorno per 5 settimane). La post-analisi ha mostrato una valutazione oggettiva allineata allo score UPDRS neurologico, una asimmetria motoria di ~0.25 UPDRS (destra vs sinistra) ed ha permesso di individuare le fasce orarie e le settimane con le prestazioni migliori e peggiori.

### IV. Conclusioni

La valutazione della funzionalità della mano è utile nel Parkinson per l'analisi di fluttuazioni, asimmetrie ed effetti della terapia farmacologica. Più in generale, per aspetti tipici della motricità nell'anziano (es. bra-

dicinesia e difficoltà con movimenti ripetuti, sequenziali o alternati) che hanno ricadute pratiche sulla quotidianità (autonomia) e sulla sfera emotiva (senso di incapacità). In questo contesto, il sistema è utile come strumento di supporto, anche domiciliare, per rilevare alterazioni funzionali e favorire un trattamento mirato finalizzato al miglioramento dello stato di salute e del benessere dell'anziano patologico e non.

### **Bibliografia**

- [1] Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe, S. Von Campenhausen et al, Eur. Neuropsych. 2005
- [2] Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030, E.R. Dorsey et al, Neurology 2007
- [3] The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations, Mov.Dis.Society, Mov. Disord. 2003
- [4] Impairments of Speed and Amplitude of Movement in Parkinson's Disease: A Pilot Study, A.J. Espay et al, Mov. Disord. 2009
- [5] Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's Disease using wearable sensors, S. Patel et al, IEEE Trans.Inf.Tech.Bio.2009
- [6] Technologies Assessing Limb Bradykinesia in Parkinson's Disease, H. Hasan et al, J.Park.Dis. 2017

## Hypercholesterolemia: key player in atherosclerosis and Alzheimer's disease pathogenesis

Simona Gargiulo, Gabriella Testa, Erica Staurenghi, Serena Giannelli, Paola Gamba, Gabriella Leonarduzzi

Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, San Luigi Hospital, Orbassano

### Area tematica: Fragilità

**Background:** Cholesterol can be synthesized from the body and introduced with animal-derived foods. It is an essential molecule for body health since it is involved in several important functions such as building of cell membranes and hormone synthesis. The lipophilic cholesterol is carried by lipoproteins and becomes an enemy for health when its blood levels are increased and undergo chemical modifications. It is well known that hypercholesterolemia is a risk factor for age-related diseases, in particular for atherosclerosis and Alzheimer's disease (AD). Their incidence is progressively increasing associated with ageing of population and they represent the main causes of morbidity and mortality in developed countries. Several data support the key role of cholesterol oxidation derivatives, named oxysterols, in the onset and progression of both atherosclerosis and AD.

Chronic inflammation is the common driving force of these diseases which triggers a variety of detrimental processes and cellular changes leading to clinical manifestations.

Concerning atherogenesis, inflammation promotes the development of a vulnerable plaque whose rupture can cause myocardial infarction and stroke, while it is well known the key role of inflammation in the progression of neuropathological changes in AD, resulting in neuronal dysfunction and death.

In this connection, we studied the role of oxysterols in the induction of inflammatory state that contribute to i) atherosclerotic plaque instability and rupture and ii) neuroinflammatory changes in AD progression.

**Methods:** Human promonocytic U937 cells and human neuroblastoma SH-SY5Y cells were incubated with oxysterols and relative gene expression was evaluated by real time RT-PCR; protein levels were measured by Western blotting and ELISA. Gelatinolytic activity was analyzed by zymography and gene silencing was obtained by siRNA transfection.

**Results:** Concerning atherosclerosis, we observed that 27-hydroxycholesterol (27OH), the most abundant oxysterol in the plaque, increases metalloproteinase-9 (MMP-9) levels by inducing the release of proinflammatory cytokines Toll-like receptor (TLR)4-dependent. The proinflammatory property of 27OH was also demonstrated by the up-regulation of

important inflammatory mediators, such as cyclooxygenase(COX)-2 and membrane bound prostaglandin E synthase (mPGES)-1, enzymes involved in prostaglandin production. The crucial role of inflammation in up-regulating MMP-9 expression was confirmed by using NS-398, a specific COX-2 inhibitor, and epigallocatechin gallate, a polyphenolic compound with anti-inflammatory properties.

Recently, it has been reported that the proprotein convertase PCSK6 is increased in the fibrous cap of symptomatic carotid plaques, possibly associated with inflammation and extracellular matrix remodeling. Although the role of PCSK6 in cancers is well demonstrated, its role in atherosclerosis has been poorly characterized. Our results indicate that an oxysterol mixture, whose composition is similar to that found in human atherosclerotic plaques, induces both expression and activity of PCSK6 in U937 cells and that MMP-9 activity is reduced by PCSK6 gene silencing. Further, it is now known that oxysterols represent the missing link between altered brain cholesterol metabolism and AD. The brain can eliminate the cholesterol in excess only through the formation and excretion of oxysterols. To investigate the role of oxysterols in AD progression, we treated SH-SY5Y cells with 24OH, 27OH, and 7 $\beta$ OH.

Following incubation of neuronal cells with 24OH, 27OH, and 7 $\beta$ OH, we observed an increase of some inflammatory mediators (e.g. CD36,  $\beta$ 1-integrin, interleukins, MMP-9) via TLR4/COX-2/mPGES-1. These data were confirmed by cell treatment with quercetin, a natural anti-inflammatory molecule. Notably, the effect of quercetin was enhanced when it was loaded into nanoparticles that favor its bioavailability to reach target cells. These results were confirmed in AD brain tissues where a variety of oxysterols was identified and we also observed an enhancement of the same inflammatory mediators; moreover, a reduction of sirtuin 1, an enzyme which regulates several anti-inflammatory pathways, was observed with the progression of AD.

**Conclusions:** Our results suggest that hypercholesterolemia, by increasing oxysterol levels which can accumulate in the artery wall and in the brain, sustains an inflammatory state which is the main trigger of atherosclerosis and AD development favoring, respectively, plaque vulnerability and neurodegeneration.

**CALL FOR ABSTRACT**

---

## Empowering executive functions in healthy elderly: Cognitive Training and multi-session Non-Invasive Brain Stimulation protocols

Michela Balconi, Davide Crivelli

Research Unit in Affective and Social Neuroscience, Department of Psychology, Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

### Area tematica: Longevità

#### State of the art

Cognitive consequences of aging are mainly due to deterioration of prefrontal structures and connections. In addition, functional evidences highlighted that elderly show compensatory neural activity when they are engaged in cognitive tasks. Those changes in activation patterns might be deemed as targets for empowerment interventions. Namely, the re-activation of networks supporting cognitive functions by non-invasive brain stimulation (NIBS) might lead to an improvement of the functional profile. Nonetheless, that potential for cognitive empowerment and prevention is still understudied. Further, the vast majority of studies focusing on the effect of NIBS on cognitive performances in older people usually implement single-session stimulation protocols. The present study aims at investigating the efficacy of an integrated multi-session prefrontal neuromodulation protocol in improving executive control in healthy elderly.

**Methods:** 33 volunteers were randomly divided into a neuromodulation, an active control (cognitive training only), and a wait-list control group and underwent a standardized neuropsychological and electrophysiological (task-related event-related potentials recording) assessment before (t0) and after (t1) the intervention period. The integrated protocol lasted eight weeks and included three sessions per week.

**Main results:** Comparison of t0 and t1 data highlighted improved cognitive profiles for the neuromodulation group. In particular, we observed an increase in Raven's progressive matrices scores, a potential neuromodulation-induced increase in Stroop test scores, better post-intervention performances at a fluency and conceptual flexibility test (word association fluency test), and an improvement of performances at an attention test (attention matrices). Even performances at a computerized attention task and relative automatic orienting electrophysiological responses were greater in t1 with respect to t0 for the neuromodulation group.

**Conclusion:** We suggest that present findings might mirror the empowerment of executive control exerted by prefrontal areas and – in agreement with participants' positive reports on their experience – that they may hint at interesting potential implications in terms of intervention opportunities.

## Social contexts and cognition in the elderly: the case of Brescia

Niccolò Casnici<sup>1</sup>, Alessandra Marengoni<sup>2</sup>, Marco Tononi<sup>1</sup>, Flaminio Squazzoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Economics and Management, University of Brescia, <sup>2</sup>Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia

### Area tematica: Longevità

#### State of the art

Recent research on ageing has shown that social ties matter for the cognitive status of the elderly (e.g., Wenger 1996; Park et al. 2013; Tsai and Papachristos 2015; Bianchetti et al. 2017). In general, the elderly with a rich social network and more active social life have more knowledge of healthy behaviour, can self-manage chronic diseases better and are more likely to take preventive measures (e.g., Devlin and Rudolph-Zbarsky 2014; Mulawa et al. 2016). Moreover, richer social connections expose the elderly to higher cognitive stimuli with beneficial effects on their memory and other cognitive processes (e.g., Ellwardt et al. 2013, 2015).

Recently, health studies have estimated the impact of social networks on a variety of health indicators in various elderly populations (e.g., Li and Zhang 2015). While most studies have found that the size of an elder's social network matters the most, especially on cognitive performance and well-being (e.g., Bennett et al. 2006; Rafnsson, Shankar and Steptoe 2015), others have suggested looking at the impact of more specific network characteristics, such as variety of contacts and type of relationships (e.g., Ellwardt et al. 2013, 2015). Individuals are not only embedded in social networks but also live in neighbourhoods that might offer important resources, such as social engagement, civic participation, leisure and hobbies, which all give relevant benefits for their health (e.g., Prins et al. 2014; Kim and Kawachi 2017).

#### Methods

Our study aims to look at possible associations between specific characteristics of social networks, neighbourhood-level social capital and cognitive impairment in the elderly. The study consisted of an interview-based research on a randomly selected sample of 816 elderly individuals living in the city centre of Brescia, Italy.

Firstly, we assessed the cognitive status of the respondents using the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975). Secondly, we measured social networks of the elderly on a micro-scale to verify whether specific network features were associated with cognitive impairment. We collected

data on social networks by including questions mentioning important resources and personal contacts that the elderly typically need (e.g. home help, personal advice and economic support). Finally, we estimated neighbourhood-based social capital by measuring the number and type of civic, social and cultural associations and geo-localizing the potential availability of the potential resources in the immediate surroundings of the elderly. Data were extracted from a recent census of non-profit associations in Brescia and included 665 associations.

In order to examine the associations between cognitive impairment and social factors, we developed a set of logistic regression models in which we considered cognitive impairment as dependent variable and demographic, network and social capital variables as regressors.

#### Results

Our results showed that social networks and social capital were associated with cognitive impairment. More precisely, the degree of personal networks (i.e., the size of the social network in terms of number of contacts) and the percentage of welfare associations in the neighbourhoods had a positive effect on cognitive impairment.

#### Discussion and conclusion

Our results showed that the elderly might have relevant cognitive benefits from having a set of large social connections and a vital associational life in their surroundings.

This confirms previous findings concerning the positive effect of being embedded in large personal networks on the elderly's enhanced cognitive functioning (e.g., Fratiglioni et al. 2004; Holtzman et al. 2004) as does the higher participation in social activities (e.g., Wang et al. 2002; James et al. 2011). While social networks can also reduce stress (Dickinson et al. 2011; Wilson et al. 2011), here, they are probably more important in providing cognitive stimuli that are beneficial for cognitive status (e.g., Hultsch et al. 1999). Furthermore, our results suggest that the elderly could benefit from living in neighborhoods rich with associations, as these typically offer access to potentially relevant welfare resources and expose the elderly to more socially and



cognitively active lifestyles (e.g., Kawachi, Subramian and Kim 2008).

Our findings have interesting policy implications. Improving the quality of associational life at the neighborhood level and creating opportunities for the elderly to connect with a varied set of social contacts beyond the family and close friends could have positive implications. Reducing cognitive impairment even only minimally could have important economic implications on the sustainability of health care systems.

### Main references

Bennett D. A., Schneier J. A., Tang Y., Arnold S. E. and Wilson R. S. 2006. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology* 5(5): 406-412.

Bianchetti L., Squazzoni F., Casnici N., Bianchini D., Garrafa E., Archetti C., Romani V., Rozzini L., Melchiori M., Fiorentini C., Uberti D., Calza S. and Marengoni A. 2017. Social networks and health status in the elderly: the 'ANZIANI IN-RETE' population-based study. *Aging Clinical and Experimental Research*, DOI 10.1007/s40520-017-0726-7.

Devlin R. A. and Rudolph-Zbarsky J. 2014. Social networks and the probability of having a regular family doctor. *Social Science & Medicine* 115: 21-28.

Dickinson W., Potter G., Hybels C., McQuoid D. and Steffens D. 2011. Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 6(12): 1267-1274.

Ellwardt L., Aartsen M., Deeg D., Steverink N. 2013. Does loneliness mediate the relation between social support and cognitive functioning in later life? *Social Science & Medicine* 98: 116-124.

Ellwardt L., Van Tilburg T. and Aartsen M. 2015. The mix matters: complex personal networks relate to higher cognitive functioning in old age. *Social Science & Medicine* 125: 107-115.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res.* 12(3): 189-98.

Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B. 2004. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology* 3(6): 343-353.

Holtzman R., Rebok G., Saczynski J., Kouzis A., Wilcox Doyle K., Eaton W. 2004. Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *The Journals of Gerontology: Series B* 59(6):

278-284.

Hultsch D., Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. 1999. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging. *Psychology and Aging* 14(2):245-263.

James B., Wilson R., Barnes L. and Bennett D. 2011. Late-life social activity and cognitive decline in old age. *Journal of the International Neuropsychological Society* 17(6): 998-1005.

Kawachi I., Subramian S. V. and Kim D. (Eds.). 2008. *Social capital and health*. New York: Springer Science.

Kim E. S. and Kawachi I. (2017) Perceived Neighborhood social cohesion and preventive healthcare use. *American Journal of Preventive Medicine*, doi: 10.1016/j.amepre.2017.01.007.

Li T. and Zhang Y. 2015. Social network types and the health of older adults: Exploring reciprocal associations. *Social science & medicine* 130: 59-68.

Mulawa M., Yamanis T. J., Hill L. M., Balvanz P., Kajula L. J. and Maman S. 2016. Evidence of social network influence on multiple HIV risk behaviors and normative beliefs among young Tanzanian men. *Social Science & Medicine* 153: 35-43.

Park N., Jang Y., Lee B., Ko J., Haley W., Chiriboga D. 2013. An Empirical Typology of Social Networks and Its Association with Physical and Mental Health: A Study With Older Korean Immigrants. *The Journals of Gerontology: Series B* 70(1): 67-76.

Prins R. G., Beenackers M. A., Boog M. C., Van Lenthe F.J., Brug J. and Oenema A. 2014. Neighbourhood social capital as a moderator between individual cognitions and sports behaviour among Dutch adolescents. *Social science & Medicine* 105: 9-15.

Ranfsson S. B., Shankar A. and Steptoe A. 2015. Longitudinal influences of social network characteristics on subjective well-being of older adults: Findings from the ELSA study. *Journal of Aging and Health* 27(5): 919-934.

Tsai A. C. and Papachristos A. V. 2015. From social networks to health: Durkheim after the turn of the millennium. *Social science & Medicine* 125: 1-7.

Wang H., Karp A., Winblad B. and Fratiglioni L. 2002. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Epidemiology* 155(12): 1081-1087.

Wenger G. 1996. Social Networks and Gerontology. *Reviews in Clinical Gerontology* 6(3): 285-293.

Wilson R., Begeny C., Boyle P., Schneider J. and Bennett D. 2011. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 19(4): 327-334.

## Argento Attivo: Vivere bene oltre i 60

Giorgia Micene<sup>1</sup>, Loredana Balla<sup>2</sup>, Ruben Bertolusso<sup>1</sup>, Annelisa Guasti<sup>1</sup>, Laura Marinaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ASL CN2 Alba-Bra, SSD Epidemiologia, Promozione salute e coordinamento attività di prevenzione, <sup>2</sup>ASL CN2 Alba-Bra, SS Servizio Sociale Distretto di Bra

### Area Tematica: Longevità

#### Stato dell'arte

*Argento Attivo: vivere bene oltre i Sessanta* è un progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma CCM 2015, attuato in Piemonte, Veneto, Marche e Sicilia e specificamente nei territori delle AA.SS.LL. CN2 Alba-Bra, Torino, Alessandria, Rovigo, Ancona e Palermo.

Il progetto promuove la salute e il benessere psico-sociale degli anziani che vivono presso il proprio domicilio in condizione di totale o parziale autosufficienza, e di quelli più "fragili" assistiti da un caregiver (familiari, volontari e badanti). Il programma si articola in diverse attività che mirano sia a migliorare la qualità dell'assistenza degli anziani a domicilio, – attraverso percorsi di formazione rivolti ai caregiver – che a favorire l'avvio di iniziative di promozione della salute e della socialità che mirano al coinvolgimento di anziani "attivi" attraverso percorsi di cittadinanza attiva.

Il presente lavoro si focalizza sulle iniziative realizzate nel territorio dell'ASL CN2 relative al Filone degli "anziani attivi", ossia quegli anziani che sono diventati promotori di salute e benessere nei confronti dei loro coetanei al fine di contrastare la frequente condizione di isolamento e marginalità.

Elemento cardine di *Argento Attivo* è riconoscere e valorizzare il ruolo degli anziani attivi nel: trasmettere messaggi di prevenzione e promozione della salute; progettare iniziative di contrasto dell'isolamento sociale e di promozione della salute e solidarietà tra vicini di casa; favorire la creazione di reti sociali di prossimità; svolgere il ruolo di "antenne" nell'intercettazione degli anziani fragili.

#### Approccio metodologico

Il Filone Anziani Attivi utilizza la progettazione partecipata unita al modello della Peer education. Gli elementi chiave sono: i pari, il facilitatore e la rete; gli strumenti utilizzati: *focus group*, ecomappa, gruppi di discussione.

*I PARI*: progettazione partecipata significa rivolgersi all'anziano non come fruitore passivo ma come soggetto esperto e interlocutore privilegiato riguardo i propri bisogni e dei pari (più o meno fragili), le ri-

sposte idonee e le modalità di attuazione delle stesse. *IL FACILITATORE*: in questa modalità, fruitore e promotore delle attività coincidono, ma è necessaria la presenza di un facilitatore che renda possibile la realizzazione degli iniziali incontri di progettazione partecipata, l'emergere delle proposte e che ne garantisca la realizzazione.

*LA RETE*: favorisce l'incontro tra domanda e risorsa, individuando e sollecitando i soggetti attivi sul territorio in grado di fornire risposte alle proposte emerse dalla progettazione partecipata.

#### Principali risultati

N. Gruppi di Anziani Attivi reclutati in ogni area di intervento:

8 Gruppi di anziani attivi con 130 partecipanti.

N. di percorsi di cittadinanza attiva in ogni area di intervento:

Tutti i Gruppi hanno svolto in media un percorso di 8 incontri a cadenza bimensile.

N. di iniziative di promozione della salute e della socialità in ogni area di intervento:

Distretto di Alba: 18 iniziative con 264 anziani coinvolti; Distretto di Bra: 14 iniziative con 220 anziani coinvolti.

Le iniziative attuate includono camminate (*Passeggiare in Salute e Martedì d'Argento*. Cortemilia. *La salute vien camminando...camminiamo insieme!* Alba), gruppi di narrazione (*Andama a Vijè*. S.Stefano Belbo), cicli di incontri tematici (*Giovedì d'Argento*. Alba), partecipazione a feste o eventi specifici etc.

Costruzione di Reti di prossimità: il coinvolgimento degli anziani attivi insieme alle agenzie del territorio (Consorzio Socio assistenziale, Comuni, Agenzie formative, Cooperative, Pastorali della Salute e dello Sport, Associazioni di volontariato e Circoli Locali) ha favorito lo sviluppo di reti di prossimità, processo sempre in evoluzione che necessita di una costante manutenzione da parte dei soggetti interessati.

#### Conclusioni

La progettazione partecipata, se richiede un importante investimento di tempo sia per il proponente che per i partecipanti, in quanto occorre stabilire una re-

lazione di fiducia tra i soggetti coinvolti – anziani e attori della rete –, pur tuttavia garantisce un alto livello di adesione alle attività proposte e una maggiore corrispondenza ai bisogni dei soggetti destinatari.

Il confronto e l'interazione tra anziani di età diverse necessita di un lavoro di facilitazione e mediazione da parte di un operatore esperto dedicato affinché si creino legami e reti sociali stabili.

I partecipanti alla progettazione hanno prediletto attività da realizzare in gruppo e in particolare quelle in cui è stata riconosciuta la competenza di uno, o più, dei partecipanti, per esempio come guida durante le escursioni o come esperto in tematiche legate al territorio.

Il legame con il territorio, la storia e le tradizioni sono gli elementi che hanno orientato in modo significativo le attività realizzate.

## Towards an Integrated Management of Chronic Diseases: P.I.C.A.S.S.O. Project - Experience of the Health Local Unit of Alessandria (Piedmont Region)

Elide Azzan<sup>1</sup>, V. Amprino<sup>2</sup>, M.E. Focati<sup>3</sup>, M.R. Gualano<sup>2</sup>, R. Siliquini<sup>2</sup>, R. Stura<sup>4</sup>, P. Varese<sup>5</sup>, G. Gentili<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Chief Medical Officer, Local Health Unit of Alessandria, <sup>2</sup> Department of Public Health Sciences and Pediatrics - University of Turin, <sup>3</sup> Health Profession Department Director, Local Health Unit of Alessandria, <sup>4</sup> Director Primary Care, Health Local Unit of Alessandria, <sup>5</sup> Head of Department, General Medicine, Ovada Hospital, <sup>6</sup> Director General, Health Local Unit of Alessandria

### Area tematica: Fragilità

#### Introduction

Chronic diseases are the leading cause of mortality and morbidity in Europe, and research underline that these complex conditions will impose an even larger burden in the future. Nowadays they need a long-term and complex response, coordinated by different health professionals such as doctors, nurses, physiotherapists, extending into social care. Nevertheless, most health care today, is still structured around acute episodes. Given this background, the management of chronic diseases especially in elderly people is considered an important issue by policy-makers and researchers.

Between the Health Local Units (HLU) of Piedmont Region (North-Western Region), the HLU of Alessandria (AL) is one with the highest prevalence of aging population (27%). In this context, the Health Directorate carried out the PICASSO Project (Project of Integration and Appropriateness of Continuity of Primary and Hospital Care) which the aim of taking in charge frailty people (age, chronic diseases, socio-economic status, use of polypharmacy) to fully implement the clinical network as a multi-professional collaboration based on clinical and organizational appropriateness.

#### Material and methods

The Project is composed of three different but complementary parts: 1) Frailty Centre (FC); 2) Brief Territorial Observation (BTO); 3) Observational Research I come first! For better use of medicines.

The AL HLU has a population of 453.000 inhabitants, it includes 5 Hospitals and 4 Health Districts; between these Acqui Terme/Ovada, given the epidemiological characteristics (residents n. 27.840; >65 years of age n. 8.164) and the ongoing project of the Family and Community Nurse (FN), has been chosen for the first phase lasting one year (started on December 2015).

1) The Frailty Centre is a Unique Access Point in the territory and it is provided with a Family and Community Nurse. The Family Health Nurse helps individuals and families to cope with illness and chronic

disability, by spending a large part of their time working in patients homes, giving advice on lifestyle and behavioral risk factors, as well as substituting for the physician when the identified needs are more relevant to nursing expertise.

2) Four beds of Brief Territorial Observation, set up in the ward of General Medicine at Ovada Hospital, are managed by General Practitioners and nursing staff; the observation cannot exceed 24 hours.

3) The research Project I come first! aims to improve drug therapy appropriateness in elderly patients admitted to the ward of General Medicine at Ovada Hospital, through revision and deprescribing action (Beers Criteria).

In order to oriented patient in the prescribed therapy, a color code has been created and it has been inserted in the discharge letter; every medicine corresponds to a different color:

- red (life-saving, which may be interrupted only after medical prescription. The discontinuation of treatment could have dangerous health effects);
- yellow (essential medication that may be suspended by doctor in some conditions. Occasional withdrawal (eg: one day) does not endanger your health, but long-term suspension will seriously put you at risk of disease exacerbation or worsening of the clinical situation.
- green (prevention therapy whose temporary suspension does not endanger the major disease exacerbation. However, long-term suspension may result in acute exacerbations);
- white (supportive therapy such as lactic starters).

At the beginning of 2017, PICASSO was chose as House of Health and entered in the second phase (2017-2019).

#### Results

1) Patients taken in charge by the FN in the first phase were 124: 42 with diabetes, 28 heart failure, 24 COPD and 30 other (patients taken in charge from others lines of the Project) (mean age  $80 \pm 11.9$ ). 21 patients with COPD entered in a combined care integrated between pulmonary rehabilitation and FN with significant improvements: (difference before-after)

Walking Test  $p < 0.001$ , Bode Index  $p < 0.001$ , CODP Assessment Test  $p = 0.002$ , modified Medical Research Council  $p < 0.001$ .

2) The patients referred to the BTO were 42 (22 clinical observations, 8 transfusions, 7 therapy administration and 5 preparations for diagnostic tests) with a mean observation time hours  $5.8 \pm 5.7$  and mean age  $76.2 \pm 16.8$ .

3) Within the context of deprescribing we have been analyzed n.887 discharge letters (exclusion criteria: deaths=95, hospitalization>1=9, long-term patients=54, missing=118) and we have been considered for analysis n.611. Multivariate analysis showed that age  $\geq 80$  years old (OR=3.28 IC=1.35-7.97), significantly increases the likelihood of taking multiple medications at discharge whilst female gender is protective factor (OR=0.48 IC=0.32-0.74). Color code was inserted in the 60.3% of discharge letters. Comparing accesses 2015 vs. 2016 to Emergency Room at Ovada Hospital, a reduction of 5% has been registered.

### **Conclusions**

The integrated management of the frailty patient is desirable to strengthen the quality of the care.

## La valutazione oncogeriatrica nella gestione del paziente anziano oncologico

Elena Nicola<sup>1</sup>, Daniela Marenco<sup>2</sup>, Beatrice Culla<sup>1</sup>, Giampiero Canavero<sup>1</sup>, Cinzia Ortega<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ASL Cn2, Divisione di Medicina Generale, Ospedale di Bra, <sup>2</sup>ASL Cn2, Divisione di Oncologia, Ospedale di Alba e Bra

### Area tematica: Fragilità

#### Stato dell'arte

In questi anni, con l'invecchiamento globale della popolazione, il numero di pazienti anziani oncologici è aumentato. Una stretta collaborazione tra oncologi e geriatri si è resa indispensabile per la valutazione del grado di fragilità di questi pazienti e la conseguente pianificazione di un percorso diagnostico terapeutico personalizzato in base alle loro riserve funzionali, il loro stato di salute e consapevolezza di malattia e la loro situazione sociale (1). Quando il medico si avvicina ad un paziente anziano con cancro, necessita innanzitutto di identificare mediante un test di screening i pazienti potenzialmente fragili, che possano beneficiare della valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) ed conseguente percorso terapeutico personalizzato. Lo screening G8 è stato specificamente sviluppato e convalidato in oncologia per i pazienti anziani oncologici (2). È composto da 8 items che indagano lo stato nutrizionale, le capacità motorie, lo stato cognitivo, il numero di farmaci e la percezione del proprio stato di salute; il suo punteggio va da 17 (paziente non compromesso) a 0 (paziente fortemente compromesso).

I pazienti con punteggio uguale o inferiore a 14 vengono inviati all'Ambulatorio di Oncogeriatrica, dove, oltre alla valutazione oncologica, verrà eseguita la valutazione multidimensionale per identificare meglio i rischi e pertanto adattare il trattamento. I principali item geriatrici valutati nella VGM sono lo stato funzionale (scale ADL e IADL), la co-morbidità (scala CIRS-G), lo stato cognitivo e psicologico (scale SPSMSQ, GDS), il supporto sociale, lo stato nutrizionale (scala MNA), il numero di farmaci assunti (3).

**Approccio metodologico.** Da Gennaio 2017 la ASL CN2 ha avviato l'Ambulatorio di Oncogeriatrica. Il Servizio è aperto un giorno alla settimana ed è gestito da un oncologo e un geriatra. Lo screening del G8 viene eseguito durante la prima valutazione dei pazienti anziani ultrasettantacinquenni affetti da cancro sia durante la visita CAS sia direttamente nei reparti di degenza. Se i risultati del G8 sono inferiori o pari a 14, il paziente viene inviato al nostro servizio.

**Principali risultati.** Tra gennaio e maggio 2017 sono

stati valutati 25 pazienti (11 donne e 14 maschi). L'età media era di 83 anni (range 75-96). Il punteggio medio del G8 era 10.7 ( $\pm 2.9$ ). Le neoplasie riscontrate sono state: urologiche (9 pazienti), colon (7 pazienti), mammella (4 pazienti), polmone (4 pazienti), pancreas (1 paziente) e vulva (1 paziente). Il 44% dei pazienti era consapevole del proprio stato di salute, il 28% aveva solo una coscienza parziale della malattia e il 28% non aveva saputo di avere il cancro. Dopo la nostra valutazione, 13 pazienti hanno ricevuto terapie oncologiche convenzionali, 6 sono stati trattati con protocolli di terapia personalizzati, mentre 6 pazienti sono stati inviati a cure palliative perché troppo fragili. Per 3 pazienti la valutazione oncogeriatrica ha portato ad una scelta terapeutica completamente diversa dalla prima valutazione oncologica.

I pazienti giudicati "più fragili" erano soprattutto maschi (66%), cognitivamente più deteriorati ( $p=0.00$ ), in fase avanzata di malattia (il 68% aveva metastasi), con un BMI inferiore (21 vs 25 dei pazienti meno fragili), e soltanto il 17% aveva un caregiver rispetto al 61% dei pazienti più performanti ( $p = 0.05$ ).

#### Conclusioni

La nostra esperienza iniziale sottolinea che l'approccio multidisciplinare nei pazienti anziani con cancro è importante per individuare problemi geriatrici sconosciuti e garantire, dove necessario, trattamenti personalizzati. La presenza di deficit cognitivo, la fase avanzata di malattia e la situazione sociale inadeguata sono i fattori che ci hanno maggiormente influenzato nel decidere di non trattare il paziente, ma in futuro, con più pazienti e dati, potrebbero essere identificati altri fattori.

#### Bibliografia

1. Onco-Geriatric Approach for the Management of Older Patients with Cancer. Cesari M, Colloca G., Cerullo F, et al. J Am Med Dir Assoc 2011 Feb;12(2):153-9.
2. Screening for vulnerability in elderly cancer patients: Validation of the G8 screening test. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Plos One 2014; 9(12).
3. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Ann Oncol 2015 Feb;26(2):288-300.

## Dal Centro della Memoria al Progetto Mente Locale: la fragilità in un contesto sociale supportante

Stefania Caneparo<sup>1</sup>, Vito Marinoni<sup>2</sup>, Roberta De Martis<sup>3</sup>, Elena Ortone<sup>4</sup>, Alessandra Rasario<sup>4</sup>, Dario Amati<sup>4</sup>, Gabriella Braggion<sup>5</sup>, Anna Collobiano<sup>1</sup>, Stefania Papa<sup>6</sup>, Maria Grazia Coda Zabetta<sup>7</sup>, Franco Ferlisi<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Psicologa, Centro della Memoria ASL Biella, <sup>2</sup>Responsabile S.S.D.O. Lungodegenza e Geriatria territoriale, ASL Biella, <sup>3</sup>Psicologa Associazione A.i.m.a. Biella, <sup>4</sup>Geriatra ASL Biella, <sup>5</sup>Assistente Sociale Centro Memoria ASL Biella, <sup>6</sup>Geriatria post acuzie ASL Biella, <sup>7</sup>Infermiera Centro della Memoria ASL Biella, <sup>8</sup>Presidente Associazione A.i.m.a. Biella

### Area Tematica: Fragilità

#### Stato dell'arte

A partire dalle affermazioni del 2016 pubblicate dal World Alzheimer Report dell'Alzheimer Disease International (ADI), si evince la necessità e l'importanza di nuovi approcci (terapeutici farmacologici, non farmacologici ed assistenziali) al fine di prevenire e ritardare lo sviluppo delle patologie degenerative e di migliorarne l'assistenza.

Inoltre si è sentita la necessità di un nuovo concetto di fragilità, emerso in relazione alla sua applicabilità nella pratica clinica. Secondo questa visione, la fragilità viene interpretata come una condizione integrata e multidimensionale in cui multipli domini, come quello biologico, funzionale, psicologico e sociale, interagiscono tra loro caratterizzandola. Il termine fragilità identifica una condizione di vulnerabilità sia dal punto di vista fisico sia dal punto di vista emotivo ed affettivo.

#### Approccio metodologico

Partendo dal presupposto che i pazienti con la malattia d'Alzheimer, in particolare nella fase lieve/media e preclinica, vivono come stressante la demenza e le cambiate condizioni di vita, si deve presumere quello che gli studiosi Moos e Tsu affermavano parlando di compiti adattivi e di strategie di coping emotivo e operatorio. Verwoerd (1976, 1981) asserisce che la maggior parte delle strategie di coping siano di tipo emotivo, per tale affermazione l'ipotesi della ricerca è quella di verificare attraverso un questionario (scala Lickert domande a scelta multipla a risposta singola da 0 a 4) quanto il proporre laboratori in piccolo gruppo omogeneo per capacità, possa influire sulle strategie di adattamento e migliorare il benessere di vita della persona.

L'assunto di partenza è che anche all'interno di una situazione di "fragilità" la persona, se adeguatamente stimolata e supportata attraverso una attività specifica (stimolazione cognitiva in piccolo gruppo), può mantenere una qualità di vita soddisfacente e trovare

nel gruppo una risorsa per fronteggiare e gestire in maniera positiva la propria condizione.

Il questionario è stato somministrato agli utenti della Palestra della Memoria, il nostro centro in Biella in cui vengono svolti interventi psicosociali, le cui finalità sono: creare benessere, limitare l'insorgenza di disturbi del comportamento, stimolare le funzioni cognitive per mantenere le proprie autonomie il più a lungo possibile.

#### Principali risultati

Stimolati dai risultati positivi di studi Europei e Nazionali ("FINGER" e il "TRAIN THE BRAIN-COGNITIVE AND PHYSICAL TRAINING FOR SLOWING DEMENTIA") e rispondendo alle richieste delle persone che frequentano il Centro della memoria abbiamo realizzato iniziative multidisciplinari basate su interventi psicosociali: Palestra della Memoria, Gruppi psicoeducazionali, Caffè Alzheimer e gruppi di supporto per malati nelle fasi iniziali.

Dal 2010, nascita del Centro della Memoria, a luglio 2017 sono stati presi in carico 1680 persone con una prevalenza del genere femminile. Lo sviluppo del Centro ha premesso di fare diagnosi precoci come dimostrato dal punteggio del Mini-Mental State Examination (MMSE) della prima visita da un punteggio medio di 13.5 nel 2010 ad un punteggio medio di 23 nel 2017 con un incremento di pazienti in fase lieve o Mild cognitive impairment (MCI).

La Palestra della Memoria ad oggi è frequentata da 55 utenti al mese, con un flusso annuo di 130 persone. Sono attivi laboratori di Stimolazione Cognitiva, Reminiscenza, Psicomotricità, Orientamento nello Spazio e Arteterapia per caregiver. Dal 2016, su richiesta del territorio, la Palestra ha aperto una sede anche a Valle Mosso e dal 2017 a Cossato.

Sempre nell'ottica dell'approccio psico-sociale a settembre 2017 nascerà "Mente Locale", Centro di incontro pensato sull'esempio del progetto europeo "Meeting Center, best practice" dedicato sia alle persone con disturbi della memoria sia a persone sane nell'ottica dell'Invecchiamento attivo.

## **Conclusioni**

L'applicazione del modello psico-sociale, associato ad una diagnosi precoce e alla pluralità degli interventi nel territorio biellese, ha permesso il miglioramento della qualità di vita del malato e della famiglia. Le molteplici risposte alle domande dei caregiver e degli stessi pazienti hanno portato a spostare l'attenzione dalla sola malattia all'accettazione e ai principi di adattamento, creando maggior benessere nelle persone nell'ottica di sviluppare il modello già presente in molti paesi di "Dementia Friendly Communities".



## Uso degli antipsicotici atipici nel controllo dei Disturbi del Comportamento in Demenza. L'esperienza del Dipartimento di Salute Mentale dell'ASL CN2

Azzurra Martini, Enrico Pessina, Franca Rinaldi

Dipartimento di Salute Mentale ASL CN2 Alba-Bra

### Area tematica: Fragilità

#### Introduzione

Si stima che la demenza colpisca il 5-10% degli individui al di sopra dei 65 anni, arrivando fino al 30-40% negli ultra ottantacinquenni. L'agitazione psicomotoria con eteroaggressività, i deliri e le allucinazioni, globalmente definibili come Disturbi del Comportamento in Demenza (DCD), sono una delle più frequenti cause di richiesta di intervento specialistico e di accesso al Pronto Soccorso negli anziani con deterioramento cognitivo. L'incidenza di questi sintomi è variabile negli individui con le diverse forme di demenza (vascolare, Alzheimer e frontotemporale). Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento della prescrizione farmacologica per il trattamento dei DCD, in particolare a carico degli antipsicotici atipici. Abbiamo monitorato l'utilizzo, all'interno dell'ASL CN2, degli antipsicotici atipici nei DCD, con l'obiettivo di verificare se ci fossero differenze riguardanti età, sesso, dosaggio e tipo di farmaco prescritto tra pazienti istituzionalizzati e non nei farmaci prescritti.

#### Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto retrospettivamente sui dati di prescrizione di antipsicotici atipici nei pazienti che afferiscono all'ASL CN2 - Dipartimento Salute Mentale (Centro Salute Mentale di Alba) affetti da demenza con disturbi del comportamento, nel periodo compreso tra il gennaio 2012 e il dicembre 2016. Sono stati raccolti i dati anagrafici, il tipo di farmaco prescritto, il dosaggio e la collocazione del paziente al momento della prescrizione (a domicilio, in istituto).

#### Risultati

Sono stati raccolti dati riguardanti 706 pazienti. L'età media del campione è risultata essere di 84.6 anni. Il sesso femminile nel campione è maggiormente rappresentato: 445 pazienti (63.0%). Non si sono evidenziate differenze significative nell'età media in base al sesso. I pazienti istituzionalizzati rappresentano oltre la metà del campione (53.8%) con una significativa prevalenza del sesso femminile in tal senso (58.9% versus 45.2%,  $p=0.001$ ). Con l'aumentare dell'età nel campione aumenta la proporzione di pazienti istituzionalizzati (negli over 80 i pazienti a domicilio sono il 41,4% contro il 58.6 degli istituzionalizzati,  $p=0.003$ ).

Nel campione il farmaco maggiormente prescritto è risultato essere l'olanzapina (61.9%) seguito dalla quetiapina (30.2%) e dal risperidone (7,9%). Il dosaggio medio dell'olanzapina nel campione era di 7,2 mg/die; quello della quetiapina di 107.5 mg/die e quello del risperidone di 1.4 mg/die. Per quanto riguarda olanzapina e quetiapina non sono risultate differenze significative riguardo al dosaggio medio in rapporto al sesso. Il risperidone viceversa è risultato prescritto ad un dosaggio medio inferiore nelle femmine rispetto ai maschi (1.2 mg/die versus 2.0 mg/die,  $p=0.014$ ). Con l'aumentare dell'età del paziente si è osservata una riduzione del dosaggio medio dei farmaci: negli over 80, l'82.5% assume un dosaggio basso di farmaco, il 14.9% un dosaggio medio e il 2.6% un dosaggio alto ( $p<0.001$ ). Non si sono rilevate differenze significative nei dosaggi medi dei farmaci in relazione allo status di istituzionalizzazione.

#### Conclusioni

Nel campione considerato si è rilevata una netta prevalenza degli antipsicotici ad azione maggiormente sedativa (olanzapina e quetiapina) rispetto a quelli ad azione maggiormente deliriolitica (risperidone) rimarcando come verosimilmente l'agitazione psicomotoria sia la principale causa di richiesta di consulenza psichiatrica in tale categoria di pazienti.

#### Bibliografia

- *The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia*. Reus V.I. et al., *Am J Psychiatry* 2016 173(5) 543 – 546.
- *Atypical Antipsychotic Use in Patients With Dementia: Managing Safety Concerns*. Steinberg M and Lyketsos C.G., *Am J Psychiatry*. 2012 169(9): 900 – 906.

## Homecare and ICT solutions for frail elderly people

Vittoria Tibaldi<sup>1</sup>, Nicoletta Aimonino Riccauda<sup>2</sup>, Maurizio Rocco<sup>2</sup>, Giancarlo Isaia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso-Servizio di Ospedalizzazione a Domicilio. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

<sup>2</sup>S.C. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

### Area tematica: Tecnologia

#### Background

Population ageing is progressing rapidly in many industrialized countries. As nations age, the prevalence of disability, frailty, and chronic diseases (eg, heart failure) is expected to increase dramatically. The hospital, which is the “gold standard” for the delivery of acute medical care, sometimes is not an ideal environment for frail elderly patients. Providing hospital-based care in the familiar surroundings of a patient's home or nursing home might have the advantage of reducing the risk of iatrogenesis and meeting patient preference. With advances in the miniaturization and portability of diagnostic technologies, information technologies, remote monitoring, and long-distance care, people with very complex conditions may increasingly be treated in their usual place of living (home or nursing home) rather than in hospital.

#### Methods and results

The Hospital at Home Service (HHS) of Torino is a multidisciplinary, physician-led unit established in 1985. Diagnostic and therapeutic treatments are performed in the patient's home every day by a team of health care professionals (doctors, nurses, physiotherapists, social worker, counsellor). About 15% of HHS patients are affected from an Acute Heart Failure (AHF), requiring intravenous diuretics, and dopamine iv in selected situations. For improving AHF home management, a Telemonitoring program has been tested between March 2014 and March 2017. A randomized controlled trial has evaluated how telemedicine could be helpful in the home treatment of AHF patients, even in terms of reduced number of visits by HHS physicians and nurses and improved quality of life of patients and their caregivers. Through Bluetooth-enabled and portable medical devices, patients physiological parameters (blood pressure, heart rate, oxymetry, weight...) were transmitted to the web platform “Nuvola IT HomeDoctor” (Telecom Italia) and monitored by physicians and nurses in real time and from remote. A mobile phone was used by patients or their caregivers in order to transmit detected

parameters and receive messages reminding them to take measurements and/or to follow the medication schedule. A multidimensional assessment was performed on the enrolled patients, using standardized instruments, at baseline and on discharge. Six-month follow-up evaluations are about to end. Preliminary data show that the two groups, comparable for all socio-demographic health and clinical characteristics, are composed primarily of very old multimorbid people (mean age 88 years; 56% men), who are not self-sufficient. Sixty percent of patients suffered from a congestive heart failure with left ventricular ejection fraction preserved, 13% by an advanced stage of the illness. About 1000 measurements were made. No difference in mortality has been found between the two groups. The purposed technology has proven to be easy to use and, at the same time, well accepted by patients and their caregivers. Data seem to suggest a trend to reduction of medical and nurses visits.

#### Conclusion

A better quality of life in a safer (telemonitored) and familiar environment should be the goal to achieve for elderly, frail patients with an acute heart failure to treat. Our data suggest that AHF patients in need for hospital level of care but treated at home by a specialized team supported by ICT solutions can benefit from this alternative setting of care. Results could be useful for disseminating this type of technological support to the entire home care network, as a response to demand for a more flexible health service, both in acute situation and in chronically ill and elderly patients, and a better use of economic resources for health. The development of advanced homecare technology, together with new and modern forms of service delivery, can represent an answer to the wish of many patients and carers to stay in their usual place of living as long as possible.

## eViSuS: un innovativo sistema per la diagnosi, assistenza e cura a distanza

Giusto Viglino<sup>1</sup>, Sara Barbieri<sup>1</sup>, Loris Neri<sup>1</sup>, Cloè Dalla Costa<sup>1</sup>, Dina Neda Sabet<sup>1</sup>, Catia Tortone<sup>1</sup>, Alberta Bracco<sup>1</sup>, Alberto Bruno<sup>2</sup>, Fabrizio Viglino<sup>2</sup>, Alberto Bruno<sup>3</sup>, Cinzia Ramello<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SC Nefrologia, Dialisi e Nutrizione Clinica - ASL CN2 Alba-Bra, <sup>2</sup>SC Informatica, Telecomunicazioni e Sistemi Informativi - ASL CN2 Alba-Bra, <sup>3</sup>Residenza Sanitaria Assistita A. B. Ottolenghi (Onlus), Alba

### Area tematica: Tecnologia

#### Stato dell'arte

L'individuazione e la realizzazione di nuovi modelli di assistenza e cura a domicilio, in alternativa o ad integrazione del ricovero ospedaliero, è una necessità per contenere e rendere sostenibile la spesa sanitaria determinata dall'invecchiamento della popolazione, dall'aumento delle aspettative di salute e dallo sviluppo di nuove tecnologie. A tal fine un ruolo importante potrà essere svolto dalla telemedicina.

Anche in dialisi l'invecchiamento dei pazienti (pz) ha reso più difficile la Dialisi Peritoneale (DP) a domicilio per la presenza di barriere sociali, fisiche, cognitive o psicologiche a questa metodica.

Scopo di questo progetto è stato quello di sviluppare e sperimentare un sistema di diagnosi, assistenza e cura a distanza nell'ambito della DP e di valutarne la trasferibilità in altri ambiti sanitari.

#### Approccio metodologico

Per realizzare il progetto di telemedicina è stato sviluppato un sistema denominato eViSuS (electronic Video Supporting System) composto dalle seguenti parti:

- **Stazione Remota** con una struttura autoportante trasportabile con i seguenti componenti: telecamera ad alte prestazioni, microfono vivavoce ed altoparlante integrati, monitor touchscreen, computer, router internet per telefonia fissa e mobile, access point wireless ad altri dispositivi, un pulsante di emergenza;
- **Centrale di Controllo Informatico** costituita da un Server Centrale Cloud su cui è installato il software per la gestione delle diverse funzionalità del sistema; tale software consente di realizzare un network a cui possono accedere non solo i sanitari, ma anche volontari o famigliari;
- **Stazione di Controllo** costituita da un desktop con video ad elevata risoluzione e webcam o da un portatile/tablet; un software dedicato consente di gestire in multiutenza tutte le funzioni audio-video.

Il sistema eViSuS è stato sperimentato in DP a domicilio o in Residenza Sanitaria Assistita (RSA) con una

modalità definita Videodialisi (VD) per pz non autonomi per la dialisi, con condizioni cliniche complesse o con difficoltà ad accedere al centro per i controlli.

La VD è stata utilizzata anche per addestrare i caregiver che debbono provvedere alla DP.

Inoltre eViSuS è stato impiegato in una RSA per monitorare i pz malnutriti con la Videovisita (VV) in cui veniva effettuata l'anamnesi, la valutazione clinica e terapeutica.

#### Principali risultati

La VD è stata utilizzata in 34 pz in DP (età  $74 \pm 10$  - follow-up 553 mesi): come supporto ai pz in 21 casi e ai caregiver in 13, interessando il 18% dei pz incidenti in DP dal 01/01/2009 al 31/12/2016.

In 26 pz la VD è stata utilizzata come supporto alla DP per superare le barriere alla metodica quali: difficoltà di comprensione o memoria, ansia o paura per l'auto-gestione, scarsa compliance e depressione, evitando errori causa di gravi complicanze. Infatti, l'incidenza di peritoniti (1/50 mesi-pz) è stata sovrapponibile a quella dei pz in DP autonomi del nostro Centro.

Durante i collegamenti è stato possibile monitorare e risolvere tempestivamente condizioni cliniche complesse potenziali cause di complicanze, drop-out dalla DP o ricovero. In 8 pz la VD è stata impiegata in modo specifico con questo obiettivo.

Dalle interviste ai pz è risultato che la VD era percepita come un indispensabile supporto per garantire autonomia e sicurezza.

In DP la VD è stata impiegata per il training in 12 casi consentendo di ridurre gli accessi a domicilio da  $6,3 \pm 3,7$  a  $3,7 \pm 1,8$  giorni ( $p < 0,05$ ), personalizzare l'addestramento e migliorare la verifica dell'apprendimento.

La riduzione degli accessi per addestrare in 2 RSA le infermiere che effettuavano la DP ai pz ospiti della struttura, è stata più marcata (78%) e ha consentito di fare fronte all'elevato turnover del personale.

Dal 01/08/2016 al 18/08/2017 eViSuS è stato impiegato anche per monitorare con la VV 36 pz con malnutrizione (60% del totale malnutriti in RSA - età  $85 \pm 10$  - follow-up 204 mesi) a cui era associata disfagia (21 pz), lesioni da decubito (11 pz), gastrostomia-PEG (9 pz), catetere venoso (3 pz).

Nei 9 pz con PEG monitorati con eViSuS, rispetto ad altri 9 pz con PEG in RSA, sovrapponibili per età, sesso e patologia, grazie alle VV, è stato realizzato un maggiore numero di visite globali per anno (10,7 vs 5,5) con un minore numero di accessi in ospedale (2,1 vs 5,5).

### **Conclusioni**

Questo progetto di telemedicina rappresenta un'esperienza unica ed innovativa sia per la tecnologia flessibile e semplice utilizzata sia per le modalità con cui è stata applicata.

Questi risultati iniziali dimostrano che questo modello è efficace, sostenibile ed economicamente vantaggioso rispetto a quelli tradizionali di cura e assistenza, con possibilità di applicazione a domicilio o in RSA anche in ambiti diversi dalla DP per pz che necessitano di elevata intensità di assistenza e cura continuativa.

Da questo punto di vista eViSuS potrebbe contribuire a ridisegnare in modo innovativo l'assistenza e cura sul territorio con notevoli benefici per il sistema sanitario.