www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio Italiano

A cura di
Alessandro Nobili

Prefazioni di
Silvio Garattini

Ugo Lucca, Gianluigi Forloni, Pietro Tiraboschi, Pierluigi Quadri, Mauro Tettamanti, Luca Pasina

Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer:

basi biologiche, epidemiologiche e terapeutiche

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

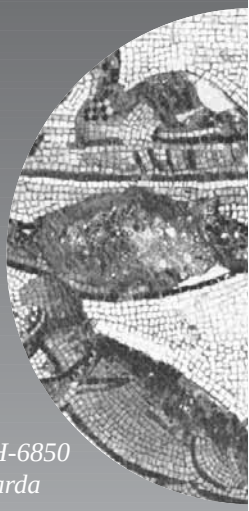
189

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 189- Aprile 2005 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Caleidoscopio
Italiano



A cura di
Alessandro Nobili

Prefazioni di
Silvio Garattini

Ugo Lucca, Gianluigi Forloni, Pietro Tiraboschi, Pierluigi Quadri, Mauro Tettamanti, Luca Pasina

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", , Ospedali Rregionali di CH-6850 Mendrisio e CH-6900 Lugano, Azienda Ospedaliera Ospedale Ca' Granda Niguarda

Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer:

basi biologiche, epidemiologiche e terapeutiche

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

189

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscpio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Questa monografia è stata realizzata
con il supporto della
Fondazione Italo Monzino,
Milano

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

Gianni Savron

La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

187

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 187- Febbraio 2005 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Editoriale

La pubblicazione di questa interessantissima monografia è stata resa possibile dall'impegno del dottor Alessandro Nobili che ha raccolto intorno a sé un prestigioso gruppo di lavoro con cui ha realizzato questo splendido volume dedicato al tema dell'invecchiamento il cui rilievo ben vien sottolineato nell'introduzione del Prof. Garattini.

Alessandro Nobili è medico ricercatore presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano dove dirige l'Unità di Valutazione della Qualità dei Servizi per l'Anziano e il Servizio di Informazione sui Farmaci nell'Anziano. Collabora inoltre con il Laboratorio di Politiche Regolatorie, dell'Istituto "Mario Negri" per l'attività di valutazione / revisione dei farmaci in corso di approvazione presso l'EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Responsabile e coordinatore di progetti sulla Qualità dei Servizi per l'assistenza agli anziani e di progetti sulla farmacoepidemiologia e sulle interazioni tra farmaci nell'anziano. E' inoltre Esperto Nazionale, accreditato dal Ministero della Salute per l'EMEA.

Ugo Lucca è il responsabile del Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Gianluigi Forloni è il responsabile del Laboratorio di Biologia delle Malattie Neurodegenerative e capo del Dipartimento di Neuroscienze dell'Istituto "Mario Negri" di Milano. E' presidente dell'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Invecchiamento Cerebrale (AIRIC).

Pietro Tiraboschi dopo essere stato ricercatore presso il Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica dell'Istituto "Mario Negri" di Milano e Visiting Project Scientist presso l'Università di San Diego in California, è attualmente Dirigente di I livello presso la Divisione di Neurologia dell'Ospedale Ca' Granda Niguarda di Milano.

Pierluigi Quadri è il responsabile della Memory Clinic e della Divisione di Geriatria degli Ospedali Regionali di Mendrisio e Lugano in Canton Ticino, Svizzera.

Mauro Tettamanti è il responsabile dell'Unità di Epidemiologia Geriatrica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Luca Pasina è ricercatore presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano e svolge la propriaattività nell'Unita "Valutazione della Qualità dei Servizi per l'Anziano"presso il Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica del Dipartimento di Neuroscienze.

Sergio Rassu

Per corrispondenza:

Dr. Alessandro Nobili
Laboratorio di Neuropsichiatria Geriatrica
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Via Eritrea, 62
20157 Milano

tel. 02/39014512
fax 02/39001916
email: nobili@marionegri.it

Prefazione

Questa monografia a più mani riassume le attuali conoscenze sul problema dell'invecchiamento normale e patologico, un problema che diventerà sempre più acuto con l'aumentare della vita media.

Il problema è affrontato a più livelli. Anzitutto occorre dire che l'invecchiamento è inevitabile, ciò che invece è evitabile (anche se non sappiamo esattamente il "come") è la patologia che spesso lo accompagna: dalla perdita della memoria alla demenza, dalla malattia di Alzheimer al Parkinson.

Il quadro biologico per spiegare l'invecchiamento o le malattie dell'invecchiamento è ancora molto confuso. Quando esistono molte ipotesi vuol dire che siamo ancora lontani da solide conoscenze; non possiamo certo attenderci che la spiegazione sia semplice perché probabilmente siamo di fronte a un processo multifattoriale in cui è ancora difficile pesare il contributo dei singoli fattori. Se questa è la situazione occorre subito dire che la direzione della maggior parte delle ricerche non è forse quella più produttiva.

Sotto la spinta del mercato e delle attese di una società "farmacocentrica" si punta soprattutto a ricercare terapie, mentre il risultato più a portata di mano non può che derivare dalla prevenzione. Come in tanti altri campi della medicina, la prevenzione è "orfana", mentre è intuitivo che la vecchiaia si prepara da giovani attraverso sane abitudini di vita. Sono sempre le stesse cose e si rischia di essere noiosi a riproporle, ma certo che una alimentazione varia e moderata, un buon esercizio fisico, il far "lavorare" il cervello e lo star lontano da fumo ed eccesso di

alcool, sono delle semplici regole che hanno molto più potenziale di tanti farmaci che fanno grandi promesse a cui corrispondono per ora modestissimi risultati.

E' una costante degli studi clinici controllati osservare qualche benefico misurabile con scale psicometriche più o meno validate, che tuttavia, non determina una riduzione dei ricoveri o un ripristino dell'autonomia delle attività elementari personali e relazionali.

E' evidente che la ricerca di terapie preventive o curative deve continuare, ma non dimentichiamo la ricerca epidemiologica che ci può fornire dati ed ipotesi su cui costruire un più documentato lavoro di prevenzione.

Anche l'Istituto "Mario Negri", che è fortemente impegnato nella ricerca sull'invecchiamento a vari livelli, di base, epidemiologica e clinica, continuerà nel suo tradizionale lavoro di informazione per la prevenzione e il corretto uso dei farmaci anche in questo settore, spesso oggetto di inutili sprechi.

Silvio Garattini
Direttore
Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri", Milano

Aspetti demografici ed epidemiologici dell'invecchiamento

Alessandro Nobili, Ugo Lucca

L'ONU (Organizzazione delle Nazioni Unite) ha designato il 1999 come "anno internazionale dell'anziano", riconoscendo e riaffermando una evidenza già nota anni prima a demografi, epidemiologi e sociologi: la popolazione mondiale sta invecchiando, ad una velocità che non ha precedenti. Nel mondo vivono oggi circa 420 milioni di anziani (età $\geq$ 65 anni). Nel 2010 le proiezioni demografiche prevedono che la crescita netta di anziani sarà globalmente di 847.000 soggetti per mese. Se questo fenomeno appare scontato per i paesi industrializzati, più sorprendente è il fatto che anche nei paesi in via di sviluppo la popolazione sta invecchiando, per lo più in maniera più consistente. Il 77% del "guadagno netto" mondiale di persone anziane dal giugno 1999 al luglio 2000 (pari a 615.000 soggetti per mese) si è, infatti, registrato nei paesi in via di sviluppo. Per la prima volta nella storia dell'umanità la "vecchiaia" è un fenomeno "globale" proprio perché riguarda, come dato contingente o come prospettiva, non solo i paesi ricchi ma anche quelli in via di sviluppo.

La figura 1 mette a confronto i diversi pattern di crescita dei paesi industrializzati e di quelli in via di sviluppo. Nel grafico si osservano relativamente ai paesi industrializzati due picchi "negativi" nella percentuale del tasso di crescita annuale della popolazione anziana, il primo intorno agli anni '80 e il secondo, meno marcato, tra la fine degli anni '90 e i primi anni del nuovo millennio. Nel primo caso, il rallentamento del tasso di crescita sarebbe il risultato del basso tasso di natalità registrato durante e dopo la I Guerra Mondiale, mentre nel secondo caso si tratterebbe della riduzione del tasso di fertilità durante la "Grande Depressione" e la II Guerra Mondiale. L'attuale incremento di crescita della popolazione anziana nei paesi in via di sviluppo, risulta essere più del doppio di quello dei paesi industrializzati e della popolazione mondiale totale. Nei prossimi anni, questo tasso, dovrebbe arrivare al 3.5% dal 2015 al 2030, per poi iniziare a calare.

Secondo i calcoli dell'U.S. Census Bureau (2000) in un campione di 52 nazioni, durante i prossimi 30 anni, la popolazione anziana andrà incontro ad un incremento variabile tra il 14% (della Bulgaria) e il 372 % (di Singapore). Gli stessi ricercatori, utilizzando l'indice di vecchiaia (ovvero il numero di persone di età $\geq$ 65 anni ogni 100 giovani sotto 15 anni) hanno evidenziato che nel 2000, 5 nazioni (Germania, Grecia, Italia, Bulgaria e Giappone) presentavano un numero di anziani maggiore dei giovani; secondo le loro proie-

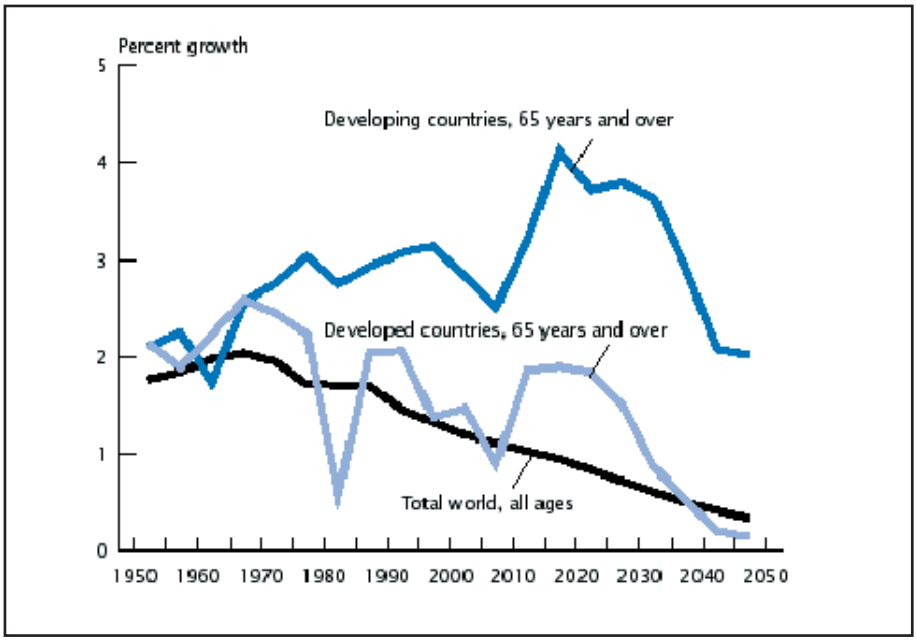


Figura 1. Percentuale media annuale di crescita della popolazione anziana. Fonte ONU, 1999.

zioni per il 2030, tutti i paesi industrializzati avranno un indice di vecchiaia di almeno 100, con alcuni paesi europei e il Giappone con un indice di 200.

Le dinamiche dell'invecchiamento

Il processo di invecchiamento della popolazione è determinato principalmente da due fattori: l'indice di fertilità (natalità) e quello di mortalità. Una popolazione con un alto indice di fertilità tende ad avere una più bassa percentuale di anziani e vice-versa.

In generale, una popolazione inizia ad invecchiare quando il tasso di natalità si riduce e il tasso di mortalità migliora. Il tasso di migrazioni internazionali non riveste ad oggi un ruolo prioritario nelle dinamiche dell'invecchiamento, anche se può essere importante in popolazioni di piccole dimensioni. Secondo alcuni demografi, i tassi migratori potranno assumere un ruolo più importante per l'invecchiamento, in quelle nazioni dove, stante un basso tasso di fertilità, si registra un declino della popolazione totale, o in quei paesi dove una riduzione di soggetti che lavorano, può determinare un aumento della domanda di immigrazione di nuovi lavoratori.

Nei paesi industrializzati, la composizione della popolazione per fasce di età (quinquenni) è andata modificandosi nel corso degli ultimi decenni (vedi figura 2). Se, infatti, nel 1950 la distribuzione della popolazione era di tipo piramidale, con alla base un numero elevato di soggetti giovani (sotto i 15 anni), per l'elevato tasso di fertilità del dopoguerra ("baby boom"), dal 1990 tale struttura piramidale ha iniziato a modificarsi restringendosi alla base e allargandosi nelle fasce intermedie e apicali. Questo fenomeno, descritto dai demografi come "transizione demografica" da alti a bassi tassi di natalità e di mortalità, è destinato a crescere nei prossimi anni con tempi di transizione diversi nei diversi paesi. Le proiezioni per il 2030 indicano che si arriverà all'inversione di tendenza con un allargamento dell'apice della piramide che arriverà a superare le dimensioni della base. In altri termini, le dimensioni delle fasce di età più elevate (80 o più anni, in particolare le donne) supereranno quelle della fascia più bassa (inferiore a 5 anni). Sebbene questo cambiamento sarà guidato principalmente dal ridotto tasso di natalità, gli attuali e futuri miglioramenti dei tassi di mortalità giocheranno un ruolo più importante che nel recente passato.

Un altro aspetto importante, della "transizione demografica" è rappresentato dal progressivo "invecchiamento" della "popolazione anziana". In molti paesi, i cosiddetti "grandi anziani" (persone di 80 o più anni) costituiscono attualmente la fetta di popolazione che cresce più rapidamente sul totale della popolazione. Per esempio, nel 1996 le persone che raggiungevano l'età di 80 anni, erano una piccola coorte e il tasso di crescita globale dei grandi anziani era dell'1.3%. Dal 1999 al 2000 il tasso di crescita dei grandi anziani è salito al 3.5%. Questo tasso è destinato a crescere ancora e nella prima decade del ventunesimo secolo, dovrebbe raggiungere il 3.9%. Nel 2000 i grandi anziani costituivano il 17% della popolazione mondiale di anziani: 22% nei paesi industrializzati e 13% in quelli in via di sviluppo.

Con il progressivo aumento delle aspettative di vita, il concetto di "grandi anziani" è destinato a cambiare. Infatti, se ad oggi, la quota di soggetti delle fasce di età oltre i 90 anni costituiscono nella maggior parte delle nazioni una piccola porzione, il loro numero sta crescendo e acquistando importanza soprattutto in alcune nazioni. Infatti, grazie ai progressi in ambito nutrizionale, sanitario e assistenziale, per la prima volta nella storia vi è oggi la possibilità di considerare un aumento significativo del numero di "ultracentenari". In Europa, per esempio, il numero di ultracentenari nelle nazioni più sviluppate è raddoppiato ad ogni decade dal 1950 ad oggi.

Le aspettative di vita

Un ulteriore indicatore dell'invecchiamento della popolazione è l'aspettativa o speranza di vita, ovvero quanti anni in media restano da vivere ad una

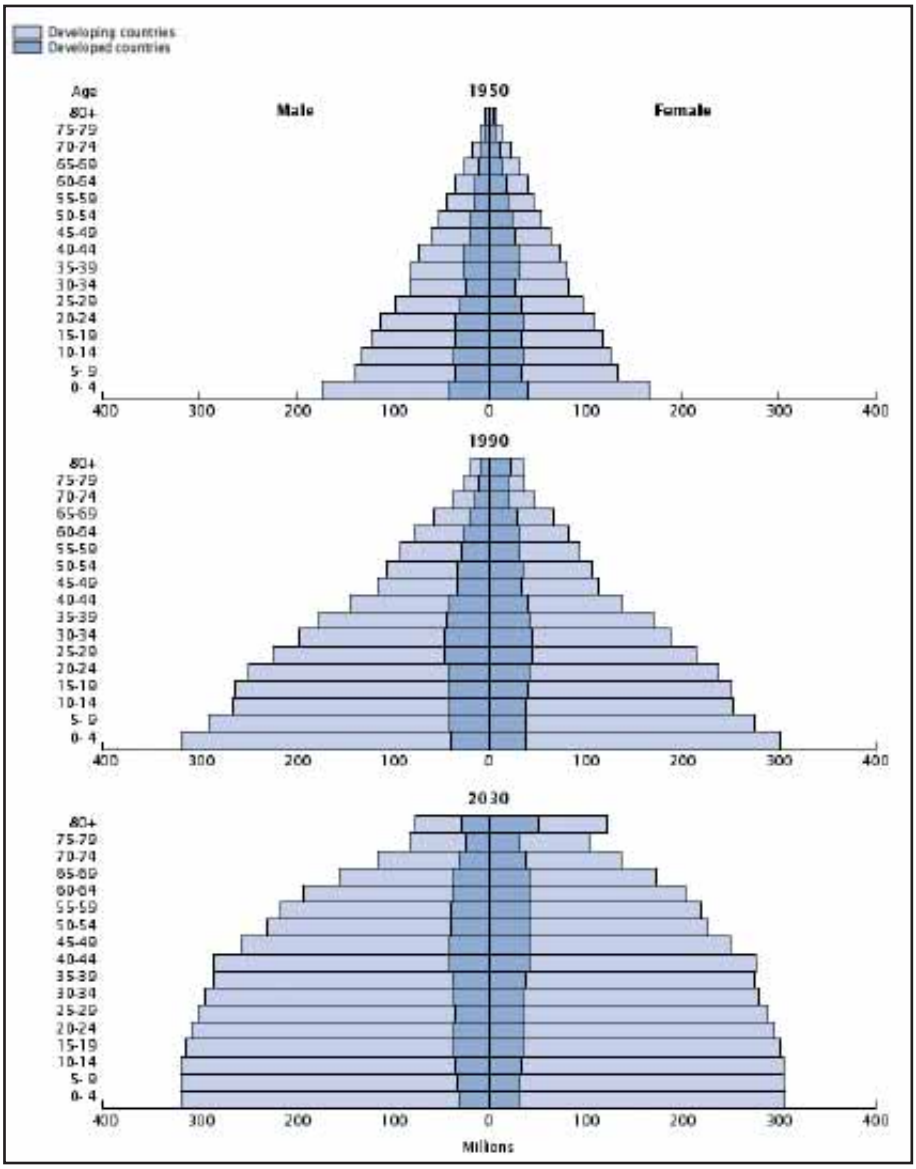


Figura 2. Confronto della distribuzione della popolazione mondiale (in milioni) per età e sesso nei paesi industrializzati e nei paesi in via di sviluppo: 1950, 1990 e proiezioni per il 2030. Fonte ONU, 1999 e USA Census Bureau, 2000.

determinata età. Questo indicatore si ottiene attraverso un calcolo basato sui dati di mortalità ed offre una media di quanti anni restano da vivere a chi nasce oggi (aspettativa di vita alla nascita) o a chi ha una determinata età (per esempio, 65 anni). Questo indice non rivela il destino individuale di ciascuno di noi e inoltre è un indice che può cambiare nel tempo in relazione ai cambiamenti dei tassi di mortalità.

L'aumento di questo indice sembra sia iniziato a metà del diciannovesimo secolo e sia continuato ad aumentare durante i secoli successivi, spesso in relazione ai progressi in campo socio-sanitario. Oggi, in almeno 28 nazioni industrializzate, l'aspettativa di vita alla nascita è superiore ai 78 anni. Per esempio, in Giappone e a Singapore ha raggiunto gli 80 anni, e in nazioni quali Australia, Canada, Italia, Irlanda, Svezia e Svizzera è intorno a 79 anni. La situazione è molto più variabile nei paesi in via di sviluppo, dove in alcuni casi può arrivare a quella dei paesi industrializzati ma in altri è addirittura inferiore alla metà (in molti paesi africani è inferiore ai 45 anni).

Una differenza nell'aspettativa di vita si registra in relazione al sesso. Infatti, nel 1900, in Europa e nel Nord America, le donne avevano un'aspettativa di vita alla nascita di 2-3 anni maggiore rispetto agli uomini. Oggi questo divario è cresciuto ancora a circa 7 anni, anche se in alcune nazioni come Russia e Bielorussia può arrivare a 10-12 anni, come risultato di una abnormemente elevata mortalità maschile, da attribuire ad una combinazione di diversi fattori tra cui l'aumento di omicidi, incidenti, eccessivo consumo di alcol, carenze nutrizionali e inquinamento ambientale.

Attualmente, in oltre 30 paesi industrializzati, l'aspettativa di vita alla nascita per le donne supera gli 80 anni e in molti altri si avvicina a questa età. Ciò sta a significare che le donne presentano tassi di mortalità più bassi che gli uomini in ogni gruppo di età.

Queste differenze legate al sesso sono meno marcate nei paesi in via di sviluppo, dove sono comprese in un range di 3-6 anni. Inoltre, in alcuni paesi centro e sud-asiatici questo indice risulta invertito, probabilmente in relazione a fattori socio-culturali e discriminativi riguardo alle donne e la preferenza di figli maschi.

Mortalità nei "grandi anziani"

Agli inizi dell'800 gli studi demografici indicavano che i tassi di mortalità avevano un andamento esponenziale correlato all'età: con più aumentava l'età con più elevato era il rischio di morte.

Studi recenti hanno documentato una tendenza al cambiamento in molti paesi con un declino dei tassi di mortalità a partire dall'età di 80 o più anni. Ciò non significa che per alcuni sia stata raggiunta la soglia di "immortalità"

quanto piuttosto che, rispetto a quanto osservato in precedenza, negli attuali tassi di mortalità si è registrato un declino significativo nelle fasce di età più elevate.

Due sono sostanzialmente le spiegazioni date dai ricercatori a questi trend. La prima nota come "ipotesi della eterogeneità" sostiene che l'andamento in precedenza descritto sarebbe il risultato del fatto che gli anziani "fragili" muoiono in più giovane età, mentre quelli che raggiungono le fasce di età più elevate costituirebbero una sorta di popolazione con particolari attributi di "buona salute" conseguiti o su base genetica e/o in seguito a stili di vita particolarmente favorevoli. La seconda ipotesi, definita del "rischio individuale", suggerisce che la "velocità" di invecchiamento potrebbe subire una sorta di rallentamento nelle età molto elevate e/o che certi geni che sarebbero di nocumento alla sopravvivenza potrebbero essere "soppressi" in soggetti che sopravvivono più a lungo.

Nei prossimi anni in seguito ai risultati degli studi genetici ed epidemiologici in corso si potrà far maggior chiarezza su questi aspetti, consentendo di produrre stime più "precise" sul numero di soggetti che raggiungeranno le fasce di età avanzate e sui fattori favorevolmente associati a questo evento.

La situazione italiana

Se si fa riferimento alla figura 3 che rappresenta l'evoluzione della popolazione italiana nel corso dei secoli, si può osservare che a periodi di espansione demografica si sono succeduti momenti di flessione in relazione ad eventi quali guerre, epidemie, crisi economiche, con minimi storici intorno all'anno 700, nel 1400 e a metà del 1800.

A partire dall'unità d'Italia la popolazione è sempre cresciuta ed è oggi quasi raddoppiata, passando da circa 26 milioni di abitanti nel 1861 agli attuali 57.321.070 unità del 31 dicembre 2002 (dati ISTAT, 2003).

Da un punto di vista demografico va segnalato che a partire dagli anni '90 il saldo naturale della popolazione italiana ha cominciato ad essere negativo (ovvero il numero di morti ha superato quello dei nati vivi). Questo andamento a differenza di quello registrato in altri periodi non è correlato all'incremento dei tassi di mortalità, quanto piuttosto ad una progressiva riduzione della fecondità, che negli ultimi 35 anni si è dimezzata, passando da una media di 2,67 figli per donna del 1995 agli attuali 1,26.

Nonostante ciò, rispetto al dato dell'anno precedente, la popolazione italiana è cresciuta di 327.328 unità (85.7 per mille) in conseguenza della differenza tra saldo negativo del movimento naturale (- 19.195 soggetti) e saldo positivo del movimento migratorio (+346.523).

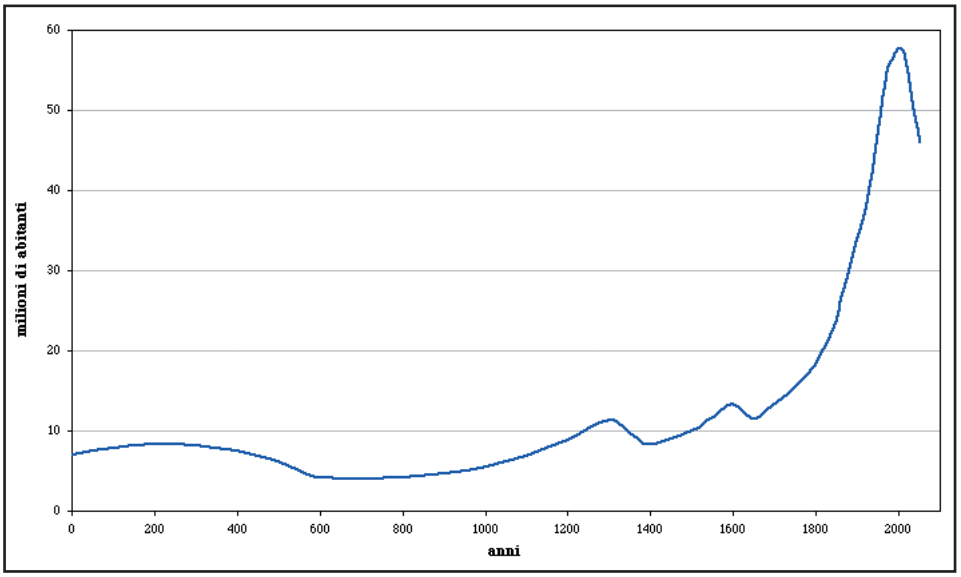


Figura 3. Evoluzione della popolazione dell'Italia dall'anno 0 al 2050. Fonti: 0-1500: Bellettini 1987; 1500-1860: Sonnino 1988; 1861-1999: Censimenti ISTAT; 2000-2050: ISTAT 1996.

Aspettativa di vita

Anche in Italia, come in molti altri paesi industrializzati, si è assistito nel tempo ad un progressivo allungamento dell'aspettativa di vita alla nascita e alle varie età ed in particolare nelle fasce di età più elevate (vedi tabella 1).

Per esempio, la probabilità di morire per un uomo di 80 anni è scesa da 112,5 a 68,6 per mille nel periodo 1975-2000. Per una donna, la stessa probabilità è scesa da 80.7 a 40.9 per mille. Quindi molte più persone (48% degli uomini e 69% delle donne, dati ISTAT, 2003) hanno la possibilità di raggiungere gli 80 anni di età, e ciò rappresenta un incremento significativo se si pensa che nel 1975 le stesse percentuali erano 29 e 49% rispettivamente.

Questi cambiamenti hanno comportato un incremento anche dell'aspettativa di vita alla nascita che è passata da 69.4 anni per gli uomini e 76.5 anni per le donne del 1975 a 76.9 anni per gli uomini e 82.9 anni per le donne nel 2003, portando l'Italia tra i paesi Europei più longevi. Inoltre, sebbene all'interno del nostro paese vi siano ancora differenze significative di sopravvivenza, in questi ultimi anni si è registrato un sostanziale recupero da parte delle regioni più svantaggiate.

Le proiezioni statistiche per i prossimi anni prevedono infatti, per entrambi i sessi, un ulteriore incremento che porterà nel 2020 l'aspettativa di vita per entrambi i sessi a 81.2 anni e nel 2050 a 82.5 anni.

	1899-1902		1950-1953		1995	
età	**uomini**	**donne**	**uomini**	**donne**	**uomini**	**donne**
0	42,6	43,0	63,7	67,2	74,6	81,0
1	50,7	50,2	67,3	70,4	74,2	80,5
2	53,8	53,3	67,0	70,1	73,2	79,5
3	54,8	54,4	66,2	69,4	72,2	78,5
4	54,9	54,5	65,4	68,5	71,2	77,5
5	54,6	54,2	64,5	67,6	70,3	76,6
10	51,2	51,0	59,8	62,9	65,3	71,6
15	47,0	46,9	55,0	58,1	60,4	66,7
20	43,0	43,1	50,3	53,3	55,6	61,7
30	35,7	36,0	41,1	44,0	46,1	51,9
40	27,9	28,7	32,0	34,7	36,8	42,3
50	20,4	21,0	23,5	25,8	27,6	32,8
60	13,5	13,6	16,0	17,5	19,2	23,7
70	7,7	7,7	9,6	10,4	12,2	15,3
80	4,0	4,0	5,0	5,5	6,9	8,4
90	2,1	2,2	2,5	2,9	3,6	3,9
100	1,3	1,5			1,8	1,6

Tabella 1. Speranza di vita alle varie età in Italia nel 1899-1902, 1950-1953 e 1995.

Invecchiamento della popolazione

In Italia, come in molti paesi industrializzati, la riduzione della natalità e della mortalità hanno portato ad un cambiamento della struttura demografica della popolazione. Da una struttura piramidale si è così passati ad una struttura rettangolare, con un ampliamento destinato a crescere delle fasce di età più avanzate (vedi figura 4).

Nel nostro paese, negli ultimi cento anni la popolazione degli ultrasessantacinquenni si è triplicata passando dal 6.1% al 18.9% e le proiezioni indicano che nell'arco di altri cinquant'anni anni dovrebbe superare il 30%. La tabella 2 mostra la struttura della popolazione italiana suddivisa per classi di età e per area geografica. La popolazione dei grandi anziani (indicati in tabella come ultraottantenni) incide per il 4.6%, in altri termini un italiano su 20. Ed è proprio questo segmento di popolazione che in proporzione è cresciuto maggiormente e che secondo le stime demografiche dovrebbe crescere ancora ed arrivare nel 2050 a rappresentare l'11.9% della popolazione italiana totale (vedi figura 5).

La tendenza della popolazione italiana a invecchiare è chiaramente evidenziata dall'indice di vecchiaia (il rapporto tra anziani di 65 o più anni e i giovani di età fino a 14 anni). Secondo quanto raffigurato nella figura 6, l'in-

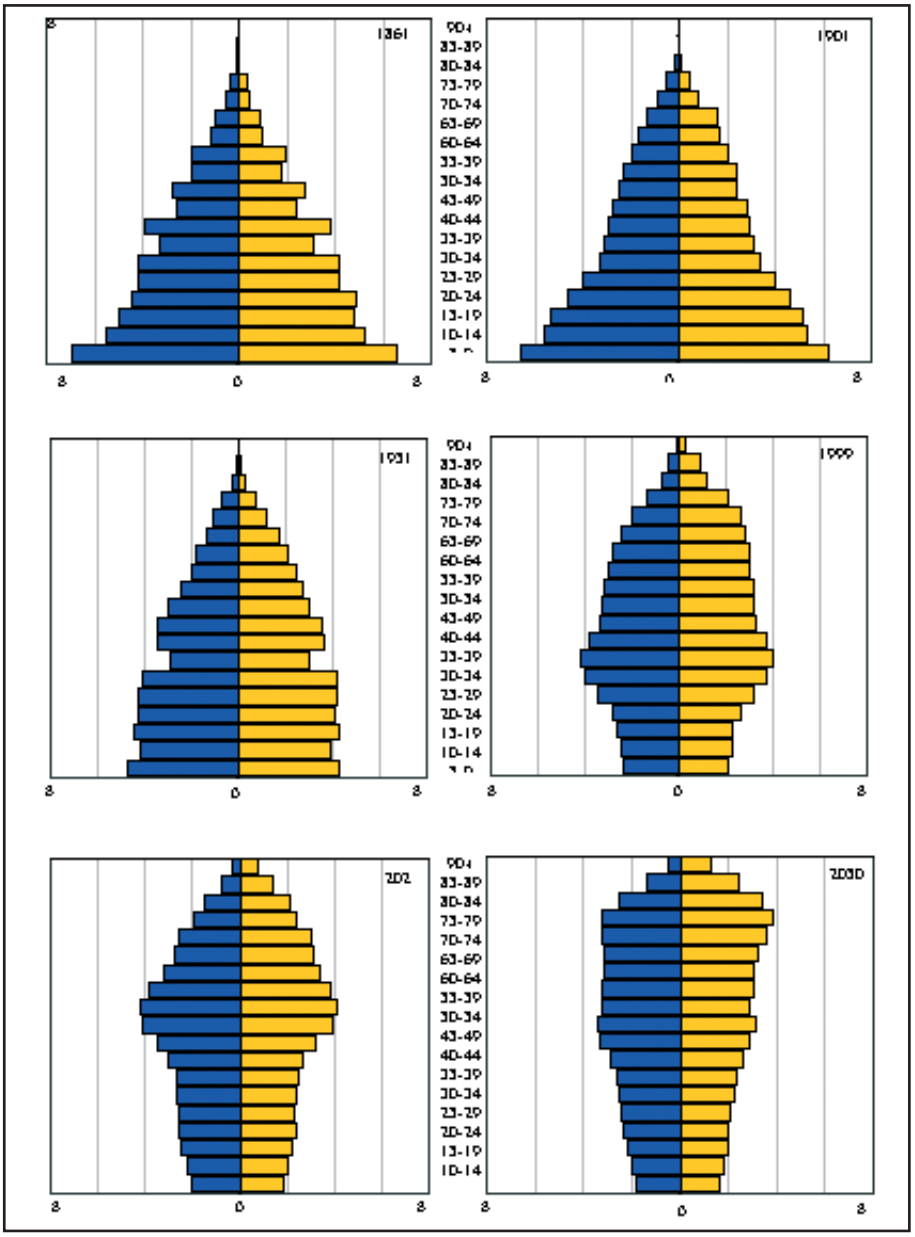


Figura 4. Distribuzione percentuale della popolazione italiana per sesso ed età: 1861, 1901, 1951, 1999, e proiezioni per il 2020 e 2050 (ipotesi centrale): uomini a sinistra, donne a destra (dati ISTAT)

Classi di età	Nord	Centro	Sud	Italia
0-14	12.8	13.1	16.7	14.3
15-64	67.0	66.5	66.8	66.8
≥ 65	20.2	20.4	16.5	18.9
≥ 80	5.1	5.1	3.8	4.6
Indice di vecchiaia*	158.1	155.4	98.5	132.6

* Popolazione di età ≥65 anni / popolazione di età 0-14 anni.

Tabella 2. Struttura percentuale della popolazione italiana per classi di età e per area geografica.

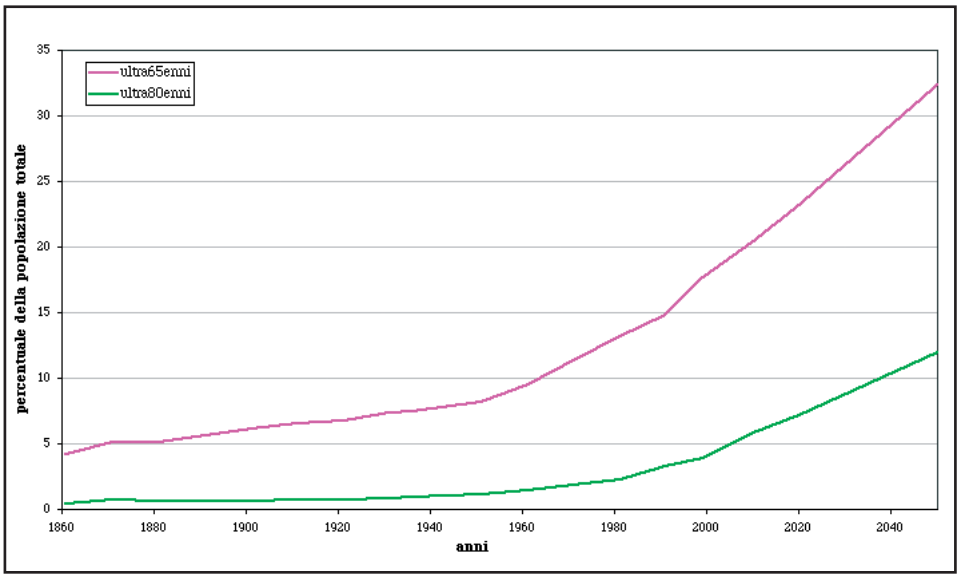


Figura 5. Percentuale di ultra65enni e ultra80enni nella popolazione italiana dal 1861 al 2050 (Dati ISTAT).

dice di vecchiaia che si è quadruplicato dal 1951 al 2000, è destinato a raddoppiare, rispetto all'attuale, nei prossimi cinquant'anni.

Invecchiamento, grado di autosufficienza e scolarità

Questa crescita, senza precedenti, delle fasce di età più elevate e la con-

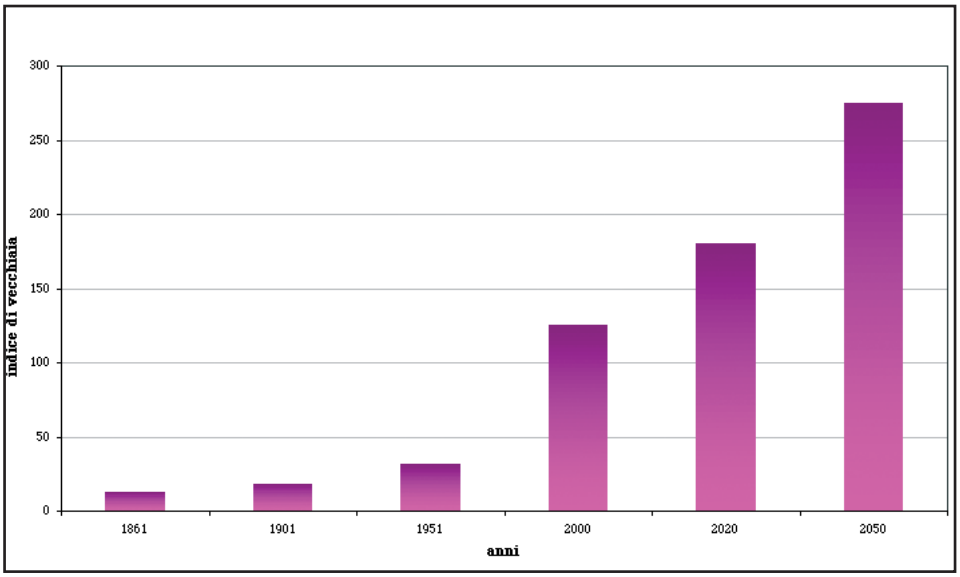


Figura 6. Indice di vecchiaia della popolazione italiana nel 1861, 1901, 1951, 2000, e proiezioni 2020, 2050 (ipotesi centrale) (Dati ISTAT).

temporanea contrazione di quelle più giovani, rappresentano un fenomeno di portata storica con conseguenze rilevanti non solo sul piano sociale ed economico, ma anche, in termini di incidenza e prevalenza delle patologie e sull'organizzazione del sistema sanitario-assistenziale.

Infatti, l'aumento dell'incidenza delle patologie cronico-degenerative e invalidanti determina, insieme ad altri fattori, quella "fragilità" e diminuzione dell'autosufficienza comuni in questa fascia di popolazione.

La disabilità è una caratteristica degli anziani e condiziona fortemente soprattutto le fasce di età più avanzate. Si passa infatti dal 5.9% di disabilità negli anziani da 60 a 64 anni, al 9.1% in quelli da 65 a 69 anni, al 14.2% da 70 a 74 anni, al 23.4% da 75 a 79 anni, fino al 47.1% per gli ultraottantenni. Le donne risultano più svantaggiate: infatti, il 41.6% delle ultraottantenni non è autonomo nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, contro il 30.3% degli uomini. Va ricordato che questi dati si riferiscono soltanto agli anziani che vivono in famiglia, per cui la situazione è certamente peggiore se si considerano anche i soggetti istituzionalizzati.

Un altro fattore che costituisce un utile indicatore di invecchiamento non solo sociale, ma anche sanitario, è rappresentato dal livello di istruzione. Diversi studi epidemiologici hanno infatti dimostrato che vi è una correlazione "inversa" tra livello di istruzione e mortalità: quanto più elevato è il grado di istruzione tanto più basso è il livello di mortalità. Questo indicato-

re sarebbe inoltre correlato al grado di morbosità. Le stime per i prossimi decenni indicano che il profilo di scolarità degli anziani del futuro sarà notevolmente diverso da quello attuale. Come indicato nella tabella, ci si aspetta un progressivo miglioramento del basso livello di istruzione che caratterizza attualmente la popolazione italiana, con una considerevole riduzione del numero di analfabeti e di soggetti che hanno frequentato soltanto le prime classi elementari e un incremento parallelo di coloro che hanno conseguito la licenza media o un grado di istruzione superiore.

Età, invecchiamento e demenza

Le nostre conoscenze sull'epidemiologia delle demenze in Italia derivano quasi esclusivamente da studi di prevalenza[1]. Gli unici dati disponibili sull'incidenza[2] di queste patologie derivano dallo studio ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) condotto nel 1995-1996. I dati prodotti da questo studio riportano un tasso medio annuale di incidenza delle demenze, standardizzato sulla popolazione italiana di età compresa all'inizio dello studio tra 65 e 84 anni, dell'1.1% per gli uomini e del 1.3% per le donne. In particolare, nelle diverse fasce di età sono stati riportati i seguenti tassi di incidenza annuale, per gli uomini, 0.4% per la fascia di età 65-69 anni, 0.7 per quella 70-74, 1.4 per quella 75-79 e 4.0 per quella 80-84; per le donne, 0.4% per la fascia di età 65-69 anni, 1.1 per quella 70-74, 2.2 per quella 75-79 e 2.8 per quella 80-84. Nel 53% dei casi si tratterebbe di malattia di Alzheimer (MA) e in circa il 27% di demenza vascolare (VaD). Sulla base di questi dati gli autori avanzano due ipotesi sulle proiezioni del numero di malati di demenza attesi nella popolazione anziana italiana nel 2020: nel primo caso, assumendo che i tassi di incidenza rimangano costanti dal 2000 al 2020 e solo il progressivo invecchiamento della popolazione influenzerà il numero di nuovi casi, ci si aspetta per il 2020 un numero di nuovi casi di demenza pari a circa 213.000. Nel secondo caso, in cui si considera l'ipotesi di una riduzione del tasso di incidenza di circa l'1% per anno a partire dal 2000, il numero di casi incidenti dovrebbe rimanere relativamente stabile, dopo un iniziale incremento fino a 164.000 casi del 2005.

Ben più numerosi sono gli studi che hanno valutato la prevalenza delle demenza in Italia (vedi figura 7). In complesso sono stati studiati circa 16.000 soggetti sia dell'area urbana che rurale del paese. Di questi tre quarti avevano una età di 65 anni o più, mentre solo circa 2300 soggetti avevano una età compresa tra 80 e 100 anni. Da un pooling di questi dati è stato possibile arri-

1. La prevalenza di una malattia è la proporzione di individui che ne sono affetti in uno specifico momento in una data popolazione.
2. L'incidenza è invece il numero di individui che sviluppano una data malattia in una popolazione definita durante un dato intervallo di tempo.

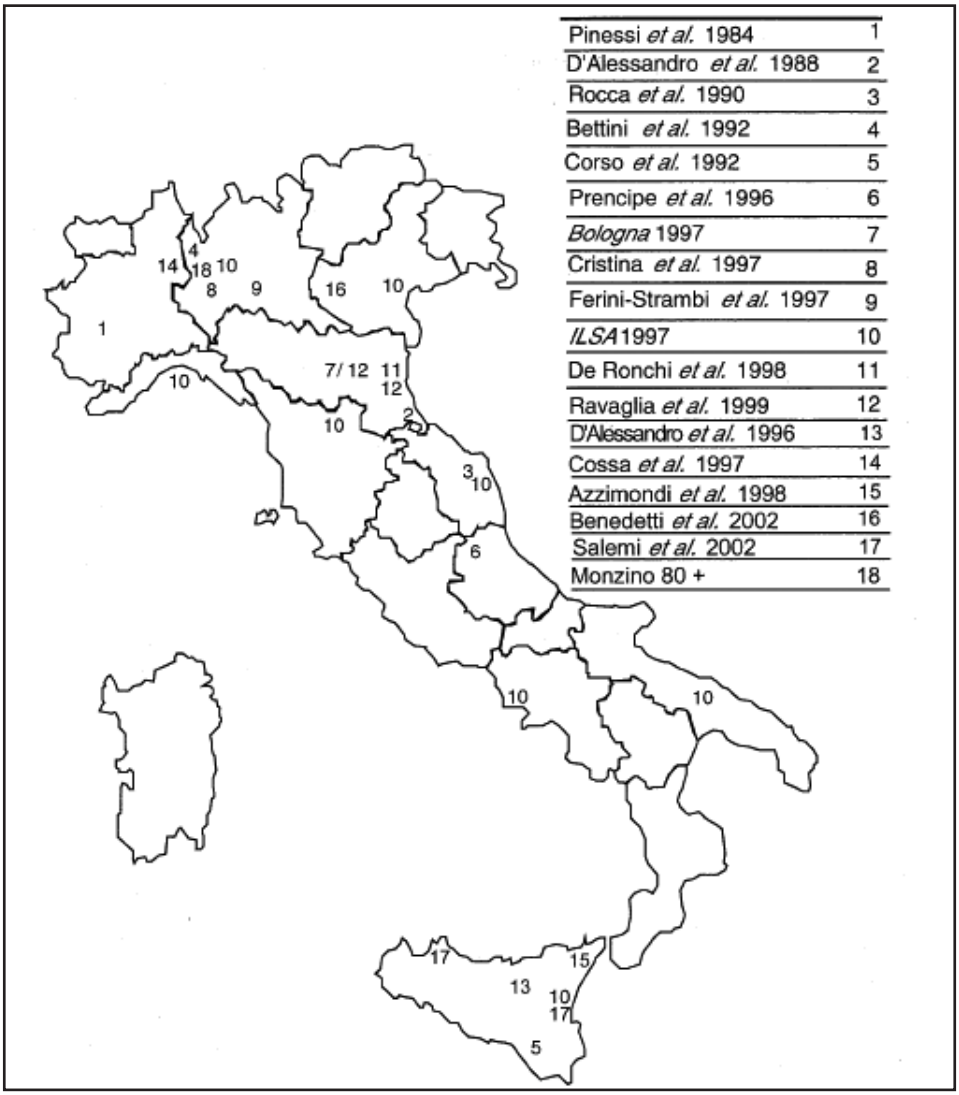


Figura 7. Dislocazione geografica dei principali studi di prevalenza in Italia (Lucca et al. 2001).

vare a una stima più accurata dei tassi di prevalenza per classi quinquennali della popolazione italiana (vedi figura 8). Le linee tratteggiate relative alla fascia di età 87-100 anni, intendono evidenziare la scarsa affidabilità delle stime a causa della bassa numerosità di soggetti complessivamente studiati in questa fascia di età. Come atteso, la prevalenza cresce con l'età e risulta più alta nelle donne che negli uomini, soprattutto sopra gli 80 anni.

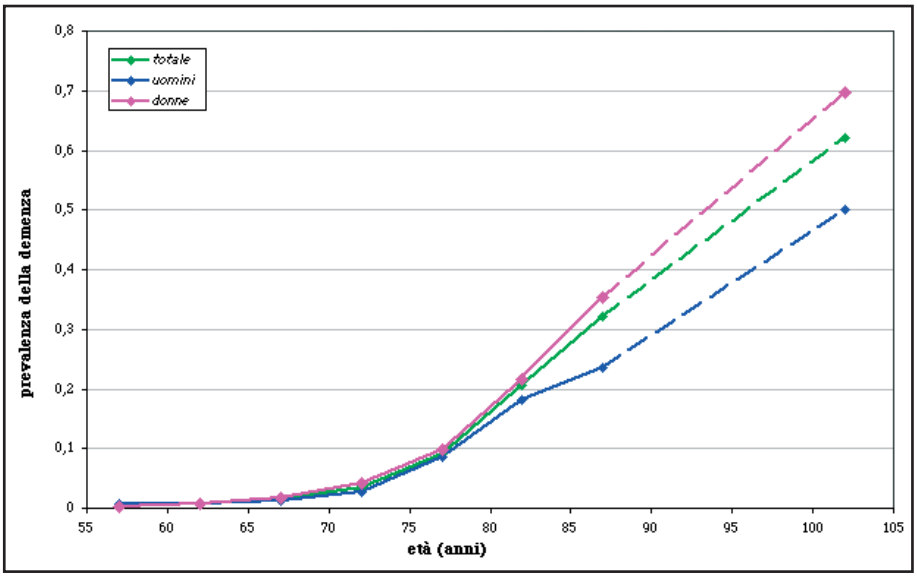


Figura 8. Stima della prevalenza della demenza per classi quinquennali. (Media pesata delle prevalenze quinquennali dei singoli studi).

Quindi, facendo riferimento ai dati di prevalenza età-specifici prodotti dal pooling dei dati e ai dati ISTAT sulla popolazione italiana, è stato possibile effettuare una stima del numero attuale e futuro dei casi di demenza in Italia (vedi figura 9).

L'età costituisce il fattore di rischio più importante per le varie forme di demenza. Sebbene vi sia parere concorde che incidenza e prevalenza crescono in maniera esponenziale fino agli 85 anni, le opinioni circa l'andamento delle curve nelle classi di età più avanzate sono più controverse. Ai diversi modelli di crescita corrispondono teorie diverse del rapporto età-demenza: una crescita continua anche oltre gli 85 anni significherebbe che, se potessimo vivere abbastanza a lungo, prima o poi diventeremmo tutti dementi; mentre, se vi fosse una tendenza allo stabilizzarsi dei tassi nei soggetti più anziani, ciò starebbe a indicare che non tutti gli individui svilupperanno necessariamente una forma demenza.

Da ciò consegue che, nella prima ipotesi, il deterioramento cognitivo sarebbe un fenomeno inevitabilmente connesso al processo di invecchiamento biologico (ageing-related, ovvero legato all'invecchiamento e alla senescenza), mentre nella seconda ipotesi, si tratterebbe di un processo patologico che si manifesta in un certo intervallo di età (age-related, ovvero collegato all'età).

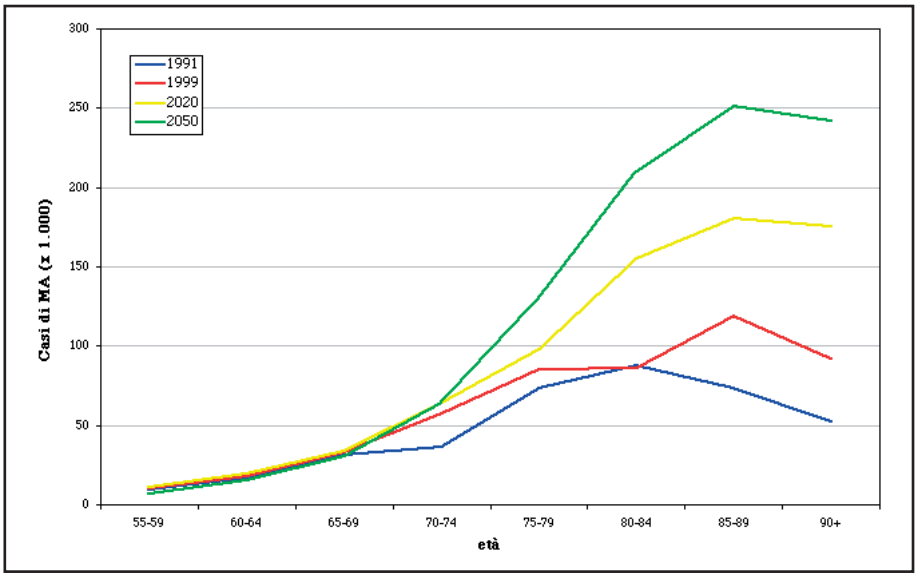


Figura 9. Stima del numero di soggetti affetti da MA in Italia negli anni 1991, 1999, 2020 e 2050.

Qualunque sia la relazione che lega tra loro età e demenza, l'invecchiamento della popolazione tende comunque a determinare un aumento macroscopico della prevalenza della demenza. Se non interverranno nei prossimi anni significativi mutamenti demografici o terapeutici, nei prossimi 20-50 anni dovremmo assistere, a fronte di una sensibile diminuzione della popolazione totale, ad una notevole crescita della frazione anziana e ad un ancor più vistoso aumento dei casi prevalenti di demenza.

Biologia dell'invecchiamento

Gianluigi Forloni

"***Invecchiare sembra essere l'unica maniera per vivere a lungo***"
Daniel Francoise Esprit Auber

Ghe nè che moren giuin ma de vecc ne scampa minga[2]
Detto milanese

L'invecchiamento o senescenza indica il declino con il passare del tempo delle prestazioni o in maniera più precisa può essere definito come la progressiva diminuzione della capacità di un organismo di rispondere agli stress ambientali e la sua progressiva maggiore vulnerabilità e suscettibilità alle malattie. Conseguentemente la mortalità cresce in modo esponenziale con l'invecchiamento, basti pensare che in uno studio americano di qualche anno fa si dimostrava come la mortalità annua per qualsiasi causa nella fascia di età fra i 25 e i 44 anni fosse di 190/100 000, mentre diventava di 5.069/100 000 nella popolazione oltre i 65 anni (Rosemberg, 1996). Questi concetti legati all'invecchiamento descrivono, come sottolineato dalla frase di Esprit Auber, l'ineluttabilità del fenomeno di cui come uomini siamo tutti consapevoli. Quando però da un livello esistenziale si prova a scendere su un piano biologico, il quadro si fa meno ovvio e la complessità del fenomeno emerge in tutta la sua chiarezza. Mentre alcune alterazioni sono invariabilmente associate all'invecchiamento "fisiologico", basti pensare alla menopausa o alla ridotta funzionalità renale, altri fenomeni, tipico il danno alle arterie coronariche, sono delle patologie associate all'invecchiamento ma che non compaiono in tutti i soggetti, in questo caso possiamo definire l'invecchiamento di tipo "patologico". Non è solo un distinguo di tipo lessicale ma ha delle precise ricadute sul piano dell'approccio terapeutico, un conto è affrontare una "anomalia" per quanto diffusa, un altro è interferire in un processo fisiologico. Ovviamente la capacità di contrastare entrambi i fenomeni è uno degli obiettivi che la ricerca biomedica si pone con maggior determinazione ma è evidente che segue percorsi diversi in uno o nell'altro caso.

Gli studi sull'invecchiamento possono avere un'impostazione evoluzionista con uno sguardo ampio sulle conseguenze relative allo sviluppo delle specie oppure con un impostazione meccanicista provare a distinguere la sequela di processi molecolari che da luogo alla senescenza. Sviluppare teorie o ottenere risultati capaci di soddisfare entrambi gli approcci è il problema con cui si confrontano i ricercatori del settore. Negli ultimi anni è cre-

1) L'autore è Presidente dell'Associazione Italiana per la Ricerca sull'Invecchiamento Cerebrale (AIRIC) www.airic.it
2) Alcuni muoiono giovani ma di vecchi non se ne salva nessuno.

sciuta l'attenzione per fenomeni di natura soggettiva che rimandano alla predisposizione genetica per specifiche patologie. Rilevanti evidenze dal punto di vista genetico sono emerse anche sul piano di un vero e proprio controllo da parte di alcuni geni dell'invecchiamento fisiologico. Questo aspetto, che tratteremo in uno specifico paragrafo, ha trovato le conferme più significative negli studi che hanno utilizzato organismi semplici, collocati nelle zone basse del processo evolutivo, ma anche nei mammiferi sono emerse evidenze sorprendenti a favore di una programmazione genetica della durata dell'esistenza. Il fatto che l'età massima raggiungibile (*maximum lifespan potential,* MLSP) sia specie-specifica, per l'uomo è circa 25-30 volte quella di un topo, depone a favore della rilevanza della componente genetica nel determinare la longevità. Alcune stime biodemografiche tendono ad sottolineare che l'eliminazione delle principali patologie come tumori, malattie cardiovascolari e diabete, sarebbe in grado di allungare di circa 10 anni la vita media, ma non avrebbero grande influenza sulla MLSP (Roush,1996; Greville,1975). Un modello matematico costruito sulla capacità di mantenere 11 fattori di rischio a livello di un trentenne indicherebbe che in questa condizione l'uomo raggiungerebbe una vita media di 99.9 anni e la donna di 97 anni (Roush,1996). D'altro canto esistono comportamenti e condizioni ambientali in grado di influenzare l'attesa di vita. La restrizione calorica della dieta se non è associata a malnutrizione può aumentare sia la vita media che la MLSP in animali da esperimento (Weindruch, 1982; Yu, 1985). La dieta ipocalorica è in grado di ridurre anche le patologie associate all'invecchiamento siano esse di origine tumorale o cardiovascolare. La velocità metabolica e il consumo di ossigeno per grammo di tessuto si riduce in ratti sottoposti a dieta ipocalorica (Dulloo and Girardier, 1993; Gonzales-Pacheco, 1993), tuttavia in uno specifico studio alla dieta ipocalorica non viene associata la riduzione della velocità metabolica (McCarter, 1985). Questi ultimi dati sembrano escludere una stretta correlazione tra riduzione del ritmo metabolico e longevità. Questa evidenza non è di poco conto perchè, come vedremo più avanti, al ritmo metabolico è stato associata la durata di vita nelle diverse specie animali. I risultati sugli effetti della restrizione calorica sulla sopravvivenza sono convincenti per quanto riguarda i roditori, per i primati le evidenze fino ad ora mostrate confermano lo stesso orientamento ma non ci sono ancora dati definitivi. Ovviamente mentre le ricerche che utilizzano i roditori sono relativamente semplici, i risultati ottenuti nei primati possono essere frutto solo di un poderoso impegno di risorse e di tempo. Gli studi di senescenza nei primati infatti si sviluppano nel corso di decenni e implicano investimenti economici molti rilevanti . Il *National Institute on Aging* americano ha in atto un piano di studi in questo senso per valutare oltre che gli effetti della restrizione calorica, altri aspetti dell'invecchiamento (Roth, 2004). Sia dal punto di vista patologico che fisiologico, l'invecchiamento nei primati ha molte simi-

litudini con quanto avviene nell'uomo e i dati che emergeranno da questi studi saranno più facilmente trasferibili all'uomo. Nella parte che segue abbiamo riassunto le informazioni relative all'invecchiamento biologico seguendo lo schema proposto da Troen (Troen, 2003) integrandolo con le informazioni più recenti.

L'invecchiamento

Aumento della mortalità con l'invecchiamento. Abbiamo già visto che l'aumento della mortalità in forma esponenziale è una delle caratteristiche fondamentali dell'invecchiamento. È interessante notare che l'andamento della mortalità nel tempo e molto simile nell'uomo, nel topo ma anche negli organismi più semplici come gli invertebrati o addirittura quelli unicellulari (Kaeberlein, 2001).

Modifica della composizione biochimica dei tessuti con l'età. Ci sono numerose evidenze che dimostrano come la massa corporea e la massa ossea si riducano con l'età. Poiché sostanzialmente il tessuto adiposo rimane invariato con il passare degli anni, questa componente tende ad aumentare in termini percentuali. Aumentano con l'età anche le componenti della matrice extracellulare come il collagene. Esistono poi proteine come la lipofuscina che sono dei marker veri e propri di invecchiamento, l'aumento della loro presenza in vari tessuti è un processo dipendente dall'età (Sohal, 1989). A livello cerebrale la formazione di depositi di proteina β amiloide, coinvolta nella patogenesi della malattia di Alzheimer, è un fenomeno che accompagna anche l'invecchiamento cerebrale non patologico (Coenwell, 1980). In generale le cellule post-mitotiche come i neuroni, con l'andare del tempo fanno più fatica a mantenere invariato il catabolismo proteolitico. A livello cellulare l'invecchiamento porta con sé una riduzione nell'attività di trascrizione e di sintesi proteica e l'alterazione di meccanismi post-trascrizionali, come l'ossidazione e la glicazione (Mrack, 1997).

Progressiva riduzione delle capacità fisiologica con l'età. Le funzioni fisiologiche di diversi organi si riducono con l'età esempi più evidenti sono la capacità di filtrazione glomerulare, il ritmo cardiaco massimo che dai trenta anni nell'uomo si riducono linearmente con il progredire dell'età. Ovviamente il declino fisiologico con l'invecchiamento è diverso da organo ad organo ed ha delle notevoli differenze interindividuali (Shock, 1985).

Riduzione della capacità di adattamento. La difficoltà di mantenere l'omeostasi di fronte a stimoli esterni è una delle caratteristiche più tipiche dell'invecchiamento. Non si modificano parametri di base o a riposo ma si perde la capacità a rispondere adeguatamente a stimoli come quelli derivanti dall'esercizio fisico o dalla deprivazione di cibo. Un esempio è l'induzione del-

l'enzima epatico tirosina aminotransferasi dopo deprivazione di cibo, nel ratto anziano è ritardata ed attenuata (Adelman, 1978).

Aumento della suscettibilità e della vulnerabilità alle malattie. Parallelamente alla curva di mortalità aumenta con l'invecchiamento l'incidenza delle malattie non necessariamente mortali. Ad esempio confrontando le fascia di età 25-44 anni con quella di oltre 65 anni aumentano di oltre 80 volte le infezioni polmonari e gli attacchi influenzali. E' interessante notare che in studi retrospettivi si dimostra come i centenari abbiano vissuto il 90-95% della loro esistenza in buona forma e con una buona indipendenza funzionale (Hitt, 1999).

Le cause dell'invecchiamento

Vista l'ovvia complessità del fenomeno invecchiamento, nonostante le numerose teorie formulate siamo ben lontani da una spiegazione esaustiva del fenomeno. Una teoria unitaria capace di descrivere l'invecchiamento ai vari livelli, cellula, tessuto, organismo, nelle diverse forme in cui si esprime non è al momento disponibile. La comprensione delle basi evolutive della senescenza è il contesto iniziale da cui partire per analizzare le diverse teorie che nel tempo hanno avuto più o meno fortuna. La pressione evolutiva seleziona il minimo per il successo di una vita, ciò include la capacità di raggiungere l'età riproduttiva, procreare e prendersi cura della prole fino a quando a sua volta sarà in grado di procreare e continuare il ciclo. In questo contesto è evidente che la fisiologia post riproduttiva di un organismo è una manifestazione epigenetica e pleiotropica conseguente al tentativo di ottimizzazione il periodo riproduttivo della vita. Poiché la pressione evolutiva avviene solo nell'età riproduttiva è possibile che la selezione dei geni abbia degli effetti secondari positivi o negativi sulla durata dell'esistenza senza che per queste caratteristiche si eserciti una pressione. I geni possono quindi essere coinvolti nella senescenza a tre livelli 1) possono regolare il mantenimento e il riparo somatico; 2) possono avere una funzione pleiotropica negativa che favoriscono la sopravvivenza nella prima fase della vita ma ne sfavoriscono il suo prolungamento 3) possono comparire mutazioni geniche che hanno influenza positiva sulla senescenza ma su cui è esercitata una modesta pressione selettiva. Geni coinvolti nel mantenimento e il riparo cellulare sono presenti in quasi tutti gli organismi poiché svolgono un'azione simile tra le specie. Mutazioni che hanno effetti tardivi sono probabilmente specie-specifiche per i loro effetti casuali. Un esempio di effetto pleiotropico negativo è dato dall'alta espressione di testosterone nel gorilla maschio che lo favorisce sul piano dell'aggressività per diventare dominante nel gruppo e garantirsi una successione, tuttavia questa condizione si accompagna ad un

rischio accentuato di sviluppare aterosclerosi. Studi recenti hanno dimostrato che l'invecchiamento cellulare ha effetti di antagonismo pleiotropico, da un lato riduce la tumorigenicità ma dall'altro accelera l'invecchiamento dell'organismo. Storicamente le teorie sull'invecchiamento si sono divise in due grandi categorie la stocastica e la genetica-evolutiva. Quest'ultima categoria implica un controllo genico che va al di là di quanto ragionevolmente appare. Le due categorie non sono mutuamente esclusive, è probabile che l'influenza genetica si riduca con il passare degli anni e aumenti quella dovuta agli eventi stocastici (Troen, 2003).

Mutazioni e riparazione del DNA

La teoria stocastica propone che l'invecchiamento sia causato da un danno casuale delle molecole vitali. L'accumulo di questi danni può arrivare a produrre il declino fisiologico associato all'invecchiamento L'esempio più palese è la teoria dell'invecchiamento dovuto a mutazioni somatiche prodotte dall'esposizione a livelli basali di radiazioni ionizzanti. Sebbene sia vero che l'esposizione a radiazioni ionizzanti riduce l'attesa di vita, questo fenomeno sembra più dovuto ad effetti indiretti (aumento di incidenza di tumori o glomerulosclerosi) che all'invecchiamento di per se (Lindop, 1965). La teoria del *DNA repair* è l'esempio più specifico della teoria della mutazione somatica, la capacità di riparare il DNA danneggiato dall'esposizione a raggi ultravioletti di cellule somatiche sembra correlare direttamente con la MLSP dell'organismo da cui derivano le cellule (Hart, 1974). Sfortunatamente non ci sono abbastanza supporti sperimentali per concludere che queste differenze svolgano un ruolo causale nello sviluppo della senescenza. Per altro non sembra che la capacità di DNA repair sia modificato nel corso dell'invecchiamento. Per chiarire questo punto sono necessari studi che più specificamente mettano il luce il ruolo di singoli geni piuttosto che valutare l'evento nel suo complesso.

Errore-catastrofe

Questa teoria si propone di spiegare su base casuale l'inserimento di qualche errore di sintesi o di trascrizioni di proteine che svolgano un ruolo rilevante nella sintesi di DNA o di altre macromolecole coinvolte nella replicazione cellulare. Gli effetti di questi errori sarebbero amplificati e capaci di produrre una "catastrofe" cellulare per il ruolo cruciale svolto dalle proteine. Le proteine erroneamente sintetizzate sarebbero in grado di attivare una catena di eventi non controllabili e incompatibili con la vita. Come è noto la teoria delle catastrofi su scala planetaria indica che in un mondo interdipendente una battito d'ali in Brasile può provocare un fortunale in Australia. Sebbene non ci siano prove dirette di questi fenomeni "catastrofici" associati all'invecchiamento è indubbiamente vero che con l'età la sintesi e il metabo-

lismo delle proteine tendono ad essere rallentate (Gracy, 1985). Questo fenomeno può colpire anche proteine-chiave con conseguenze amplificate.

Alterazioni proteiche

Oltre alle modifiche dello *steady-state* delle proteine, l'invecchiamento porta con sé alcune alterazioni qualitative delle proteine che danno luogo ad effetti funzionali. Con la senescenza numerosi enzimi hanno una riduzione della loro attività specifica, sono anche osservate alterazioni della stabilità alle temperature e aumento del contenuto di carbonili delle proteine. Questi effetti sono dovuti alla diretta ossidazione dei residui aminoacidici, alla ossidazione da metalli e a modifiche dei prodotti di ossidazione lipidica e di glicazione. Le modifiche post-traduzionali delle proteine possono danneggiare le cellule e conseguentemente gli organismi. Un esempio tipico di questo fenomeno è la reazione non enzimatica tra carboidrati e gli amino gruppi delle proteine, definita glicazione, che da luogo agli AGEs (*advanced glycosilation end-product*). Gli AGEs aumentano con l'invecchiamento e sono implicati nel diabete, nelle malattie del bulbo oculare e nell'accumulo di amiloide cerebrale (Baynes, 2001). Numerose matrici extracellulari, come collagene, elastina, osteocalcina, vanno incontro con l'età ad aumenti dei loro legami covalenti che sono responsabili dell'irrigidimento dia alcuni tessuti. Questo irrigidimento associato all'aumento della glicazione può indurre direttamente morte cellulare (Obrenovich, 2005).

Radicali liberi/DNA mitocondriale

Il danno da radicali dell'ossigeno (ROS) è la base di un'altra teoria che ha caratteristiche in comune sia con quelle stocastiche che quelle genetiche evolutive. Questa teoria inizialmente proposta da Harmann negli anni cinquanta attribuiva al danno indotto dai radicali liberi gran parte del fenomeno invecchiamento (Harmann, 1956). I radicali rappresentano una specie molecolare con un elettrone spaiato libero e quindi molto reattiva. Radicali superossidi sono prodotti dal metabolismo aerobico ($O_2°$) a loro volta metabolizzati dall'enzima superossido dismutasi (SOD) a formare acqua ossigenata (H_20_2) e ossigeno. L'acqua ossigenata può dar luogo a radicali idrossilici estremamente reattivi (OH°). Questi radicali derivati dall'ossigeno possono attaccare le macromolecole ed indurre la produzione di altri radicali perpetuando il fenomeno (Sohal, 1996). E' stato dimostrato che le specie reattive dell'ossigeno possono avere un ruolo nella regolazione di diverse funzioni cellulari quali la replicazione cellulare, l'espressione genica differenziale, la morte per apoptosi ecc. La produzioni di radicali liberi nel cuore, nel fegato e nel rene è stata vista essere inversamente proporzionale a MLSP, sebbene l'attività degli enzimi anti-ossidanti non si sono dimostrati proporzionali alla massima durata di vita nei mammiferi. L'aumentata espressione di SOD

o catalasi, l'enzima che converte H_20_2 in O_2 e H_20, è stata studiata in diversi modelli sperimentali, ed in particolare nella mosca della frutta, *drosophila melanogaster* . Sono stati selezionati ceppi di *d. melanogaster* con un'espressione aumentata degli enzimi antiossidanti o comunque capaci di resistere meglio agli stress ossidativi e queste condizioni erano correlate ad una maggiore sopravvivenza (Orr, 1994). A volte erano maggiormente espressa SOD altre volte la catalasi e in un caso ad una maggiore resistenza allo stress ossidativo corrispondeva una minore attività della catalasi (Mockett, 2001). Sono stati creati anche numerosi transgenici di *drosophila* che sovraesprimono le due forme di SOD (Cu/ZnSOD e Mn SOD) in combinazione o meno con la sovraespressione anche della catalasi. Nel complesso i dati emersi da questi studi sembrano attribuire un ruolo determinante nell'indurre un prolungamento della sopravvivenza, più all'attività SOD che a quella della catalasi, la cui variazione risulta spesso ininfluente (Hughes, 2005).

E' stato proposto che le specie reattive dell'ossigeno contribuiscano significativamente all'accumulo di mutazioni del DNA mitocondriale (DNAmt) dando luogo ad una graduale perdita dell'attività bioenergetica della cellula e conseguentemente al suo invecchiamento e alla morte. Questa ipotesi tiene conto che più del 90 % del consumo di ossigeno nelle cellule avviene a livello mitocondriale (Perez-Campos et al. 1998). Il danno del DNAmt da radicali dell'ossigeno aumenta in forma età-dipendente nel muscolo scheletrico, nel diaframma, nel muscolo cardiaco e nell'encefalo. Questo danno esponenziale corrisponde con l'aumento progressivo di mutazioni, sia puntiformi che deletive, del DNAmt. Estrapolando da una curva il valore in età corrispondente al 100% di mutazioni nel muscolo cardiaco si arriverebbe a 129 anni (Ozawa, 1997). Occorre sottolineare che il DNAmt viene trasmesso per via materna, continua a replicarsi sia nelle cellule che proliferano sia in quelle post-mitotiche ed è soggetto a mutazioni più frequenti che il DNA nucleare. Questo è dovuto in parte all'inefficiente sistema di riparo, in parte alla vicinanza del DNAmt con la membrana mitocondriale dove i radicali vengono prodotti. Il danno mitocondriale risulta evidente non solo nell'invecchiamento fisiologico ma anche nelle malattie neurodegenerative (Wright, 2004) e nella gran parte delle miopatie scheletriche e cardiache (Terman, 2004). Anche la morte cellulare per apoptosi è stata associata alla frammentazione del DNAmt (Chomyn, 2003). Con l'invecchiamento aumentano le mutazioni del DNAmt e questo fenomeno negli animali da esperimento viene attenuato dalla restrizione calorica. D'altro canto alcune alterazioni del DNAmt sono associate in senso positivo all'invecchiamento e alla longevità. Nello studio sui centenari svolto in Italia è stato dimostrato che uno specifico aplotipo mitocondriale è molto più presente nei centenari che nella popolazione giovane (De Benedictis, 1999). Lo stesso aplotipo è stato associato a diverse patologie indicando la possibilità che siamo di fronte ad un pleiotropismo

antagonista che favorisce la longevità ma anche lo sviluppo di patologie in età giovanile (Rose, 2001). Sono in corso diversi studi per verificare se la longevità è una caratteristica geneticamente predeterminata che si eredita per via materna. Il ruolo centrale dell'ossidazione nell'invecchiamento è confermato da numerosi studi in organismi semplici ma anche nei primati. Nei nematodi il trattamento con coenzima Q che supera il blocco della catena respiratoria allunga la sopravvivenza degli animali di circa il 60%. La restrizione calorica nei primati riduce il danno ossidativi (Larsen, 2002). Esistono studi che attribuiscono alla supplementazione nella dieta di antiossidanti la capacità di ridurre la comparsa di demenze vascolari, di malattie cardiovascolari e di tumori (Finkel, 2000). In realtà sono numerosi i dati negativi che non hanno dimostrato alcun beneficio dell'esposizione ad antiossidanti soprattutto in contesti patologici. Oltre alla difficoltà di interferire con la complessa interazione fra pro-ossidanti e antiossidanti, questo fenomeno può avere diverse altre spiegazioni. Il raggiungimento del "target" farmacologico, la "biodisponibilità" della sostanza antiossidante, gli equilibri a livello del microambiente, sono tutti aspetti che vanno attentamente considerati e che possono giustificare un insuccesso terapeutico. Rimane tuttavia irrisolto il problema di una terapia antiossidante efficace nei confronti dell'invecchiamento sia fisiologico che patologico sebbene la produzione di radicali sia certamente una componente essenziale del loro sviluppo

Teoria genetica

Le teorie genetiche tendono a considerare il processo di invecchiamento come dipendente da un programma che regola senza soluzione di continuità l'organismo attraverso le fasi di sviluppo, di maturazione e la senescenza. Questa teoria è molto attraente sebbene esista un chiaro contrasto tra la precisione dello sviluppo, un processo fortemente controllato, e le diverse espressioni dell'invecchiamento. Come già osservato precedentemente, la pressione selettiva sull'espressione di geni che intervengono sui meccanismi di senescenza è modesta. Ma d'altro canto, l'attesa di vita è fortemente specie-specifica e gli studi nei gemelli dimostrano similitudini straordinarie fra i monovulari rispetto ai fratelli eterozigoti. Un ambito di indagine particolare degli aspetti genetico-evolutivi, riguarda il confronto in diverse specie di insetti fra soggetti con un diverso ruolo "sociale" (operaie e regine). Animali con lo stesso *background* genetico hanno in questo caso differenze fino a 100 volte nella durata della loro esistenza (Keller, 1997). Recentemente è stata pubblicata la sequenza genomica dell'ape (*Apis mellifera*). Questa risorsa dovrebbe promuovere nuovi strumenti per conoscere le basi biologiche dell'estrema longevità determinata dal ruolo sociale. Altri insetti presentano

caratteristiche ancora più straordinarie in termini di sopravvivenza, basti pensare alle "cicadidae" che richiedono 17 anni per lo sviluppo ninfale oppure ad alcuni coleotteri del legno che possono rimanere in stato larvale per 50 anni.

Geni della longevità

Ci sono ampie evidenze in molte specie che MLSP è sotto controllo genico, tuttavia il grado di ereditarietà è inferiore al 35%. A dispetto di questo apparente bassa influenza, esistono geni capaci di modificare la senescenza. Nel lievito un certo numero di geni influenzano sia l'età media che quella massima. Questi geni intervengono a vari livelli modulando la risposta allo stress, la sensazione dello stato nutrizionale, aumentando la capacità metabolica e "silenziano" geni che promuovono l'invecchiamento. Nel nematode (*Caenorhabditis elegans*) diversi geni sono stati identificati come capaci di influire sulla lunghezza della vita. Questi geni alterano la risposta allo stress, lo sviluppo, segnali di traduzione e l'attività metabolica. Uno di questi geni recentemente isolato appartiene alla famiglia dei recettori dell'insulina.(*daf-2*). Mutazioni in *daf-2* può raddoppiare la lunghezza della vita ma richiede il gene *daf-16*. Una mutazione del gene *daf-16* sopprime la resistenza agli UV e aumenta la longevità di altre mutazioni suggerendo che agisce su un punto critico a valle di altri geni. Da notare che la connessione tra diversi geni che intervengono sull'invecchiamento sono stati identificati grazie alla sovraespressione di SIR2 (*silent information regulator 2*) e di suoi omologhi nel lievito e nei nematodi (Kaeberlein, 2001). Il gene SIR2 codifica per una deacetilasi proteica NAD-dipendente, questo enzima appartiene ad un gruppo di molecole endogene fortemente conservate le "sirtuine". Sir 2 interferisce con molteplici meccanismi cellulari attraverso la deacetilazione di specifiche proteine. E' stato dimostrato in diverse specie che la restrizione calorica attiva Sir2 e il suo omologo nelle cellule dei mammiferi (SIRT1) (Cohen, 2004). Sembra inoltre che un gruppo di molecole dette *sirtuin activated compounds* (STACs*)* sia in grado di mimare l'effetto della restrizione calorica nei lieviti (Howitz, 2003), ma anche in organismi più complessi come i nematodi e la *drosophila* senza ridurre la loro fecondità (Wood, 2004). Tra gli STACs si distingue il resveratrolo, una molecola polifenolica presente nel vino rosso. Questa evidenza ha immediatamente sollevato interesse nei confronti del possibile effetto benefico della presenza del vino rosso nella dieta. Ma al di là di questo aspetto, tutto da verificare, è indubbiamente interessante l'identificazione di molecole che sembrano possedere effetti positivi sulla longevità. E' stata individuata una linea di *drosophila* che vive più a lungo di circa il 35% rispetto alla norma, a questa condizione sono associati effetti sulla risposta a vari tipi di stress, incluso la deprivazione di cibo, l'alta temperatura e l'esposizione al pesticida paraquat. Apparentemente la mutazione

responsabile di questo fenomeno sembra riguardare il gene che codifica per l'omologo del dominio transmembranico dei recettori associati a GTP. Altre mutazioni di un singolo gene sono in grado di raddoppiare la vita media della *drosophila* senza ridurre la fertilità o l'attività fisica. Si tratta dell'omologo del gene che codifica per il co-trasportatore della sodio decarbossilasi, una proteina di membrana che trasporta intermedi del ciclo di Krebs e viene chiamato "Indy" (per: "*I am not dead yet*"). I ricercatori hanno speculato che le mutazioni del gene Indy mimano la condizione della restrizione calorica. Altri studi hanno descritto alcune forme mutate di *drosophila* che si mostravano più resistenti allo stress ossidativo altre al digiuno e alla dessicazione.

Ricerche condotte nei mammiferi non hanno prodotto gli stessi risultati sebbene alcuni loci genetici nell'uomo e nel topo siano stati indicati come coinvolti nella longevità. Inoltre una mutazione sul gene che codifica per una molecola segnale (p66-shc) è in grado di allungare la vita di un topo di circa il 30% (Ligtgow, 2000). Questi topi si sviluppano normalmente e raggiungano le dimensioni standard; più piccoli sono invece i topi *Snell dwarf* che contengono la mutazione di un singolo gene che altera lo sviluppo della ipofisi e previene la produzione di ormone della crescita, tirotropina e prolattina (Flurkey, 2002). Questi animali vivono più a lungo del 30-50% rispetto ai loro simili di altro ceppo. Come abbiamo visto più sopra diversi polimorfismi del DNAmt sono associati alla longevità e l'allele ε4 dell'apolipoproteina E (ApoE) correla inversamente con la longevità. La presenza di questo allele è stata identificato come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e per la demenza di Alzheimer (AD). Meno chiaro il ruolo dell'allele ApoE ε2 che invece sembra esercitare un effetto protettivo in AD ed è risultato significativamente più rappresentato in una popolazione di centenari rispetto alla popolazione normale (Perls, 2002). E' interessante notare che anche in questo caso siamo di fronte ad un fenomeno di pleitropia antagonista infatti l'allele ε2 sembra influire positivamente sulla longevità ma è anche un fattore di rischio in alcune iperlipedemie e in alcune forme di amiloidosi cerebrale emorragica.

Analisi di *linkage* hanno identificato un locus sul cromosoma 4 associato ad eccezionale longevità nell'uomo. Resta da chiarire se questa associazione è dovuta ad effetti sulle malattie o direttamente sul processo di invecchiamento. Ricerche più complesse di geni capaci di influenzare l'attesa di vita nel topo e nella scimmia sono stati fatti indagando il profilo genico in diverse condizioni sperimentali utilizzando la tecnica di *microarray* (Lee, 2000). In questo contesto è stato verificato l'effetto della dieta ipocalorica che sembra "cambiare" il programma genetico nel muscolo di topo ma non in quello di scimmia, quindi nonostante alcune similitudini, l'influenza della restrizione alimentare è diversa a secondo delle specie indagata (Kayo, 2001). Come era prevedibile i pattern di espressione modificati con l'invecchiamento hanno

riguardato geni con attività modulatrice del metabolismo della risposta infiammatoria e allo stress ossidativo. In uno studio di espressione effettuato nel tessuto cerebrale di soggetti tra i 26 e i 106 anni si dimostra che progressivamente durante l'invecchiamento viene ridotta l'espressione di geni coinvolti nella trasmissione nervosa e nella funzione mitocondriale. Inoltre è ridotta l'espressione di geni che sono coinvolti nella risposta allo stress ossidativo, nel riparo del DNA, il danno del DNA è marcatamente aumentato nella regione promoter dei geni con espressione ridotta. Il danno al DNA riduce l'espressione di alcuni geni selezionati coinvolti nell'apprendimento e nella memoria nella sopravvivenza neuronale iniziando così un programma di invecchiamento cerebrale (Lu, 2004).

Nonostante modelli di invecchiamento "genetico" non esistano ci sono alcune patologie che sono riconosciute avere le caratteristiche di invecchiamento precoce (Kipling, 2004). Tra esse vi sono la sindrome di Hutchinson-Gilford (invecchiamento precoce nei bambini), la sindrome di Werner (progenia nell'adulto) e la sindrome di Down come è noto dovuta alla triplicazione di una parte del cromosoma 21. La sindrome di Werner (WS) è una malattia ereditaria autosomica recessiva. I pazienti sviluppano precocemente arterosclerosi, intolleranza al glucosio, osteoporosi, ingrigimento precoce, perdita di capelli, atrofia cutanea e menopausa. I soggetti affetti da WS non soffrono in maniera particolare di AD o ipertensione. Molti pazienti muoiono prima dei 50 anni. Il gene responsabile della WS è stato localizzato sul cromosoma 8 e codifica per un'elicasi coinvolta nel meccanismo di avvolgimento del DNA. L'elicasi gioca un ruolo nella replicazione e nel riparo del DNA. Le cellule provenienti da questi soggetti coltivate in vitro mostrano un'instabilità cromosomica ma non hanno apparenti difetti nei meccanismi di riparo del DNA.

La sindrome di Hutchinson-Gilford è una patologia estremamente rara che si sviluppa entro pochi anni dalla nascita. La malattia si manifesta con alterazioni della postura, raggrinzimento della pelle e ritardo nella crescita. I pazienti soffrono di arterosclerosi e muoiono entro i 30 anni per infarto cardiaco. A differenza dei soggetti WS non soffrono di cataratta, di intolleranza al glucosio o di ulcere epidermiche.

La sindrome di Down (DS) è associata ad un'aumentata incidenza di diverse patologie incluso i tumori e alla comparsa precoce di danni vascolari, intolleranza al glucosio, perdita di capelli e degenerazione delle ossa. Negli ultimi anni si è realizzato che l'attesa di vita nei soggetti DS è superiore a quanto precedentemente creduto. L'introduzione di cure adeguate e l'evoluzione delle metodologie assistenziali permettono di collocare l'attesa di vita intorno dei soggetti DS intorno ai 60-70 anni. I pazienti DS sviluppano intorno alla quarta, quinta decade di vita le caratteristiche della AD. Tuttavia mentre da un punto di vista neuropatologico questo sembra accadere invariabilmente, da un punto di vista clinico la demenza non è sempre rilevabile

(Bush, 2004). E' possibile che questo sia dovuto alla difficoltà tecnica di determinare i sintomi della demenza in soggetti in cui è già presente un ritardo mentale. In ogni caso i soggetti DS hanno manifestazioni fenotipiche profondamente diverse perché è variabile la porzione di cromosoma 21 triplicata.

Ci sono numerosi modelli animali utilizzati per lo studio dell'invecchiamento, tra questi i *klotho* , caratterizzati da un singolo difetto genico per una proteina di membrana, hanno un fenotipo che riassume numerosi alterazioni età-dipendenti (Browner, 2004). Tra questi una sopravvivenza più breve, involuzione timica prematura, atrofia della pelle, arterosclerosi, osteoporosi e lipodistrofia. Sebbene sia improbabile che i vari modelli utilizzati possano essere ricondotti all'invecchiamento nell'uomo, essi possono essere utilizzati per capire meglio i meccanismi molecolari dell'invecchiamento. Nella tabella 3 sono riassunti alcuni dei processi associati all'invecchiamento di cui è stato stabilito un controllo genetico e identificati possibili geni umani coinvolti (Browner, 2004).

Processo biologico	**Geni candidati nell'uomo**	**Evidenze da modelli sperimentali**
Regolazione del riparo del DNA ed effetto sulla struttura e funzione nucleare	WRN, LMNA	Progeria nel topo
Telomeri e telomerasi	hTR, DKC1	Discheratosi e neoplasia nel topo
Resistenza allo stress e danno ossidativo	SOD, IGF-1R, Insulina e fosfatidilinositolo 3 chinasi	Effetti in *Caenorhabditis elegans*, drosophila e topo
DNA mitocondriale	Aplotipi mitocondriali	
Restrizione calorica	SIRT1	Lievito, *C. elegans*, *Drosophila*, Topo, ratto e scimmia
Infiammazione	geni per citochine fattori macrofagici proteina C reattiva	Roditori

Tabella 3. Geni e processi biologici potenzialmente in grado di influire sulla longevità.

Teoria neuroendocrina

La teoria neuroendocrina attribuisce ad un progressivo squilibrio funzionale del sistema neuroendocrino il processo di invecchiamento. Come è noto

questo sistema è estremamente complesso e vede coinvolti numerosi organi dal sistema nervoso centrale, in particolare l'ipotalamo a diverse ghiandole a partire dall'ipofisi che con il surrene e l'ipotalamo costituisce l'asse neuroendocrino per eccellenza. Le ghiandole elaborano e secernono gli ormoni che attraverso il flusso sanguigno esercitano a distanza le loro funzioni. Nella variante più importante della teoria neuroendocrina dell'invecchiamento, proprio all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) viene attribuito il ruolo di principale regolatore della senescenza. Il sistema neuroendocrino regola le principali funzioni fisiologiche dell'organismo, lo sviluppo , la crescita, l'attività riproduttiva il metabolismo e molte altre attività (Smith, 2005). Inoltre fra i fenomeni certamente età dipendenti c'è l'attività riproduttiva femminile che è appunto sotto il controllo neuroendocrino. Diverse manipolazioni del sistema neuroendocrino ha conseguenze sulla durata della sopravvivenza negli animali da esperimento. Nell'uomo si assiste ad una graduale riduzione degli ormoni circolanti con il progredire dell'età, questo significa che si ha ipofunzionalità degli organi bersaglio, oppure un aumento della loro sensibilità. E' possibile che le alterazioni neuroendocrine siano secondarie a modificazioni dipendenti dall'età che sopraggiungono a livello cellulare. D'altro canto in organismi meno complessi, il processo d'invecchiamento procede anche in assenza di un sistema neuroendocrino sviluppato. Un discorso particolare merita il sistema insulina/IGF il cui coinvolgimento nel determinare la longevità avviene a diversi livelli evolutivi ed è associato ad un controllo di molte altre funzioni essenziali per l'organismo (Tatar, 2003). La soppressione totale dell'espressione di IGF-1R (*insulin growth factor 1 receptor*) nel topo non è compatibile con la vita, mentre la riduzione del 50% dell'espressione aumenta del 25% la sopravvivenza negli stessi animali (Holzemberger, 2004). Il meccanismo con cui si sviluppa questo fenomeno è estremamente complesso e coinvolge processi ossidativi e metabolici (Holzemberger, 2003). Tra questi, di particolare rilievo l'interazione con P66-shc che abbiamo visto interferire con la sopravvivenza e con i fenomeni ossidativi e che negli animali a bassa espressione di IGF-IR riduce la sua attività. E' interessante notare che pur non avendo conseguenze sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva, la ridotta espressione di IGF-1R ha effetti diversi sul prolungamento della vita nel maschio (+ 16%) e nella femmina (+33%), In sintonia con questi risultati nell'uomo sembra che la longevità sia associata a bassi livelli IGF-1 plasmatici influenzati da un polimorfismo di IGF-1R. Tuttavia sembra che a questo fenomeno a cui è probabilmente associata una minore incidenza di tumori corrisponde un maggior rischio di disabilità e morte rispetto a coetanei con alti livelli di IGF-1 (Franceschi, 2005). Ancora una volta sembra emergere un pleitropismo antagonista che favorisce un aspetto a scapito di un altro

Teoria immunitaria

Dalla maturità in poi il sistema immunitario va incontro ad una progressiva involuzione. Basti pensare al timo la ghiandola retrosternale che dopo la pubertà, presenta una rapida involuzione e nel soggetto adulto si riduce ad una piccola massa di tessuto atrofico. All'atrofia del timo consegue una progressiva perdita dell'efficienza dell'immunità cellulo-mediata. Il timo produce infatti i linfociti T che grazie a fattori stimolanti si differenziano in cellule attive. Oltre al timo subiscono fenomeni involutivi anche altri organi del sistema immunitario, quali il midollo osseo (in cui si riduce il numero delle cellule, sostituite da tessuto adiposo), la milza e le linfoghiandole (in cui si riducono i centri germinativi). Con il progredire dell'età si riduce l'efficienza nel contrastare le infezioni ed invece aumenta la comparsa di fenomeni di autoimmunità. Anche l'immunità umorale, mediata dalle cellule B, declina con il tempo, c'è una minore produzione di anticorpi una minor efficienza nella produzione di immunoglobuline G e A. Inoltre la MLSP di alcuni ceppi di topi correla con alterazioni dei geni che codificano per il maggior complesso di istocompatibilità. Alcune evidenze sembrano inoltre indicare che polimorfismi di alcune citochine interagiscono con il maggior complesso di istocompatibilità influenzando la longevità (Caruso, 2001, Hiflick, 1965). Come per la teoria neuroendocrina così per quella immunitaria vale la considerazione che negli organismi più semplici l'invecchiamento procede in assenza di sistema immunitario. Tuttavia rimane da considerare che negli studi sui centenari si è dimostrato che i sistemi di difesa, in questi soggetti di eccezionale resistenza biologica, mantengono un elevato grado di efficienza, tanto da poter essere considerati un marker genetico di longevità. Le cellule immunocompetenti, infatti, conservano adeguate capacità replicative e di risposta agli stimoli antigenici.

Invecchiamento cellulare

La prima evidenza di una senescenza cellulare è stata proposta da Hayflick & Moorhead, nel 1965. Utilizzando fibroblasti umani normali in coltura, questi autori hanno osservato che dopo un periodo iniziale di rapida e vigorosa attività replicativa, i fibroblasti andavano incontro invariabilmente ad una progressiva riduzione della crescita e della loro attività proliferativa. Questo invecchiamento cellulare proponeva la senescenza dell'organismo come somma delle perdite di funzionalità a livello cellulare. Questa interpretazione un po' semplicistica viene oggi analizzata criticamente (Cristofalo, 2004), tuttavia occorre sottolineare che con la perdita di efficienza proliferativa i fibroblasti se mantenuti nelle corrette condizioni non muoiono ma rimangono a lungo in fase post-mitotica. Il maggior determinante nelle cellule in coltura non è il tempo passato in coltura ma il numero di passaggi, cioè di replicazioni. Oltre che nei fibroblastii in numerosi altre tipi cellulari si

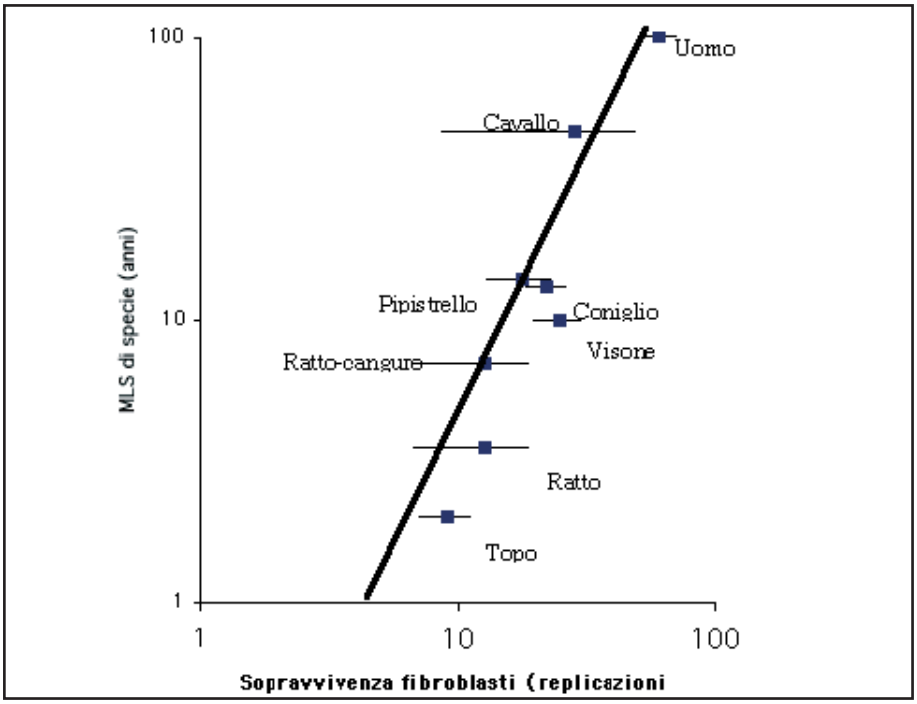


Figura 10. Correlazione lineare (log/log) tra massima sopravvivenza di specie (MLS) in anni e la sopravvivenza in vitro di fibroblasti che provengono dalle stesse specie. Il coefficiente di correlazione è 0.95 (59)

ha un comportamento senescente simile. L'attività replicativa in vitro sembra proporzionale alla durata di vita dei vertebrati da cui derivano le cellule (Rohme, 1981) come illustrato nella figura 10. Questi studi sono stati fatti con diversi tipi cellulari, compresi epatociti, cheratinociti e cellule della muscolatura liscia arteriale, tuttavia la grande variabilità riduce al limite della significatività la correlazione. Cellule da pazienti affetti da sindrome di Werner sembrano raggiungere la senescenza più velocemente che le cellule di controllo. La stessa cosa non avviene per le cellule da soggetti con sindrome di Hutcinson-Gilford. Mancano evidenze che con il progredire dell'età l'organismo accumuli cellule senescenti.

L'accorciamento del telomero, che corrisponde alla parte terminale del cromosoma, è stato proposto come "orologio" della senescenza cellulare (Harley, 1991). I telomeri hanno la funzione di evitare la degradazione del cromosoma e la sua fusione con altri cromosomi, ne garantiscono quindi la stabilità. Sembra che sia l'invecchiamento in vitro che quello in vivo produca un accorciamento telomerico, sia nei fibroblasti che nei linfociti (Greider, 1990). Al contrario l'allungamento dei telomeri ottenuto con la riattivazione

della telomerasi in cellule umane allunga la loro sopravvivenza. Diversi altri fattori sono coinvolti nei meccanismo di senescenza cellulare, uno di questi p53 *tumor-suppressor gene*, sembra avere particolare rilievo. P53 è espresso agli stessi livelli nelle cellule giovani e in quelle invecchiate in vitro tuttavia sia il binding al DNA che l'attività trascrizionale è aumentata. L'inibizione dell'attività di p53 parzialmente neutralizza alcuni fenomeni di senescenza cellulare. p53 gioca un ruolo importante non solo nella senescenza cellulare ma anche in altri processi come l'apoptosi, il controllo del ciclo cellulare il riparo del DNA e la trascrizione. Due inibitori della ciclasi chinasi, p21 e p16 sono sovraespressi nelle cellule senescenti, la loro soppressione prolunga la vita di alcune cellule. Tuttavia la presenza di p21 e p53 non è indispensabile per lo sviluppo della senescenza cellulare, in alcune cellule infatti la loro soppressione non altera il meccanismo di invecchiamento. Un modello murino con attività p53 aumentata si dimostra più resistente allo sviluppo di tumori ma contemporaneamente ha un'atrofia di alcuni organi, una ridotta dimensione corporea, mostra osteoporosi e una ridotta risposta allo stress (Tyner, 2002). Quindi se da un lato un aumento dell'attività p53 riduce l'incidenza di neoplasie dall'altra aumenta la velocità di invecchiamento. Questi dati sono in sintonia con l'ipotesi che la senescenza evolve con un meccanismo di soppressione tumorale e l'invecchiamento è una manifestazione pleiotropica antagonista dovuta alla pressione evolutiva per prevenire la tumorogenicità. Così sembra che la senescenza sia il prezzo da pagare per evitare il cancro.

Morte cellulare

Come è noto la morte cellulare può avvenire per necrosi o per apoptosi. La necrosi è un evento accidentale, non previsto, che porta alla distruzione della cellula, alla disintegrazione delle membrane e provoca una reazione infiammatoria. All'opposto l'apoptosi è una sorta di suicidio programmato, geneticamente controllato, il meccanismo apoptotico prevede la frammentazione del DNA, la condensazione della cromatina e gli organelli intracellulari rimangono intatti e non induce una classica reazione infiammatoria. L'apoptosi è un meccanismo attraverso cui viene mantenuta l'omeostasi dell'organismo. Diversi geni si sono dimostrati capaci di modulare l'apoptosi (Jacobson, 1997; Hergartner, 1994). L'apoptosi nell'invecchiamento dovrebbe svolgere un ruolo antagonista nel senso che l'eliminazione di una cellula o danneggiata o vecchia che può essere rimpiazzata dal proliferare di un'altra cellula mantiene l'organismo più giovane. In questa maniera si spiega l'effetto pro-apoptico esercitato dalla dieta ipocalorica nei confronti dei linfociti T (Luan, 1995). D'altro canto occorre anche considerare che nei confronti delle cellule nervose il fenomeno apoptotico ha una doppia valenza. L'apoptosi è utile durante lo sviluppo per la selezione del corretto numero di cellule necessarie per la realizzazione del *network* cerebrale, mentre invece diventa

un danno irreparabile associato alle malattie neurodegenerative. Fenomeni apoptotici sono stati descritti in quasi tutte le malattie neurodegenerative a cominciare dall'Alzheimer e dal Parkinson (Forloni, 1996).

Conclusioni

Anche l'apoptosi sembra confermare il concetto di pleitropismo antagonista e cioè lo stesso fenomeno si dimostra deleterio o positivo a secondo del contesto. L'invecchiamento sembra quindi l'inevitabile prezzo da pagare per poter vivere a lungo come saggiamente osservava Esprit Auber. D'altro canto l'ineluttabilità della morte, sottolineato dall'adagio milanese citato all'inizio del capitolo, è dato dal fatto che l'insieme dei fenomeni negativi associati all'invecchiamento mettono comunque a dura prova l'organismo. La loro progressiva espressione diventa ad un certo punto incompatibile con la vita stessa determinando direttamente o indirettamente la morte dell'organismo stesso. Ovviamente la già complessa e articolata situazione biologica si arricchisce nell'uomo di diverse altre componenti, psicologiche e sociali, che definiscono la qualità e la durata dell'invecchiamento. Di questi argomenti e della possibilità di intervento ai vari livelli si parlerà nei capitoli successivi.

Deterioramento cognitivo, demenze degenerative e invecchiamento: aspetti diagnostici

Pietro Tiraboschi

Introduzione

Sebbene l'esordio e il decorso della malattia di Alzheimer (MA) siano difficilmente confondibili, tanto che l'accuratezza della diagnosi utilizzando criteri clinici internazionalmente condivisi (McKhann, 1984) è intorno al 90% (Gearing, 1995; Galasko, 1995), rimangono sul tappeto problemi di non facile soluzione. In primo luogo, la differenziazione della MA da disordini diversi dalla MA, ma con simile fenotipo, può essere molto complessa. In secondo luogo, può essere impossibile distinguere la demenza determinata da MA pura, dalla demenza determinata da MA associata a lesioni concomitanti, come infarti cerebrali (demenza mista) o corpi di Lewy, la cui presenza anche isolatamente è potenzialmente correlabile a deterioramento cognitivo. Infine, è opportuno sottolineare che l'accuratezza della diagnosi clinica di MA sarebbe senz'altro minore del 90% se si considerassero solo pazienti in fasi di MA lieve, allorchè la distinzione dalle fisiologiche modificazioni cognitive dell'invecchiamento "normale" è spesso estremamente sottile.

Non esistono a tutt'oggi markers biologici (tra i quali i più noti sono il frammento peptidico Abeta 42 della proteina amiloide e la proteina tau liquorali) che consentano al clinico di risolvere questi problemi con completa affidabilità. Del resto, dal momento che i suddetti indicatori biologici riflettono la deposizione di placche e tangles, e queste lesioni sono spesso presenti nel cervello di soggetti anziani cognitivamente integri (Price, 1993; Braak, 1991), non è sorprendente un considerevole sovrapposizione dei livelli di Abeta 42 e proteina tau liquorali tra gruppi di soggetti non dementi e gruppi di pazienti affetti da MA lieve.

Distinzione della malattia di Alzheimer precoce dall'invecchiamento "normale"

La necessità di una diagnosi la più tempestiva possibile è essenzialmente motivata dalla possibilità di informare il paziente quando ancora la sua capacità di prendere decisioni è pressochè del tutto integra e dalla disponibilità di farmaci antidemenza, il cui utilizzo, ancorchè di effetto modesto, è specialmente giustificato quando la capacità del paziente di svolgere autonoma-

mente le funzioni di base e la maggior parte delle funzioni strumentali della vita quotidiana è ancora preservata.

Tuttavia, sebbene la perdita di memoria sia l'aspetto cardinale e più precoce della MA, è comune che gli anziani si lamentino spesso di disturbi mnesici pur in assenza di demenza. La stessa definizione di "invecchiamento normale" è problematica, dal momento che la variabilità interindividuale nelle funzioni psicofisiche aumenta con l'età, per effetto di differenze perduranti da decenni nelle abitudini di vita (esercizio fisico, esercizio intellettuale), nell'alimentazione, nell'esposizione a fattori ambientali, nell'attività lavorativa. Stante la molto maggiore ampiezza del range di "normalità" psicofisica e cognitiva nell'anziano che nel giovane, soprattutto nel primo è difficile determinare il confine tra limite inferiore di normalità cognitiva e soglia di deterioramento.

Vi è, d'altra parte, accordo generale sul fatto che alcune funzioni cognitive decadono con l'invecchiamento, mentre altre rimangono intatte. Ad esempio, per quanto riguarda la memoria episodica, è stato riportato un declino con l'invecchiamento per quanto riguarda la capacità sia di registrare sia di rievocare nuove informazioni (Petersen, 1992). Specificamente, la lamentela di non riuscire a tenere a mente simultaneamente diverse informazioni riflette una minore efficacia della "working memory", cioè della capacità di trattenere adeguatamente l'informazione desiderata mentre si svolgono altre attività (Broadbent, 1965). Tutto ciò non esita necessariamente in un peggioramento significativo delle attività della vita quotidiana, nemmeno di quelle più sofisticate e complesse, per l'implementazione di strategie compensatorie quali, ad esempio, l'utilizzo di note scritte. Neuropsicologi della Washington University (St. Louis, Missouri) (Rubin, 1998), studiando annualmente le performance di soggetti anziani normali per quanto riguarda memoria episodica verbale e non verbale, memoria semantica, funzioni visuospaziali ed esecutive, hanno documentato una sostanziale stabilità delle prestazioni cognitive con l'invecchiamento. Più dettagliatamente, ogni singolo soggetto, pur differendo dall'altro per quanto riguardava lo score riportato alla baseline in ognuno dei tests, manteneva sostanzialmente lo stesso punteggio al follow-up annuale fino a 90 anni anche dopo 15-20 anni dalla baseline.

Almeno tre altri studi, uno coevo (Unger, 1999) e due di circa un lustro precedente (Perls, 1993; Howieson, 1993), incentrati su soggetti anche molto anziani (fino a 100 anni), erano pervenuti alle stesse conclusioni, pur riconoscendo che una sostanziale stabilità dei punteggi ai tests neuropsicologici potesse essere la risultante di due forze contrastanti, la prima costituita da un effettivo, lieve declino cognitivo con l'invecchiamento, la seconda costituita dal cosiddetto "learning" o "practice" effect. Se questi risultati riflettano indebitamente un bias di selezione (i soggetti maggiormente disponibili ad

essere testati per lunghi intervalli di tempo sono quelli che invecchiano "con successo", mentre gli altri hanno una maggiore tendenza ad "uscire" dagli studi al follow-up o a non entrarvi fin dall'inizio) e, pertanto, non siano rappresentativi per la popolazione generale rimane un problema aperto. D'altra parte, anche risultati di segno opposto (significativo peggioramento della performance cognitiva con l'invecchiamento) possono essere dovuti ad eterogeneità del campione e riflettere l'inclusione di soggetti lievemente deteriorati, ma non riconosciuti come tali, insieme a soggetti realmente integri cognitivamente. È infine importante sottolineare come l'apparente contraddizione dei risultati di questi studi con quelli di importanti studi trasversali del passato, come ad esempio lo studio di standardizzazione della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1955; Wechsler, 1958), dove si evidenziava una correlazione inversa tra età dei soggetti e punteggio ottenuto, è in gran parte dovuta al fatto che gli studi trasversali sono influenzati dalle differenze di generazione, coorte e anno di nascita e possono riflettere il livello di istruzione e culturale caratteristico della decade di nascita di ciascun gruppo piuttosto che rappresentare il mero effetto dell'invecchiamento.

Nella pratica clinica quotidiana, è molto più comune che i familiari si rivolgano al medico, lamentando un calo di efficienza del proprio congiunto nelle attività più complesse della vita di relazione, piuttosto che lo faccia il paziente stesso, che spesso ne è inconsapevole o, se consapevole, tende a mascherare o negare i propri disturbi. Nonostante i risultati di uno studio recente (Jorm, 2004), è ben noto che il lamentare personalmente un disturbo di memoria correla ben poco con l'effettiva presenza di un deficit mnesico o di altre funzioni cognitive o con l'imminenza di questo, denotando più spesso un tratto di personalità ansioso o la presenza di depressione. È stato anche suggerito come questionari compilati dai familiari o, comunque, da persone vicine al paziente, siano anche più sensibili di sommarie valutazioni neuropsicologiche nel discriminare una demenza incipiente (Jorm, 1997). Dal momento che la performance ai tests cognitivi è influenzata da svariati fattori, tra i quali i principali sono l'età e la scolarità, l'utilizzo di cut-off a scopo diagnostico dovrebbe essere evitato. Ancora, benchè si siano fatti notevoli sforzi nella standardizzazione dei tests, anche nella popolazione italiana, attraverso la definizione di valori normativi che tengano conto dell'influenza delle suddette variabili demografiche e socioculturali (Spinnler, 1987), ciò non è risultato particolarmente efficace per le classi di età più avanzate, per la limitata disponibilità di dati su soggetti grandi anziani cognitivamente integri. È specialmente in questa fascia di età (> 80 anni) che, in assenza di un'accurata intervista clinica con i familiari del paziente stesso, l'interpretazione dei risultati di un test, se non francamente patologica, rimane problematica.

D'altra parte, i tests neuropsicologici sono importantissimi nel paziente

singolo per la quantificazione del deficit cognitivo, per la sua analisi qualitativa e per la monitorizzazione della progressione della demenza ad eventuali visite successive. Un mancato peggioramento in un arco di tempo superiore ai dodici mesi dovrebbe sempre indurre il clinico a riconsiderare la giustezza della diagnosi di demenza. Una notevole fluttuazione, in assenza di peggioramento a dodici mesi, dovrebbe suggerire una pseudodemenza depressiva piuttosto che la MA. Ancora, a meno di episodi confusionali acuti da eventi tossico-infettivi sovraimposti o da sedazione farmacologica, una fluttuazione nelle prestazioni, in presenza di peggioramento a sei - dodici mesi, dovrebbe suggerire una demenza da MA associata a corpi di Lewy (condizione che ha ricevuto nel tempo le più svariate designazioni) (Dickson, 1987; Hansen, 1990; Ditter, 1987) piuttosto che una MA pura.

Se si riconosce che placche e tangles sono presenti anche nel cervello di soggetti anziani normali, così come lo è un certo grado di perdita sinaptica e neuronale (Hansen, 1988; Mountjoy, 1983), si può ammettere che le suddette alterazioni debbano raggiungere un livello soglia prima che la demenza da MA divenga clinicamente evidente. Coerentemente a questo modello, è stato documentata la presenza di sottili deficit di memoria e di apprendimento in soggetti che formalmente non ottemperavano ancora ai criteri per la diagnosi clinica di MA per un lungo periodo (anni) precedente ad una chiara evidenza di demenza. Per esempio, una performance non brillante, ancorchè ancora non francamente patologica, a test di memoria episodica verbale (Fuld Object Memory Test, Selective Reminding Test, Logical Memory Subtest della Wechsler Memory Scale) poteva predire il successivo determinarsi di demenza in soggetti anziani "normali" seguiti dai cinque ai tredici anni (Fuld, 1990; Masur, 1990; Linn, 1995). Tuttavia, molto più della predizione positiva di conversione a demenza nei "poor performers", il dato più significativo di alcuni di questi studi fu la predizione negativa di conversione a demenza nei "good performers" (Masur, 1990).

Mild cognitive impairment e malattia di Alzheimer

La presenza di disturbi soggettivi e isolati di memoria in assenza di disturbi funzionali nelle usuali attività strumentali quotidiane è più predittiva di normalità che di incipiente deterioramento cognitivo. Diverso è il caso di soggetti che lamentino disturbi di memoria che interferiscano anche solo lievemente con le usuali attività e/o che siano documentabili come alterazioni modeste della performance di memoria in tests neuropsicologici ad hoc. Per queste condizioni, si sono utilizzati nel tempo svariati termini [come, ad esempio, smemoratezza senile benigna (Kral, 1962), disturbo di memoria associato all'età (Crook, 1986) e deterioramento cognitivo lieve o

mild cognitive impairment (MCI)] (Petersen, 1995), per la verità non esattamente sovrapponibili. Solo in quest'ultima condizione si è documentata la presenza di alterazioni strutturali cerebrali in quantità già sufficiente da soddisfare i criteri neuropatologici di MA (Morris, 1991). Inoltre, solo quest'ultima condizione rappresenterebbe una situazione a rischio di futuro indementimento, con una probabilità di conversione a demenza del 25% a due anni (Tierney, 1996) e del 40% a tre anni (Grundman, 1996). È possibile che tali stime, provenendo da centri specialistici per i disturbi di memoria, riflettano un bias di selezione. Infatti, risultati completamente diversi [con un tasso annuale di conversione a demenza molto meno rilevante (8.3%) e con elevata percentuale di soggetti (> 40%) che addirittura ritornavano alla norma entro tre anni)] sono provenuti da un recente studio epidemiologico condotto nella popolazione generale (Larrieu, 2002). Va infine sottolineato che i criteri più noti di MCI non ammettono come necessario un declino, anche minimo, dal precedente livello funzionale, ma stabiliscono come sufficiente la presenza di disturbi soggettivi e isolati di memoria, purchè siano comprovabili utilizzando tests specifici (essenzialmente, con performance deficitaria in test di apprendimento e di memoria differita corretti per età e scolarità) (Petersen, 1995).

Quando il deficit diviene stabile e più grave, così da riguardare almeno un'altro "dominio" cognitivo oltre quello mnesico, e sia di entità tale da interferire ormai chiaramente con le attività strumentali quotidiane, la diagnosi è di probabile MA (Tabella 4) (McKhann, 1984).

Demenze degenerative diverse dalla malattia di Alzheimer

La MA è ritenuta essere la forma più frequente di demenza. Tra le altre demenze degenerative, la demenza con corpi di Lewy e la demenza frontotemporale sono le più comuni, rappresentando rispettivamente circa il 15% e il 5% dei casi. Meno frequenti sono la paralisi sopranucleare progressiva (< 1%), la degenerazione cortico-basale (< 1%), la demenza di Jacob-Creutzfeldt (<< 1 %). Una quota minoritaria è anche rappresentata dalla demenza vascolare, che è tuttavia rara in forma pura (< 5%) e non è da annoverare tra le demenze degenerative. Suggestiva per demenza vascolare è la presenza di alterazioni neurologiche (segni / sintomi focali o di lato, disturbi precoci della marcia, incontinenza sfinterica) precocemente nella storia clinica e / o precedenti il deterioramento cognitivo, che ha un pattern neuropsicologico diverso da quello alzheimeriano.

Suggestive per forme degenerative di demenza diverse da quella alzheimeriana sono esordio presenile (peraltro, ancora compatibile con MA, ma che la rende alquanto meno probabile), comparsa precoce di alterazioni com-

- Presenza di demenza sulla base di intervista clinica e documentata da test neuropsicologici

- Deficit di due o più funzioni cognitive
- Deficit progressivo di memoria e di altre funzioni cognitive
- Assenza di un disturbo di coscienza (come, stato confusionale acuto)
- Esordio tra i 40 e i 90 anni
- Assenza di disturbi sistemici o di altre malattie del sistema nervoso centrale che potrebbero essere di per sé responsabili del deterioramento cognitivo

La diagnosi è avvalorata da:
- Deficit progressivi di linguaggio (afasia), abilità motorie (aprassia), e percezione (agnosia)
- Deficit nella funzioni della vita quotidiana e anomalie comportamentali
- Storia familiare di disturbi simili
- Risultati congrui di esami strumentali (e.g., atrofia cerebrale alla TAC encefalo)

Tabella 4. Criteri per la diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile a cure del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) .

portamentali o della personalità [per es., disinibizione e/o apatia suggeriscono la demenza fronto-temporale variante frontale; allucinazioni visive e fluttuazioni dello stato di coscienza simili a quelle dello stato confusionale acuto (in assenza, tuttavia, di disturbi tossi-infettivi o metabolici) suggeriscono la demenza con corpi di Lewy], relativa preservazione delle facoltà mnesiche o una loro compromissione tardiva, precoce compromissione del linguaggio (per es., sia afasia sia fluente sia non fluente suggeriscono varianti temporali della demenza fronto-temporale), predominanza di aprassia e di segni extrapiramidali monolaterali (che suggeriscono la diagnosi di degenerazione cortico-basale).

Demenza fronto-temporale

Si tratta di uno spettro di diverse condizioni cliniche con sintomi sovrapponibili. Le lesioni neuropatologiche interessano in modo relativamente selettivo la corteccia frontale e temporale. Un atrofia selettiva di lobi frontali è spesso visibile alla Risonanza Magnetica Nucleare, così come una dimi-

nuzione del metabolismo frontale alla tomografia ad emissione di positroni (PET) o alla tomografia computerizzata ad emissione di fotoni singoli (SPECT).

A) Malattia di Pick: di solito sporadica. Si presenta come una sindrome frontale con o senza afasia. Corpi di Pick sono visibili nei neuroni cerebrali dei soggetti affetti all'autopsia. Contrariamente a quanto si crede comunemente, i corpi di Pick si trovano in una minoranza di pazienti con demenza fronto-temporale.

B) Demenza con disfasia e disinibizione e variabile parkinsonismo e amiotrofia: vi può essere familiarità. I sintomi iniziali sono variabili, ma possono includere una syndrome frontale. La maggior parte dei pazienti sviluppano successivamente afasia, parkinsonismo, amiotrofia. Possono essere associate ad alterazioni a carico del cromosoma 17 (Wilhelmsen, 1994).

Gli aspetti cardinali delle demenze frontali secondo i criteri Lund-Manchester (1994) sono apatia e perdita di interessi, comportamento disinibito, declino o noncuranza nei confronti dell'igiene personale, perdita di empatia, iperfagia, ipersessuualità, compromissione della capacità di prendere decisioni, inerzia verbale o afasia. A fronte delle suddette compromissioni, memoria e funzioni visuospaziali sono conservate fino a gradi relativamente avanzati di malattia. Inoltre, le forme associate al cromosoma 17 mostrano anche parkinsonismo simmetrico, di solito non responsivo alla l-dopa, amiotrofia con debolezza e fascicolazioni interessanti soprattutto gli arti, disfasia progressiva. Gli aspetti neuropatologici possono variare dalla presenza di grovigli neurofibrillari tipo Alzheimer (taupatia) alla assenza di ogni alterazione distintiva (dementia lacking distinctive neuropathology) (Knopman, 1990).

Demenza con corpi di Lewy

Oltre al deterioramento cognitivo (piuttosto simile a quello della MA), gli aspetti clinici cardinali di questa malattia secondo i criteri più noti (McKeith, 1996) sarebbero le fluttuazioni cognitive, la presenza di segni extrapiramidali spontanei (non indotti dai neurolettici), la presenza di allucinazioni visive. Sintomi a supporto della diagnosi sarebbero episodi di perdita di coscienza, deliri, depressione, disturbi del sonno REM, ipersensibilità agli effetti indesiderati dei neurolettici. La presenza di almeno due dei tre aspetti clinici "cardinali" renderebbe la diagnosi di demenza con corpi di Lewy probabile. Tuttavia, applicando tali criteri, l'accuratezza della diagnosi clinica di demenza con corpi di Lewy si è rivelata insoddisfacente, essenzialmente per il fatto che le fluttuazioni sono di difficile identificazione e mal descritte (basso accordo tra osservatori diversi) e i segni extrapiramidali e le allucinazioni visive possono non comparire in quasi il 50% dei soggetti affetti durante tutto il decorso della malattia (Merdes, 2003). La quasi totalità degli studi

clinici (retrospettivi e prospettici) concordano sul fatto che l'accuratezza diagnostica è bassa perchè i criteri correnti, pur molto specifici, sono poco sensibili (Verghese, 1999; Lopez, 1999; Luis, 1999; McKeith, 2000). In altre parole, la demenza con corpi di Lewy è sottostimata piuttosto che sovrastimata. Vi è pure eterogeneità neuropatologica. Solo pochi casi, infatti (< 20%), presentano corpi di Lewy senza lesioni alzheimeriane.

Paralisi sopranucleare progressiva

L'esordio è di solito tra i 50 e i 70 anni. Le alterazioni neuropatologiche caratteristiche sono caratterizzate da grovigli neurofibrillari (tangles) e/o corpi di Lewy distribuiti essenzialmente nel tronco encefalico e nei gangli della base. Vi è precoce parkinsonismo, di solito non responsivo alla l-dopa, e compromissione dei movimenti oculari (dapprima, i movimenti sul piano verticale). Benché quest'ultimo sia considerato il segno caratteristico della malattia (il termine paralisi sopranucleare si riferisce proprio al deficit dei movimenti coniugati oculari sul piano verticale), può mancare nella metà dei pazienti al momento della diagnosi. Questa si deve sospettare comunque in presenza di tipiche alterazioni motorie quali instabilità posturale (che spiega la frequente storia di cadute), rallentamento dei movimenti, disartria e disfagia. In più, può comparire un particolare atteggiamento distonico del collo in flessione. La demenza segue i sintomi motori. Pur incostante, è stata riportata nella metà dei casi entro quattro anni dalla diagnosi (Santacruz, 1998). Il pattern di deficit neuropsicologico, molto diverso da quello alzheimeriano, è di tipo subcorticale (Albert, 1974), caratterizzato da alterazioni funzionali dei circuiti subcortico-frontali. Predomina, quindi, un quadro caratterizzato da apatia, disinibizione e difficoltà di concentrazione.

Degenerazione cortico-basale

L'esordio è di solito tra i 50 e i 70 anni. Inizialmente, prevale anche per mesi una storia di aprassia degli arti, che può anche esitare in una perdita della capacità di camminare. Quindi compaiono segni piramidali (ad es., iperreflessia), parkinsonismo unilaterale (rigidità e acinesia) e, caratteristicamente, perdita delle sensibilità complesse (ad es., astereoagnosia). Sia l'aprassia che la perdita delle sensibilità complesse possono riflettere una severa atrofia unilaterale del lobo parietale. Come molti casi di demenza frontotemporale, anche questa forma è spesso una taupatia (le cellule gliali si colorano in modo abnorme con anticorpi contro la proteina tau). Peraltro, una vera e propria demenza piuttosto che il permanere di un deficit isolato di tipo aprassico riguarda solo un terzo dei pazienti (Kompoliti, 1998).

Conclusioni

Mentre la diagnosi di sindrome demenziale richiede per lo più un accurata storia clinica corroborata dall'utilizzo di test neuropsicologici, la diagnosi della malattia che ha determinato o sta determinando il deterioramento cognitivo del paziente richiede anche l'impiego di esami strumentali, essenzialmente neuroradiologici, e di esami di laboratorio, per escludere cause potenzialmente reversibili di demenza. Peraltro, la frequenza relativa di queste forme di demenza è diminuita significativamente nelle ultime decadi (Clarfield, 2003).

Sebbene sia stato dibattuto in passato se un paziente di età superiore ai 65 anni con un quadro di presentazione fortemente suggestivo di MA, cioé tipicamente caratterizzato da disturbi di memoria ingravescenti seguito poi da disturbi a carico di altre funzioni cognitive, e in assenza di sintomi/segni focali, debba essere necessariamente sottoposto ad una TAC encefalo, noi pensiamo che questa procedura sia raccomandabile almeno una volta nel corso della malattia o nel sospetto di questa. Egualmente necessario è uno screening ematochimico che comprenda un esame emocromocitometrico, un dosaggio degli elettroliti plasmatici, glucosio, urea, creatinina, indici di funzionalità epatica, vitamina B12 e folati, ormoni tiroidei. In casi particolari (età giovanile e/o esordio atipico), altri esami si devono considerare (quali prelievo liquorale, risonanza magnetica nucleare, test di screening per il virus HIV). L'EEG può essere utile solo nel sospetto di demenza di Creutzfeldt-Jacob, di stato di male parziale complesso, di encefalopatie dismetaboliche.

Come accennato nell'introduzione, molti sforzi sono dedicati all'identificazione di possibili markers biologici che aumentino sensibilità e specificità della diagnosi di MA in fasi lievi di deterioramento cognitivo. Purtroppo, gli indicatori biologici attualmente più utilizzati (Abeta 42 e proteina tau liquorali), pur migliorando lievemente l'accuratezza diagnostica specie se combinati, hanno l'inconveniente di richiedere una pratica invasiva come la puntura lombare. Pertanto, il loro utilizzo non è attualmente estendibile dagli ambiti di ricerca a quelli della pratica clinica quotidiana se non in casi isolati.

Trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer

Pierluigi. Quadri, Mauro Tettamanti

La malattia di Alzheimer (MA) è, almeno nei paesi occidentali, la forma più frequente di demenza.

La terapia farmacologia sintomatica di questa affezione, caratterizzata sul piano clinico da una compromissione acquisita, progressiva e irreversibile della memoria e di altre funzioni cognitive che si accompagna di un declino funzionale e di disturbi psicocomportamentali, ha conosciuto negli ultimi anni importanti novità la cui portata resta tuttavia ancora in gran parte controversa.

Ci si propone qui di mettere a disposizione del medico non specialista una lettura complessiva e critica dei dati oggi disponibili in questo ambito, fornendo indicazioni utili nella pratica clinica quotidiana. L'attenzione principale sarà posta sulla seconda generazione di inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina), che trovano la loro indicazione nella MA di grado da lieve a moderato e sull'utilizzo delle molecole per la terapia dei disturbi neuropsichiatrici. Verranno in breve presentate anche informazioni sulla memantina, un modulatore dell'attività del glutammato, recentemente approvato in Europa per le forme da moderate a gravi e su alcuni approcci terapeutici che hanno come obiettivo quello di aggredire alcuni meccanismi patofisiologici alla base della malattia, modificandone l'evoluzione.

L'"ipotesi colinergica"

I processi patologici che caratterizzano la malattia di Alzheimer sono all'origine di una perdita sinaptica e neuronale che ha come conseguenza la riduzione dei neurotrasmettitori dei sistemi neurologici compromessi. Un deficit neurotrasmettitoriale consistente, causato dai processi degenerativi dei nuclei basali dell'encefalo anteriore (telencefalo), riguarda l'acetilcolina. In effetti, la diminuzione di markers colinergici, quale per esempio la colina acetiltransferasi, rilevata post-mortem in pazienti con MA, si associa con un peggioramento ai test cognitivi e con la gravità della malattia negli stadi avanzati della demenza (Perry, 1978; Bartus, 1982). Esiste inoltre una correlazione fra le aree cerebrali con deficit colinergico e quelle, come le regioni frontali e temporali, rilevanti per i comportamenti osservati nella MA (Cummings, 1998). Una perdita dell'attività della colina acetiltransferasi è

stata pure messa in relazione con l'iperattività motoria frequentemente osservata nelle persone affette da MA (Minger, 2000). E' tuttavia importante rilevare che esistono alcuni grossi limiti dell'"ipotesi colinergica": in particolare la presenza di placche neuritiche di β-amiloide non è sempre collegata con quella dei grovigli neurofibrillari di proteina tau, che sono invece stati associati alla gravità della malattia.

Da almeno due decenni l'ipotesi colinergica comunque rappresenta il supporto teorico per lo sviluppo di farmaci anti-Alzheimer e le recenti indicazioni pratiche sulla gestione della demenza, messe a punto dall'Accademia Americana di Neurologia (AAN), riconfermano i farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) oggi disponibili, donepezil, rivastigmina e galantamina, come farmaci di prima scelta nella terapia della MA lieve-moderata, in ragione della loro superiorità sui piani cognitivo, comportamentale e funzionale nei confronti del placebo (tabella 5) (Doody, 2001), e malgrado il loro impatto assai modesto e l'incapacità di arrestare la progressione della malattia. Un quarto farmaco anticolinesterasico, la tacrina, che è stato il primo ad entrare in commercio negli Stati Uniti, non verrà qui considerato a causa dei problemi legati alla sua epatotossicità, che lo hanno praticamente posto fuori mercato.

Tutti gli AChEI hanno come effetto principale l'inibizione dell'acetilcolinesterasi, pur con caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche differenti. La rivastigmina inibisce anche la butirrilcolinesterasi (una colinesterasi presente in misura minore nel cervello), mentre la galantamina esercita anche un'azione modulatrice sui recettori nicotinici dei neuroni piramidali (la cui

Raccomandazioni dell'Associazione Americana dei Neurologi - 2001
MA lieve-moderata
La possibilità di un trattamento farmacologico deve essere considerata in ogni paziente
Trattamento dei sintomi cognitivi
AChEI
Vitamina E (1000 UI bid)
Trattamento dei sintomi non cognitivi
Antipsicotici nell'agitazione e psicosi
Inibitori del reuptake della serotonina nella depressione
Trattamenti non farmacologici
Approccio comportamentale e funzionale
Counseling, assistenza/supporto

Altre demenze
Insufficiente evidenza di efficacia

Tabella 5. Trattamento del paziente alzheimeriano.

perdita progressiva accompagna l'evoluzione della malattia e gioca probabilmente un ruolo nel deficit mnesico e cognitivo) (Wilkinson, 2004; Scott, 2000; Perry, 1978).

Gli studi clinici controllati con cui gli AChEI hanno raggiunto l'approvazione da parte degli organi regolatori deputati alla valutazione dei farmaci sono stati svolti in maniera sostanzialmente identica: i soggetti prescelti (soggetti con MA di grado medio-lieve) sono stati randomizzati a ricevere l'AChEI in studio o un composto inerte (placebo), e sono quindi stati seguiti in doppio cieco (né il paziente né il medico né il caregiver sapevano chi stesse assumendo il principio attivo o il placebo) per un periodo di tempo relativamente breve (3-6 mesi), alla fine del quale si è valutata l'efficacia e la tollerabilità dell'AChEI rispetto al placebo. L'efficacia è stata valutata con un test (ADAS-Cog) che misura diversi aspetti cognitivi e con una misura di *performance* globale. Gli AChEI hanno mostrato una migliore, seppur modesta, efficacia ed un profilo di reazioni avverse tendenzialmente non pesante. Presi collettivamente si può affermare che questi farmaci bloccano l'evoluzione per tre-sei mesi; purtroppo i follow-up, effettuati questa volta in aperto (cioè conoscendo il tipo di terapia), mostrano che successivamente la malattia tende a progredire con un andamento comparabile a quello della storia naturale della malattia. Due studi di durata superiore, relativi a sperimentazioni cliniche controllate, con controllo placebo (Winblad, 2001; Mohs, 2001), sostanzialmente confermano che il gruppo trattato con donepezil conserva, anche dopo un anno dall'inizio della sperimentazione, un effetto simile a quello osservato negli studi con durata inferiore.

Recentemente è stato portato a termine uno studio randomizzato in doppio cieco di più lunga durata (AD2000 Collaborative Group, 2004). Questo studio si distingue dai precedenti anche perché è stato finanziato da un organismo pubblico (MRC inglese) ed è stato condotto con criteri di selezione dei pazienti più simili alla pratica clinica quotidiana rispetto agli studi registrativi. I risultati mostrano una risposta migliore a due anni, compatibile con i risultati sul breve periodo, dei pazienti in farmaco rispetto a quelli in placebo, sia al MMSE che nelle attività della vita quotidiana, mentre nessuna significativa differenza viene evidenziata per ciò che concerne i due esiti primari dello studio (istituzionalizzazione e perdita critica di autonomia funzionale), o altri aspetti importanti quali la comparsa di disturbi comportamentali, il carico assistenziale o i costi della malattia.

Oltre al declino cognitivo, i pazienti con MA presentano disturbi comportamentali e una perdita di funzione che ne condizionano pesantemente il carico assistenziale. I sintomi comportamentali sono una delle principali cause di esaurimento psicofisico del caregiver e di istituzionalizzazione del paziente (Yaffe, 2002; Brodaty, 1993) e provocano un diffuso ricorso agli psicofarmaci. Alcuni lavori hanno messo in evidenza una possibile estensione

dell'efficacia degli inibitori della colinesterasi alla disabiltà e ai disturbi comportamentali.

Una recente meta-analisi (Trinh, 2003) su studi in doppio cieco randomizzati con controllo placebo conferma un modesto, positivo impatto di questi farmaci sui sintomi neuropsichiatrici. Questa meta-analisi considera tuttavia lavori svolti con l'obiettivo principale di valutare l'efficacia di AChEI sui sintomi cognitivi di pazienti con MA lieve-moderata, nei quali l'effetto sui problemi comportamentali era un paragone secondario: di conseguenza non tutti i pazienti soffrivano di disturbi del comportamento. Non ci sono attualmente studi di confronto sull'efficacia nei disturbi comportamentali fra AChEI e antipsicotici.

Tre recenti meta-analisi del Cochrane Dementia Group hanno riassunto i risultati in termini di efficacia e sicurezza di donepezil, rivastigmina e galantamina, considerando gli studi randomizzati, in doppio cieco, in pazienti con MA lieve-moderata (Birks, 2002; Birks, 2002; Olin, 2002). I risultati non attribuiscono rilevanza clinica alle diverse proprietà dei tre agenti, fornendo dei dati di efficacia sostanzialmente sovrapponibili. E' importante sottolineare che a tutt'oggi non esistono studi in doppio cieco in cui gli inibitori dell'acetilcolinesterasi siano stati confrontati direttamente, mentre i pochi lavori disponibili, condotti sostanzialmente in aperto, non mettono in evidenza chiare differenze significative sulle misure degli outcomes primari. In attesa dei risultati di studi di confronto sufficientemente solidi da permettere un attendibile confronto in termini di tollerabilità e di efficacia clinica, i criteri di scelta sono costituiti dalla comparsa di eventi avversi e dalla facilità di somministrazione.

In genere gli inibitori della colinesterasi hanno avuto negli studi clinici controllati un numero di eventi avversi e pazienti persi significativamente superiore a quello dei soggetti in placebo (Lanctôt, 2003), anche se gli eventi avversi più frequenti correlati all'uso degli AChEI si limitano a sintomi colinergici gastrointestinali quali la nausea (21-47% AChEI vs. 6-12 % placebo) e la diarrea (9-19% AChEI vs. 4-11 % placebo) (Wilkinson, 2004). I trials pre-clinici e clinici lasciano supporre che gli inibitori della colinesterasi che, come la rivastigmina, agiscono sia sull'acetilcolinesterasi che sulla butirrilcolinesterasi si associano ad una più alta incidenza di effetti secondari periferici, in particolare gastrointestinali (Wilkinson, 2002). Altri tipi di eventi avversi, teoricamente possibili, ma non emersi in maniera chiara (Jackson, 2004), riguardano il sistema cardiovascolare (bradicardia e, raramente, blocco atrioventricolare di primo grado) e il sistema nervoso (insonnia). In più casi si è notato che un aumento graduale e lento del dosaggio portava ad netta riduzione della presentazione della sintomatologia collaterale (McRae, 1999; Shua-Haim, 2001; Tariot, 2000) pertanto è consigliabile aspettare almeno un mese di tempo prima di passare dalle dosi più basse a quelle più elevate. La poso-

logia prevede per il donepezil una somministrazione giornaliera di 5 mg, da aumentare successivamente a 10 mg, per la rivastigmina una somministrazione iniziale di 1,5 mg due volte al dì, aumentabile fino ad un massimo di 6 mg due volte al dì, mentre per la galantamina una dose di 4 mg due volte al dì, da aumentare fino a 12 mg due volte al dì. Le dosi efficaci sono di 5 o 10 mg / die per il donepezil, da 6 a 12 mg / die per la rivastigmina e da 16 a 24 mg / die per la galantamina.

Le differenze farmacologiche che caratterizzano i diversi inibitori della colinesterasi pongono il problema di eventuali strategie di sostituzione del principio attivo in casi di intolleranza a uno di questi farmaci, di mancato raggiungimento della dose terapeutica o di mancata risposta dopo 6 mesi di trattamento (situazione quest'ultima che interessa un terzo dei pazienti trattati). Al momento non esistono studi decisivi al riguardo, e, pur essendo disponibile qualche limitata evidenza (Auriacombe 2002), non è chiaro quanto possano beneficiarne i pazienti.

Attualmente gli AChEI sono stati approvati per l'uso nella fase lieve-moderata della MA, mentre l'efficacia di questi farmaci nella fase avanzata della MA (MMSE < 10) è ancora da dimostrare in maniera convincente. Diversi studi controllati sono attualmente in corso su questo argomento.

Gli AChEI non hanno finora dato prova di efficacia nello stadio pre-clinico della MA, detto mild cognitive impairment (MCI). Numerosi studi sono tuttora in corso, nell'ipotesi che un intervento terapeutico nelle fasi precoci della malattia possa ritardare o prevenire la progressione verso una demenza dichiarata. Occorre tuttavia rilevare che recenti evidenze in lavori post-mortem suggeriscono come il deficit colinergico compaia solo tardivamente nel corso del decadimento demenziale (Davis, 2000; Tiraboschi, 2000). Inoltre, malgrado l'aumentato rischio di progressione verso una franca demenza che caratterizza questo gruppo di pazienti, un'alta percentuale di loro resta stabile nel tempo (Ganguli, 2004).

Per contro alcuni studi clinici controllati sembrano confermare i risultati ottenuti con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi anche nel trattamento di malattie dementigene diverse dalla MA, come la demenza vascolare, la demenza a corpi di Lewy e la demenza associata alla malattia di Parkinson idiopatica (Erkinjuntti, 2002; McKeith, 2000). A questo proposito rimane da definire quanto l'effetto sia dovuto a errori diagnostici di questi quadri, spesso fra di loro sovrapponibili, o all'alta frequenza con cui una MA istopatologica si associa a queste malattie.

Per concludere, l'opzione di una terapia con un AChEI può essere oggi considerata in tutti i pazienti affetti da MA lieve-moderata, anche se l'efficacia clinica a lungo termine resta ancora dubbia in mancanza di sufficiente evidenza, soprattutto a seguito del modesto effetto medio mostrato sul breve periodo (forse indicativo di sottopopolazioni che rispondono in maniera dif-

ferenziata). Ulteriori studi sono inoltre indispensabili per rispondere alle domande che sorgono in corso di terapia: quali criteri utilizzare per valutare l'efficacia del trattamento, quali le basi razionali per passare ad un altro inibitore della colinesterasi, quando sospendere ogni terapia farmacologica?

Gli antiossidanti

L'efficacia di due farmaci con proprietà antiossidante, l'alfa-tocoferolo (vitamina E; 1000 IU 2x / die) e la selegilina (5 mg 2x / die), è stata messa alla prova in pazienti alzheimeriani di gravità moderata in uno studio clinico controllato con controllo placebo della durata di due anni (Sano 1997) rispetto al raggiungimento di uno di diversi outcome negativi: morte, istituzionalizzazione, grado grave di dipendenza funzionale o demenza grave. L'analisi ha mostrato l'effetto statisticamente positivo di entrambi i trattamenti attivi presi separatamente (estrinsecantesi in un ritardo nel raggiungimento degli esiti negativi di circa 7 mesi), mentre la loro combinazione non risulta migliore dei singoli trattamenti. In considerazione di questi risultati e dei potenziali eventi avversi correlati alla selegilina, nelle sue indicazioni pratiche l'AAN consiglia l'utilizzo della sola vitamina E (tabella 5).

I benefici degli estratti di *Ginkgo biloba* sulla dimensione cognitiva, sostenuti da numerosi studi sperimentali, non sono stati confermati in maniera chiara negli studi clinici, dove i risultati sono stati positivi solo in alcuni casi (Le Bars, 1997; Van Dongen, 2000; Solomon, 2000).

Memantina: un antagonista parziale dei recettori NMDA

Il glutammato è un neurotrasmettitore eccitatorio del SNC, il cui aumento extracellulare causa però anche un'eccessiva attivazione di un sottotipo di recettori, con conseguente accumulo intracellulare di Ca^{2+}. Questo accumulo è all'origine di una cascata di eventi risultante nella morte neuronale. La memantina, un agente antiglutaminergico, è stato approvato dall'agenzia regolatoria sui farmaci della Comunità Europea (EMEA) nel 2002 per la MA di grado da moderato a grave, a seguito delle evidenze riportate da studi clinici controllati condotti contro placebo su una durata di tre o sei mesi (Winblad, 1999; Reisberg, 2003). I risultati hanno evidenziato una differenza a favore del farmaco in una misura delle attività della vita quotidiana (solo marginalmente significativa in un caso) e in una misura di cambiamento di *performance* a livello globale. Dal punto di vista delle reazioni avverse non sono state evidenziate differenze con il placebo. Inoltre è stato registrato un maggior numero di abbandoni dello studio tra i soggetti in terapia con il pla-

cebo, rispetto a quelli trattati con memantina. Risultati simili ha mostrato uno studio clinico controllato in associazione con donepezil (Tariot, 2004).

Terapie preventive

Molti sforzi si stanno attualmente concentrando sulla ricerca di molecole in grado di impedire o ritardare l'avvento della malattia. Questi studi hanno, di necessità, delle differenze di impostazione notevoli rispetto agli studi clinici controllati miranti ad alterare la progressione della malattia. Infatti, data l'incidenza della MA, questi studi devono essere effettuati in popolazioni molto ampie, con notevoli problemi logistici, e i soggetti reclutati devono essere trattati per un periodo di tempo relativamente lungo, richiedendo quindi l'utilizzo di farmaci praticamente privi di effetti collaterali, in quanto questi non verrebbero considerati tollerabili da soggetti solo a rischio ma non ancora malati. Questi sforzi possono essere (in parte) facilitati nel caso in cui sia fattibile l'individuazione di un congruo numero di soggetti, come gli MCI, a rischio nel breve periodo.

Spesso lo spunto per l'avvio di uno studio su un possibile agente terapeutico preventivo si origina da osservazioni epidemiologiche Attualmente sono in corso studi di prevenzione con farmaci antiinfiammatori, ipocolesterolemizzanti, *Gingko biloba*, mentre l'ipotesi riguardante un possibile effetto degli estrogeni ha subito una seria battuta d'arresto con la pubblicazione dei risultati di uno studio in cui il gruppo di donne trattato con una terapia sostitutiva ormonale ha registrato come "effetto collaterale" un aumento dell'incidenza della demenza (Shumaker, 2003).

Un discorso a sé meritano gli sforzi messi in atto per la costruzione di un vaccino contro la MA. Partendo dall'assunto che la β-amiloide sia la causa (o una delle cause) della degenerazione legata alla MA, è stato sviluppato un vaccino anti β-amiloide, che avrebbe dovuto risolvere il problema alla radice. In effetti questo vaccino si è dimostrato efficace nei modelli di topi transgenici (Schenk, 1999), ma il primo studio clinico controllato su soggetti umani (già dementi) è stato interrotto a causa dello sviluppo di meningoencefalite nel 6% dei soggetti (Orgogozo, 2003). Sebbene questa linea di ricerca sia stata bloccata, l'ipotesi di una vaccinazione (attiva o passiva) resta comunque una via molto attraente da percorrere, anche, in prospettiva, come prevenzione.

Il trattamento farmacologico dei disturbi del comportamento del paziente affetto da demenza

Nella presa in carico del paziente affetto da MA, o più in generale da demenza, il controllo dei disturbi psichiatrici e del comportamento riveste un

ruolo centrale. I disturbi neuropsichiatrici si presentano almeno una volta nel corso della malattia nel 90% dei pazienti (Tariot 1995; Mega 1996) e rappresentano una delle cause principali del "peso" assistenziale per il caregiver e di conseguente istituzionalizzazione (Yaffe, 2002; Brodaty, 1993). Tali manifestazioni includono disturbi affettivi (depressione, ansietà, euforia), modificazioni della personalità e anomalie del comportamento (agitazione, apatia, irritabilità, disinibizione), allucinazioni, ideazioni deliranti e disturbi del comportamento alimentare. Il loro riconoscimento, spesso difficile nel paziente con deficit cognitivo, deve essere perseguito sistematicamente: il ricorso ad apposite scale ne facilita l'identificazione e il monitoraggio, essenziali ai fini della valutazione di ogni intervento terapeutico sul paziente affetto da demenza.

Malgrado i risultati e le conclusioni di questi studi risultino in parte contrastanti e la loro qualità sul piano metodologico sia spesso discutibile, la depressione resta la sindrome più studiata (Lyketsos, 2002), in parte anche per ragioni storiche, legate per lo più alle difficoltà di diagnosi differenziale fra la demenza in fase di esordio e le manifestazioni di abbassamento/alterazione del tono dell'umore. La presenza di demenza e di depressione non sono peraltro reciprocamente esclusive, e sintomi depressivi sono rilevabili nel 40-50% dei pazienti affetti da demenza (Burns, 1997). Un trattamento antidepressivo è giustificato non solo in ragione della sofferenza del paziente, ma anche del recupero di una migliore autonomia funzionale osservato alla risoluzione dei sintomi depressivi (Fitz, 1994). I medicinali di scelta restano gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o farmaci analoghi, che non mostrano rilevanti effetti anticolinergici.

Anche nel trattamento dei disturbi psicotici occorre evitare il ricorso a farmaci con marcato effetto anticolinergico. L'aloperidolo per via orale, sottocutanea o intramuscolare resta, anche secondo le indicazioni dell'American Psychiatric Association, il farmaco di prima scelta in caso di uno scompenso acuto delirante, allucinatorio o di un grave stato di agitazione (American Psychiatric Association, 1999). Nelle situazioni ad andamento subacuto o cronico, negli ultimi anni, si è assistito ad un progressivo abbandono dei meno costosi neurolettici tipici (fenotiazine e butirroferoni) a favore degli antipsicotici atipici (risperidone, quetiaprina, olanzapina) in ragione di una loro supposta migliore tollerabilità, in particolare relativamente agli effetti extrapiramidali. Tuttavia gli studi che valutano l'impatto di questi nuovi farmaci nei disturbi psicocomportamentali (e negli eventi avversi) del paziente con demenza restano ancora pochi, con un basso numero di pazienti coinvolti. Una recente review, in cui venivano valutati l'efficacia e il profilo di sicurezza degli antipsicotici atipici, ha selezionato cinque studi clinici randomizzati, che si riferiscono a risperidone e olanzapina. Due trials di confronto fra aloperidolo e risperidone non mettono in evidenza differenze significati-

ve sugli esiti primari. Gli eventi avversi più frequenti correlati ad entrambi i farmaci, sono rappresentati da sintomi extrapiramidali, sonnolenza e disturbi del cammino (Lee, 2004).

Recentemente l'EMEA ha segnalato un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari in soggetti sotto alcuni neurolettici atipici. Non si tratta probabilmente di un effetto farmacospecifico, bensì concernente tutta la categoria dei neurolettici, rilevato anche in soggetti sotto esposizione cronica di benzodiazepine (Kozma, 2004).

In attesa di maggiori evidenze, come quelle ricavabili da un recente studio canadese pubblicato sul BMJ (Gill, 2005) e delle decisioni delle autorità regolatorie internazionali, il Ministero della Salute ha riportato una nota di comportamento per i medici, consultabile al seguente indirizzo web:

http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp?id=1

Da nostre stime, circa il 7% dei soggetti con MA di grado lieve-moderato, il 15-20% dei dementi nella popolazione generale e il 58% dei dementi istituzionalizzati vengono trattati con almeno un neurolettico. L'efficacia di questi farmaci nei disturbi neuropsichiatrici del soggetto affetto da demenza è assai limitata e solo 18 pazienti su 100 beneficiano di tali farmaci. Inoltre la storia naturale di questi disturbi è caratterizzata, nel 40% dei casi, da una decorso spontaneamente favorevole (Schneider, 1990). Gli sforzi devono quindi tendere a minimizzare l'esposizione ai neurolettici con l'obiettivo di avere un basso numero di reazioni avverse. Le premesse indispensabili restano l'identificazione del sintomo su cui intervenire (negli affetti da demenza non tutti i disturbi del comportamento rispondono ai neurolettici), la rimozione di cause fisiche, ambientali e di comportamento scatenanti o aggravanti e l'attivazione di adeguate misure non-farmacologiche, attraverso l'educazione del caregiver e della famiglia e opportuni interventi di adattamento dell'ambiente in cui vive abitualmente il malato. La tabella 6 propone il documento elaborato da un gruppo di esperti di diverse discipline (neurologi, geriatri, psichiatri, epidemiologi) sotto l'egida dell'Istituto Superiore di Sanità che

Raccomandazioni delle Società AINE, AIPG, SIF, SIGO, SING, SIN, SINP, STNPF, SINO, SIP – Aprile 2004

Iniziare la terapia con un dosaggio basso
Sospendere il trattamento, se inefficace, dopo 1-3 mesi
Evitare la somministrazione contemporanea di due o più antipsicotici
Evitare l'uso concorrente di antipsicotici e benzodiazepine
Monitorare sicurezza ed efficacia degli antipsicotici
Fare attenzione ai fattori di rischio cardiovascolari

Tabella 6. Uso degli antipsicotici nei disturbi psicocomportamentali del demente.

ribadisce alcune raccomandazioni che dovrebbero guidare l'utilizzo degli antipsicotici nell'anziano fragile.

Conclusioni

Anche se è difficile pensare che a breve si possa assistere all'avvento sul mercato (o nelle sperimentazioni) di farmaci in grado di prevenire l'avvento della MA, di fermarne il declino o almeno di modificarne sostanzialmente il decorso, le strade attualmente battute alla ricerca di un rimedio così importante sono molte, ed i risultati, anche alla luce delle nuove conoscenze sulla natura della malattia che verranno man mano acquisite, finiranno con l'emergere.

Terapie anti-invecchiamento ed evidenze scientifiche

Luca Pasina, Alessandro Nobili

L'uomo è da sempre alla ricerca di cure e rimedi che contrastino l'inesorabile decadimento della sua efficienza fisica e psichica, che gli permettano di vivere più a lungo e soprattutto che lo proteggano da una vecchiaia, in cui le malattie della mente e del corpo lo conducono ad una vita meno indipendente ed appagante. E' per queste ragioni che nel corso dei secoli si è dedicato alla ricerca di sostanze, comportamenti e ricette di lunga vita, che possano soddisfare questa sua esigenza, spaziando dal campo della magia, a quello della superstizione e della medicina "popolare". Oggi, all'inizio del terzo millennio, le domande sul perché invecchiamo e sui rimedi per controllare questo processo o per cercare di rallentarlo e renderlo meno aggressivo ed invalidante sono ancora senza risposte chiare e definitive.

Vecchiaia e salute

I dati demografici non danno informazioni sulla qualità delle condizioni di salute della popolazione che "invecchia". Ci si potrebbe chiedere quanti anni, tra quelli a disposizione di un cittadino medio, saranno vissuti in buona salute (cosiddetta *attesa di vita sana*, cioè priva di malattie croniche) e quanti in piena autonomia (*attesa di vita attiva*). Avere delle risposte a queste domande consentirebbe di affrontare in modo più corretto il rapporto tra la"durata" e la "qualità" della vita e di formulare previsioni più attendibili sulle implicazioni sanitarie, assistenziali e socio-economiche di questo fenomeno. Al riguardo ci sono due punti di vista: c'è chi ritiene che l'invecchiamento della popolazione condurrà necessariamente ad un aumento delle malattie cronico-degenerative invalidanti, così tanto diffuse negli anziani, e chi invece ritiene che l'aumento dell'attesa di vita sana coinciderà con l'aumento dell'attesa di "vita attiva" e che la maggior parte della popolazione arriverà al termine del ciclo naturale della vita senza gravi malattie. Ci troviamo di fronte a due teorie nettamente contrastanti, di cui una più pessimistica, ma forse più realistica e l'altra sicuramente ottimistica, che tutti ci auguriamo possa essere quella corretta, così da evitare pene e sofferenze, e da non essere causa di un peso economico eccessivo per la società. Difficile dire quale sia la teoria più corretta, forse la verità è a metà strada, almeno nei paesi industrializzati. Infatti, se da un lato i dati epidemiologici indicano che con l'avanzare dell'età aumentano generalmente sia la prevalenza sia l'incidenza delle maggiori

patologie croniche (demenza, diabete, ipertensione, cardiovasculopatie su base aterosclerotica, scompenso cardiaco, broncopneumopatie, etc.), che hanno portato alla definizione di "anziano fragile" (ovvero di una persona che ha di solito 75 anni o più e che si caratterizza per un aumentato rischio di polipatologie e perdita della propria autosufficienza), dall'altro è sempre più frequente incontrare persone anziane che sotto il profilo fisico, intellettivo e psicologico sono più simili ad un cinquantenne nel pieno del proprio vigore psico-fisico.

Punti di vista così distanti risentono necessariamente di attitudini differenti di fronte alla vita, di contesti culturali, psicologici e sociali probabilmente molto diversi tra loro e della presenza di fattori genetici, biologici, ambientali e sociali che possono condizionare ed indirizzare in un senso o nell'altro il modo di invecchiare di un individuo. Tutti questi fattori entrano in diversa misura nel determinismo delle malattie croniche invalidanti, che hanno un peso rilevante sulla qualità della vita e sull'attesa di vita attiva. E' noto, per esempio, che alcune caratteristiche socio-economiche, il tipo di attività lavorativa, la scolarità e caratteristiche biologiche e genetiche possono influire direttamente sul rischio di contrarre una malattia come la demenza o altre importanti patologie cronico-degenerative. Così le stesse abitudini dietetiche, l'attività fisica, il contesto psico-affettivo, la vita relazionale e la situazione economica hanno un ruolo importante nel "preparare" un invecchiamento "ben riuscito".

Quello che va riconsiderato è il "fattore età" che forse oggi riesce a definire solo in maniera approssimativa e non sufficientemente realistica l'invecchiamento di un organismo e più in generale di un individuo, poiché è essenzialmente una misura del tempo che passa, e solo marginalmente riesce a dar conto degli altri fattori che possono condizionarne l'evoluzione.

In questo settore, uno dei compiti della ricerca dovrebbe essere quello di studiare i fattori che determinano un invecchiamento "difficile" rispetto a quelli che favoriscono un buon invecchiamento e di capire se, come e quando interagiscano tra di loro .

Rimedi e terapie anti-invecchiamento

Di fronte all'inesorabile trascorrere del tempo ed al conseguente aumento del rischio di malattie, il progresso scientifico e la ricerca si sono affannati nel tentativo di contrastare l'invecchiamento, rincorrendo l'eterna illusione di ritornare giovani. Più volte i mass-media hanno annunciato il "miracolo" della scoperta di un rimedio per non invecchiare. Gerovital, melatonina, deidroepiandrosterone (DHEA), ginkgo-biloba, selenio, ginseng e papaia sono solo alcune delle sostanze che sono state indicate quali potenziali elisir di

lunga e sana vita. Su alcune di queste sono stati scritti libri, per cercare di convincere i comuni cittadini che teorie "di laboratorio", senza alcuna evidenza scientifica sull'uomo, siano la strada da percorrere per prevenire l'invecchiamento. Molto spesso vengono formulate ipotesi di efficacia sulla base di osservazioni in vitro, che non tengono conto dell'effetto che la sostanza o l'integratore può avere nei diversi apparati. Così non è sufficiente fornire dati riguardo l'effettiva attività antiossidante di una sostanza, per concludere che tale sostanza è sicuramente efficace nella prevenzione di malattie caratterizzate da un eccessivo stress ossidativo; è necessario fornire dati che siano stati ottenuti da studi clinici randomizzati e controllati e che prendano in considerazione i dosaggi, il profilo di sicurezza e quello di efficacia di queste sostanze, come è avvenuto per le vitamine A, E, C e per il b-carotene: una recente metanalisi di studi condotti per evidenziare l'attività antiossidante di queste vitamine ha mostrato che nei pazienti trattati con queste vitamine ad attività antiossidante variamente combinate tra loro vi era un aumento di cinque tipi di tumore del tratto gastrointestinale, rispetto a quelli trattati con placebo.

Deve essere chiaro per tutti che non esiste a tutt'oggi nessun farmaco di sintesi o estratto naturale, né alcun integratore vitaminico o dietetico, per il quale sia stata dimostrata con metodo scientifico l'efficacia nel modificare e/o rallentare il processo di invecchiamento. E' quindi bene diffidare in assoluto da chiunque sostenga di possedere un prodotto/i efficace/i e sicuro/i contro l'invecchiamento.

Le sostanze ed i prodotti che vengono comunemente indicati come rimedi anti-invecchaimento sono riconducibili a 4 categorie principali:

- terapie ormonali
- vitamine o polivitaminici, integratori dietetici ed alimentari
- terapie basate su cellule o estratti cellulari
- manipolazioni genetiche

Terapie ormonali

Queste terapie si fondano sul fatto che i livelli ematici di diversi ormoni come ad esempio l' ormone della crescita, gli estrogeni, il testosterone e la melatonina diminuiscono con il passare degli anni. Si è quindi pensato che un loro apporto dall'esterno avrebbe potuto in qualche modo modificare il processo di invecchiamento ed i problemi di salute ad esso correlati. Ad oggi, il loro impiego come rimedi anti-invecchiamento è ancora controverso e non definitivamente documentato. Recentemente, in seguito ad un'ampia revisione a livello europeo che ha focalizzato l'attenzione sulla valutazione dei benefici e dei rischi sull'utilizzo degli estrogeni per le sue indicazioni tera-

peutiche, è emerso un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, di tumori alla mammella ed all'endometrio associato all'uso di tali ormoni, così che questa terapia non viene più considerata il trattamento di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi o delle fratture osteoporotiche nelle donne post-menopausa ed il rapporto beneficio / rischio risulta favorevole solo nel trattamento dei sintomi associati alla menopausa (climaterio), purché venga utilizzata la più bassa dose efficace e per il più breve tempo possibile. Ciò evidenzia come l'assunzione esogena di sostanze normalmente prodotte dal nostro organismo non sia priva di rischi e debba essere impiegata solo in caso di effettiva necessità.

Inoltre, osservazioni in netto contrasto con la terapia basata sul reintegro ormonale derivano da recenti studi condotti su nematodi, insetti e roditori nei quali è stato evidenziato che l'aumento della durata della vita è associato ad una diminuzione, e non ad un aumento dei livelli di ormoni, quali l'insulina, l'ormone della crescita e gli ormoni sessuali e ad una riduzione della loro attività.

Vitamine o polivitaminici, integratori dietetici ed alimentari

Anche per questi prodotti l'enfasi e le aspettative sono generate dall'industria che li produce e non sono supportate da dati scientifici. Generalmente questi preparati rientrano in un'operazione commerciale che fa presa su mode del momento e sulla comune convinzione che questi integratori, nel caso non raggiungano l'effetto desiderato, nella peggiore delle ipotesi non abbiano alcun effetto sull'organismo, senza che venga tenuto in considerazione l'esito, spesso non clinicamente conosciuto o definito, che tali sostanze possono avere ad elevati dosaggi.

Se non c'è dubbio che le vitamine ed alcune sostanze antiossidanti (come il selenio ed il cromo) siano necessari per un corretto funzionamento dell'organismo e che la loro carenza debba essere corretta, non c'è alcuna evidenza scientifica che documenti però il beneficio di una extra-assunzione sistematica, sotto forma di medicamenti, in aggiunta a quella quotidiana ottenuta da una corretta alimentazione, ricca di vegetali, frutta e pesce.

Lo stesso discorso vale per sostanze e prodotti di erboristeria come il ginseng, la gingko-biloba, l'aglio, il vinacciolo, la lecitina, la taurina, l'acido linoleico e soprattutto per le preparazioni che contengono più sostanze, di cui non si conosce né il grado di purezza né la presenza di contaminanti ed il cui dosaggio viene stabilito il più delle volte in maniera arbitraria. Il problema nutrizionale nell'anziano deve essere affrontato, tranne in casi particolari, non su base farmacologica ma attraverso una corretta educazione dietetica ed alimentare.

Infine è bene non sottovalutare il rischio derivante da un eccessivo introito di vitamine, che può comportare, oltre ai rischi già citati, anche gravi effetti collaterali specifici per ogni vitamina, come nel caso di ipervitaminosi da vitamina A, che può indurre ipertensione endocranica, alterazioni osteoarticolari, secchezza dei capelli, irruvidimento della pelle e tossicità epatica.

Terapie basate su cellule o estratti cellulari

Le terapie basate sugli estratti cellulari di determinati organi hanno da sempre suscitato un certo interesse come terapie di ringiovanimento, ed in particolar modo le preparazioni derivate dalle gonadi, che richiamavano il nesso con la fertilità e quindi con la giovinezza ed il vigore. Da qui i numerosi tentativi della medicina popolare di somministrare preparati estratti da materiale placentare, testicolare ed ipofisario.

Attualmente queste teorie, anche se in forme diverse, sono ancora presenti; infatti i progressi e le conquiste della biologia molecolare hanno permesso l'identificazione di cellule staminali "specifiche", che hanno aperto nuove ed interessanti prospettive di ricerca per la messa a punto di terapie potenzialmente efficaci per il trattamento delle malattie neurodegenerative (demenza, parkinson, lesioni del midollo spinale), cardiache e di quelle mielosoppressive. La strada è però ancora lunga ed i risultati, sebbene promettenti, richiedono ancora molti studi ed ulteriori conferme. Un limite importante è ancora rappresentato dai meccanismi di difesa immunitaria dell'organismo, che portano al rigetto del trapianto cellulare.

Manipolazioni genetiche

L'importanza dei fattori genetici nei processi di invecchiamento è nota e rappresenta, di per sé, una osservazione ovvia; la durata della vita dipende, infatti, dalla specie e nessuno si aspetterebbe che una mosca possa vivere altrettanto a lungo di un topo, o che un topo viva quanto un cane.

Gli studi sul genoma umano e la conoscenza dei meccanismi genetici, che stanno alla base di molte malattie degenerative, permetteranno da un lato di mettere a punto strategie terapeutiche innovative e più mirate per la cura di tali patologie, e dall'altro di acquisire nuove conoscenze sui geni responsabili dell'invecchiamento. Ad oggi sono stati identificati più di 60 geni che sembrano essere coinvolti nel processo di invecchiamento, ma il traguardo di individuare e produrre terapie anti-invecchiamento basate su interventi di genetica molecolare appare ancora lontano, pertanto qualsiasi trattamento anti-invecchiamento, che pretenda di basarsi su meccanismi genetici, deve essere valutato con una buona dose di scetticismo.

Sostanza	Effetti generali	Effetti ipotizzati sull'invecchiamento	Possibili effetti avversi	Note
Ormoni				
Ormone della crescita (GH)	Prodotto normalmente dalla ghiandola pituitaria (una ghiandola grande come un pisello localizzata alla base del cervello) stimola e regola la crescita e lo sviluppo somatico, aumentando la massa magra e quella ossea e diminuendo la massa grassa. Aumenta la forza muscolare. La sua produzione diminuisce con l'età.	Favorirebbe lo sviluppo e la tonicità dei tessuti organici, in particolare del tessuto muscolare, ridurrebbe i grassi corporei e avrebbe un effetto tonificante e rinvigorente sull'organismo in generale; migliorerebbe le funzioni cognitive, immunitarie e la struttura cutanea.	Ritenzione di liquidi, edemi, disturbi del visus, artralgie, mialgie, sindrome del tunnel carpale, ipotiroidismo, iperglicemia, acromegalia, insorgenza prematura di insufficienza cardiaca e polmonare.	Se ne sconsiglia in modo assoluto l'impiego come rimedio anti-invecchiamento.
Melatonina	Prodotta dalla ghiandola pineale (una piccola ghiandola al centro del cervello) durante le ore notturne, influenza il ritmo sonno-veglia. Studi su animali hanno indicato un effetto immunostimolante, citostatico ed antiossidante. La sua produzione diminuisce con l'età.	Viene venduta in molti paesi come integratore alimentare e panacea contro i tumori, la tossicità indotta dai chemioterapici e contro l'invecchiamento per i suoi presunti effetti sulla sfera cognitiva, sulla produzione di alcuni ormoni che regolano la crescita, sul sistema immunitario, sulle funzioni sessuali e per i suoi effetti citostatici.	Sonnolenza, affaticamento, cefalea, confusione, riduzione della temperatura corporea, diminuzione dei livelli di LH, ginecomastia, aumento degli enzimi epatici. Possibile interazione con la warfarina e conseguente aumento del rischio di emorragie. Studi sul topo hanno evidenziato un aumento nell'insorgenza di tumori spontanei.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento, che migliori le funzioni cardiovascolari e sessuali o che possa prevenire e curare la demenza.
DHEA (deidroepiandrosterone)	E' prodotto normalmente dalle ghiandole surrenali. Il picco di produzione si ha durante la terza decade di vita, poi tende	I suoi "supposti" effetti sul sistema immunitario, sul sistema cardiovascolare e di prevenzione dei tumori ne hanno fatto	Epatopatie, dermatite acneiforme, irsutismo, aritmie, effetti mascolinizzanti e carcinogenicità. Possibile interazione con antipsicotici, litio,	Diffusamente commercializzato come anti-invecchiamento, nessuno studio ha dimostrato tali proprietà su base scientifica.

(segue)

	gradualmente a diminuire. Precursore di vari ormoni avrebbe effetti sul sistema cardiovascolare e immunitario.	un rimedio contro l'invecchiamento.	carbamazepina, acido valproico, benzodiazepine, antidepressivi e testosterone.	
Estrogeni Estrogeni + Progestinici (TOS)	Efficaci sui sintomi della menopausa e nella prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa. La loro produzione diminuisce con l'età.	Miglioramento della densità minerale ossea e del profilo lipidico. Prevenzione di patologie cardiovascolari.	Aumento del rischio di carcinomi cervicali e della mammella, di patologie della colecisti e di tromboembolie. Ci sono evidenze che la TOS non dia nessun beneficio nella prevenzione del rischio della malattia cardiaca ed evidenze di una possibile correlazione con il rischio di ictus e di demenza.	Non sono ancora stati dimostrati i suoi effetti protettivi contro la malattia di Alzheimer. In seguito alle evidenze più recenti la TOS non è più la terapia di prima scelta nella prevenzione dell'osteoporosi nelle donne post-menopausa.
Testosterone	Ormone sessuale maschile prodotto dal testicolo con effetti androgenizzanti e anabolizzanti. La sua produzione diminuisce con l'età.	Si basa sull'ipotesi di una "menopausa maschile" o "andropausa" e sui suoi effetti anabolizzanti, di aumento della resistenza alla fatica e di incremento della forza muscolare.	Molteplici e spesso molto gravi come infarto del miocardio, tromboembolie, ipertrofia prostatica benigna e maligna, ittero colestatico, tumori del fegato, psicosi, aggressività, ipogonadismo, impotenza, ginecomastia, alterazioni della libido, acne seborroica, irritazioni gengivali e del cavo orale ed effetti mascolinizzanti nelle donne. Possibile interazione con la warfarina e conseguente aumento del rischio di emorragie.	Se ne sconsiglia in modo assoluto l'impiego come rimedio anti-invecchiamento.
Vitamine Integratori multivitaminici	Contengono diversi tipi di vita-	Il loro uso come prodotti anti-	In caso di sovradosaggi (ipervi-	Il loro impiego deve essere ris-

(segue)

	mine e minerali. La loro importanza ed i loro effetti per il corretto funzionamento di molti processi metabolici e attività dell'organismo sono noti. Normalmente, con una dieta bilanciata e adeguata al proprio fabbisogno nutrizionale, se ne assumono quantità adeguate e non c'è alcun bisogno di un extra-apporto con integratori multivitaminici.	invecchiamento si basa sull'effetto antiossidante e sui presunti effetti preventivi di patologie cardiovascolari, tumori, demenza e fenomeni indotti dall'invecchiamento.	taminosi) si possono manifestare effetti avversi correlati ai diversi componenti (vedi sotto).	ervato ai soggetti con carenze documentate. Non c'è nessuna evidenza scientifica che un extra-apporto abbia effetti preventivi e/o benefici sull'invecchiamento. Studi recenti hanno evidenziato la comparsa di tumori gastrointestinali in pazienti trattati con vitamine antiossidanti (A, C, E, b-carotene) variamente combinate tra loro.
Vitamina A (retinolo)	Azione antiossidante; necessaria per la funzione visiva, lo sviluppo osseo, la riproduzione e la funzione immunitaria. Viene utilizzata nel trattamento dell'acne.	Miglioreerebbe le capacità di apprendimento, la memoria e le funzioni del sistema immunitario.	Cefalea, facile faticabilità, dolori articolari, alterazioni gastrointestinali, perdita di capelli, fotosensibilità e dermatiti. L'uso cronico e ad elevati dosaggi può comportare l'insorgenza di danni epatici. Possibili interazioni con anticoagulanti orali e retinoidi.	Vedi integratori multivitaminici.
Vitamina C (acido ascorbico)	Azione antiossidante, necessaria per la crescita e la riparazione del tessuto connettivo, delle ossa e dei denti.	Effetti sul sistema immunitario e sulla cataratta; effetti sul colesterolo, proteggerebbe dalle patologie cardiovascolari e dai tumori.	Aumentato assorbimento del ferro, formazione di calcoli di ossalato, diarrea.	Vedi integratori multivitaminici.
Vitamina E (tocoferolo)	Azione antiossidante, poten-	Effetti sul sistema immunitario	Può interferire con il metabolis-	E' opportuno non consumare

(segue)

	ziali effetti sul sistema cardiovascolare e sul distretto cutaneo. Viene raccomandata come supplemento nel trattamento del morbo di Alzheimer per la presunta capacità di rallentarne la progressione.	e sui disturbi visivi, proteggerebbe dalle patologie cardiovascolari e neurodegenerative e avrebbe un'azione preventiva sui tumori, rallentando l'invecchiamento cellulare e i processi di aterosclerosi.	mo della vitamina K e con la funzione piastrinica, ridurre i livelli di gamma-tocoferolo e interagire con la warfarina aumentando i rischi di sanguinamento. Risultati recenti indicano un aumento del rischio di mortalità per qualunque causa, per assunzione di dosi elevate. Non appare, inoltre, in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.	quantità di vitamina E superiori a 400 IU/giorno (363 mg/giorno di). Sarebbero opportuni più ampi studi clinici controllati e randomizzati per confermare gli effetti protettivi contro la malattia di Alzheimer.
Beta-carotene	Azione antiossidante e possibili effetti sull'ossidazione delle LDL; i deficit sono associati a carcinomi e cardiopatie.	Vedi vitamina A	Artralgie, diarrea, colorazione giallastra della pelle e aumento del rischio di carcinoma del polmone.	Vedi integratori multivitaminici. In associazione alla vitamina E sembra aumentare il rischio globale di mortalità.
Vitamina B 12 (cianocobalamina)	Effetti sul sistema nervoso, su quello ematopoietico e sul metabolismo degli acidi grassi, della mielina e dell'omocisteina.	Effetti protettivi sul sistema nervoso centrale; prevenzione delle malattie neurodegenerative tra cui la demenza.	Diarrea, cefalea, reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi.	Vedi integratori multivitaminici.
Acido folico	Effetti sul sistema nervoso e su quello ematopoietico, necessaria per il metabolismo dell'omocisteina; prevenzione dei difetti del tubo neurale durante lo sviluppo embrionale.	Ridurrebbe il rischio di malattie cardiovascolari e neurodegenerative tra cui la demenza	Inappetenza, nausea, irritabilità, confusione mentale, alterazioni del sonno, riduzione della soglia di convulsioni e possibile mascheramento dei deficit di vitamina B12. Può diminuire l'efficacia di fenitoina e pirimetamina	Vedi integratori multivitaminici.

(segue)

Vitamina D	Fondamentale per il metabolismo osseo, la sua produzione viene favorita dall'esposizione ai raggi solari. Riduce il rischio di fratture nei soggetti con osteoporosi.	Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.	Ipercalcemia, calcolosi renale, nefropatie.	Efficace per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.
Vitamina K	Essenziale per il metabolismo osseo e per il metabolismo di molte proteine, in particolare di quelle implicate nella coagulazione.	Effetti sulla prevenzione dell'osteoporosi e sul rischio di fratture	Anemia emolitica e anafilassi	Vedi integratori multivitaminici.
Altre sostanze				
Selenio	Antiossidante, la sua carenza è associata a cardiopatie e osteopatie. Ha un indice terapeutico molto piccolo per cui un piccolo eccesso nelle dosi può determinare i sintomi dell'intossicazione (selenosi).	Proteggerebbe dai tumori, dalle malattie cardiovascolari e virali e potenzierebbe il sistema immunitario.	Perdita di capelli e unghie, dermatiti, irritabilità, faticabilità, nausea, vomito, diarrea, crampi e dolori addominali, neuropatie periferiche.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento e si è dimostrato inefficace nel miglioramento delle funzioni cognitive nei pazienti anziani E' inoltre opportuno non dimenticare i rischi di intossicazione (selenosi).
Cromo	Potenzia l'azione dell'insulina, la sua carenza è associata al rischio di diabete. Ha effetti sul metabolismo lipidico.	Aumenterebbe la forza muscolare e la massa magra, stabilizzerebbe la glicemia e ridurrebbe la colesterolemia	Nefropatie, tumori polmonari e dermatiti.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento, la maggior parte degli studi sono stati eseguiti su modelli animali.
Coenzima Q10 (ubidecarenone)	Antiossidante, potenziali effetti sui danni da riperfusione, scompenso cardiaco e miopatie.	Cardiotonico, tonificante, rinvigorente, proteggerebbe dai tumori.	Nausea, vomito, inappetenza, bruciore di stomaco, cefalea, vertigini, irritabilità, agi-	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento.

(segue)

			tazione, prurito, rash cutaneo, aumento lieve degli enzimi epatici. Può diminuire l'effetto degli anticoagulanti orali.	
Lecitina	Possibili effetti sul sistema nervoso centrale, regola la permeabilità cellulare e sembra diminuire il colesterolo totale ed i trigliceridi.	Avrebbe effetti sui disturbi cognitivi, sull'affaticamento mentale, sulla memoria, sull'aterosclerosi, sull'acne e sull'invecchiamento.	Nausea, diarrea, gonfiore addominale, aumento di peso.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento. E' risultata priva di effetto nel trattamento delle demenze.
Ginseng	Effetti sul sistema immunitario, e sul tono dell'umore	Tonificante, rivitalizzante.	Insonnia, nervosismo, ipoglicemia, diarrea, effetti estrogenici, sanguinamenti vaginali, ipertensione, ipotensione, edema.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento.
Ginkgo-biloba	Possibili effetti sulle demenze, sulle performance cognitive e sulle vasculopatie cerebrali.	Effetti di stimolo sul sistema nervoso centrale, con miglioramento del flusso sanguigno e della perfusione cerebrale, sulle funzioni cognitive e sulla memoria	Disturbi gastrointestinali, aumento del rischio di emorragie, cefalea, vertigini, rash cutanei, sindrome di Stevens-Johnson, palpitazioni e aritmie cardiache.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento, sono necessari ulteriori studi per valutare il suo ruolo nel trattamento delle demenze.
Papaia	Azione antiossidante ed effetto immunostimolante.	Effetti sul sistema immunitario, contrasterebbe lo stress ossidativo attenuando gli effetti della degenerazione cellulare dovuti all'età e preverrebbe patologie, quali il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer, alcune forme di tumore e patologie cardiovascolari.	Reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi, asma occupazionale. Possibile interazione con gli anticoagulanti orali e conseguente aumento del rischio di emorragie.	Non c'è nessuna evidenza scientifica che documenti l'azione anti-invecchiamento o preventiva verso le patologie associate allo stress ossidativo.

Tabella 7.

Ormesi

Un recente approccio proposto per modulare l'invecchiamento è quello dell'ormesi, teoria basata sui benefici ottenuti dalla stimolazione dei meccanismi di riparazione cellulare e di mantenimento dell'omeostasi, attraverso l'esposizione della cellula a condizioni di stress moderato. Gli stimoli a cui viene attribuita la capacità di ritardare l'invecchiamento e di prolungare la longevità in vari sistemi cellulari, quali la Drosophila, i nematodi, i roditori ed in alcuni sistemi cellulari umani sono: lo shock termico, l'irraggiamento mediante esposizione a raggi UV, gamma, raggi X, i metalli pesanti, i pro-ossidanti, l'acetaldeide, gli alcoli, l'ipergravità, l'esercizio fisico e la restrizione calorica. Un esempio di ormesi, di cui vi sono evidenze di effetti positivi sul prolungamento della durata della vita è rappresentato dalla restrizione calorica. E' tuttavia opportuno precisare che anche in questo caso le evidenze sono state ottenute in laboratorio, mediante studi controllati condotti su roditori, mosche, pesci e vermi in condizioni ambientali estremamente stabili e controllate, e che nulla si sa di come questi animali avrebbero risposto alle normali condizioni di vita e di stress.

Conclusioni

I migliori consigli, che ancora oggi si possono dare alle persone che intendono mantenersi "giovani" ed in buona salute, continuano ad essere quelli che raccomandano di iniziare sin da giovani a preparare un buon invecchiamento attraverso il rispetto di semplici principi: abituarsi ad un corretto approccio dietetico-alimentare, ricco di frutta e verdura; difendersi dall'eccessivo irraggiamento solare, per prevenire il foto-invecchiamento della pelle ed il rischio di tumori cutanei; svolgere regolarmente una certa attività fisica; mantenere in esercizio la propria mente; non eccedere nell'uso dei farmaci ed evitare comportamenti poco salubri come fumare e consumare eccessive quantità di alcolici. Infine è bene ricordare che non è mai troppo tardi per modificare o migliorare le proprie abitudini di vita, sia per quanto concerne l'alimentazione, l'attività fisica e quella mentale, sia per coltivare vecchi e nuovi hobbies ed intrattenere buone relazioni con amici e familiari.

Bibliografia

Aspetti demografici ed epidemiologici dell'invecchiamento

Azzimondi G, D'Alessandro R, Pandolfo G, Saverio Feruglio F. Comparative prevalence of dementia in two Sicilian communities with different psychosocial backgrounds. Neuroepidemiology 1998; 17: 199-209.

Baldereschi M, Di Carlo A, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L, Inzitari D, for the ILSA Working Group. Dementia is a major predictor of death among the Italian elderly. Neurology 1999; 52: 709-713.

Benedetti MD, Salviati A, Filipponi S, Manfredi M, De Togni L, Gomez Lira M, et al. Prevalence of dementia and apolipoprotein E genotype distribution in the elderly of Buttapietra, Verona Province, Italy. Neuroepidemiology 2002; 21: 74-80.

Bettini R, Gobbi G, Landonio M, Vezzetti V. Epidemiologia del decadimento cerebrale patologico. La Clinica Terapeutica 1992; 140: 225-233.

Consiglio Nazionale delle Ricerche. Progetto finalizzato Invecchiamento. Studio Longitudinale Italiano sull'Invecchiamento (ILSA) I risultati dello studio – Resource Book. URL: www.aging.cnr.it.

Corso EA, Campo G, Triglio A, Napoli A, Reggio A, Lanaia F. Prevalence of moderate and severe Alzheimer dementia and multi-infarct dementia in the population of southeastern Sicily. Italian Journal of Neurological Sciences 1992; 13: 215-219.

Cortese A. Le tendenze di fondo della popolazione dopo l'unità. In: Consiglio Nazionale delle Ricerche. Secondo rapporto sulla situazione demografica italiana. Novembre 1988.

Cossa FM, Della Sala S, Musicco M, Spinnler H, Ubezio MC. Comparison of two scoring systems of the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. Journal of Clinical Epidemiology 1997; 50; 961-695.

Cristina S, Nicolosi AM, Hauser WA, Gerosa E, Correa Leite ML, Nappi G. The prevalence of dementia in a rural population of northern Italy: a door to door survey. European Journal of Neurology 1997; 4 (Suppl 1) S58.

D'Alessandro R, Gallassi R, Benassi G, Morreale A, Lugaresi E. Dementia in subjects over 65 years of age in the Republic of San Marino. British Journal of Psychiatry 1988, 153: 182-186.

D'Alessandro R, Pandolfo G, Azzimondi G, Saverio Feruglio F. Prevalence of dementia among elderly people in Troina, Sicily. European Journal of Epidemiology 1996, 12: 595-599.

De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternicò A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrance in an Italian population with middle to high socioeconomic status. Neurology 1998; 50: 1231-1238.

Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D, for the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact of disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. Journal of the American Geriatrics Society 2000; 48: 775-782.

Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al, for the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Incidence of dementia, Alzheimer's Disease, and vascular Dementia in Italy. The Italian Longitudinal Study on Aging. Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50: 41-48.

Ferini-Strambi L, Marcone A, Garancini P, Danelon F, Zamboni M, Massussi P, Tedesi B, Smirne S. Dementing disorders in North Italy: Prevalence study in Vescovato, Cremona Province. European Journal of Epidemiology 1997; 13: 291-204.

Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drugs & Aging 1999; 15: 365-375.

ISTAT, Annuario Statistico Italiano 2005. Roma 2005.

ISTAT, Decessi: caratteristiche demografiche e sociali: anno 2000. Roma 2003.

ISTAT, La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992; evoluzione e geografia. Roma 1999.

ISTAT. Anziani in Italia. Bologna: Il Mulino, 1997.

Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic

diseases in older Italians: Comparing self-reported and clinical diagnoses. International Journal of Epidemiology 1997; 26: 995-1002.

Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia. A meta-analysis. Neurology 1998; 51: 728-733.

Kinsella K, and Velkoff VA. An aging world: 2001. U.S. Census Bureau, Series P95/01-1. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 2001.

Lori A, Pagnanelli F. Mortalità generale e mortalità differenziale. In: Consiglio Nazionale delle Ricerche. Secondo rapporto sulla situazione demografica italiana. Novembre 1988.

Lucca U, Tediosi F, Tettamanti M. Dimensione epidemiologica e impatto economico delle dememze in Italia. EMME Edizioni. Milano 2001.

Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, Scarlato G, Amaducci L, for the ILSA Group. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. Aging Clinical and Experimental Research 1994; 6: 464-473.

McGee MA, Brayne C. The impact on prevalence of dementia in the oldest age groups of differential mortality patterns: a deterministic approach. International Journal of Epidemiology 1998; 27: 87-90.

Ministero della Sanità. Progetto strategico di ricerca finalizzata sulla malattia di Alzheimer. Roma, 2000.

Pinessi L, Rainero I, Asteggiano G, Ferrero P, Tarenzi L, Bergamasco B. Primary dementias: epidemiological and sociomedical aspects. Italian Journal of Neurological Sciences 1984; V: 51-55.

Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1996; 60: 628-633.

Ravaglia G, Forti P, De Ronchi D, Maioli F, Nesi B, Cucinotta D, Bernardi M, Cavalli G. Prevalence and severity of dementia among northern Italian centenarians. Neurology 1999; 53: 416-418.

Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia “age-related” or “ageing-related”?

–evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldes old. Lancet 1995; 346: 931-934.

Ritchie K. Establishing the limits of normal cerebral ageing and senile dementias. British Journal of Psychiatry 1998; 173:97-101.

Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtù F, Cavarzeran F, Amaducci L. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: A door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. Neurology 1990; 40: 626-631.

Salemi G, Reggio A, Morante L, Grigoletto F, Patti F, Meneghini F, et al. Impact of sociodemografic characteristics on cognitive performance in an elderly Sicilian population. Neuroepidemiology 2002; 21: 44-49.

Sasdelli A, Podo O, Di Crescenzo E, Palareti A, Sarti G, Rubini S, Cucinotta D, Savorani G, Martorelli M, Orlanducci P, Rossi S, Sabbi F, Tupone F, Vulcano V,Semeraro S, Rossi E, Castiglione V, Licastro F, D'Alessandro R, Monetti N, Fanti S, Pavlica P, Barozzi P. Studio epidemiologico sulle demenze negli anziani della città di Bologna. Giugno 1997.

Whitehouse PJ, ed. Dementia. Philadelphia: FA Davis Company, 1993.

Biologia dell'invecchiamento

Adelman RC, Britton GW, Rotenberg S, et al. Endocrine regulation of gene activity in aging animals of different genotypes. In: Bergsma D, Harrison DE, editors. Genetic effects on aging. New York: Alan R. Liss; 1978. p. 355.

Baynes JW. The role of AGEs in aging: causation or correlation. Exp Gerontol. 2001; 36:1527-37.

Browner WS, Kahn AJ, Ziv E, Reiner AP, Oshima J, Cawthon RM, Hsueh WC, Cummings SR.The genetics of human longevity. Am J Med. 2004; 117:851-6.

Bush A, Beail N. Risk factors for dementia in people with down syndrome: issues in assessment and diagnosis. Am J Ment Retard. 2004; 109: 83-97.

Caruso C, Candone, G., Romano, GC. Lio D, Bonafe M, Valensin S, Franceschi C.Immunogenetics of longevity. Is major histocompatibility

complex polymorphism relevant to the control of human longevity? A review of literature data. Mech. Ageing Dev. 2001; 122: 445-462.

Chomyn A, Attardi G. MtDNA mutations in aging and apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2003; 304: 519-29.

Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, Howitz KT, Gorospe M, de Cabo R, Sinclair DA. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. Science. 2004; 305:390-2.

Cornwell GG 3rd, Westermark P. Senile amyloidosis: a protean manifestation of the aging process. J Clin Pathol. 1980; 33:1146-52.

Cristofalo VJ, Lorenzini A, Allen RG, Torres C, Tresini M. Replicative senescence: a critical review. Mech Ageing Dev. 2004; 125: 827-48.

De Benedictis G, Rose G, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, Passarino G, Bonafe M, Monti D, Baggio G, Bertolini S, Mari D, Mattace R, Franceschi C. Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. FASEB J 1999; 13:1532 -1536.

Dulloo AG, Girardier L. 24 hour energy expenditure several months after weight loss in the underfed rat: evidence for a chronic increase in whole-body metabolic efficiency. Int J Obes Relat Metab Disord 1993; 17:115 – 123.

Finkel, T. Holbrock, NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing Nature 2000; 408: 239-247.

Flurkey K, Papaconstantinou J, Harrison DE. The Snell dwarf mutation Pit1(dw) can increase life span in mice. Mech Ageing Dev 2002; 123: 121 – 130.

Forloni G, Bugiani O, Tagliavini F, Salmona M. Apoptosis-mediated neurotoxicity induced by beta-amyloid and PrP fragments. Mol Chem Neuropathol. 1996; 28:163-71.

Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Cavallone L, Capri M, Salvioli S, Valensin S, De Benedictis G, Di Iorio A, Caruso C, Paolisso G, Monti D.Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the gene-

tics of human longevity: the lesson of centenarians. Mech Ageing Dev. 2005; 126: 351-61.

Gonzales-Pacheco DM, Buss WC, Koehler KM, et al. Energy restriction reduces metabolic rate in adult male Fisher-344 rats. J Nutr 1993; 123: 90 – 97.

Gracy RW, Yuksel KU, Chapman MD, et al. Impaired protein degradation may account for the accumulation of "abnormal" proteins in aging cells. In: Adelman RC, Dekker EE, editors. Modern aging research, modification of proteins during aging. New York: Alan R. Liss; 1985. pp. 1 – 18.

Greider CW. Telomeres, telomerase and senescence. Bioessays 1990; 12:363 – 369.

Greville TN, Bayo F, Foster R. United States life tables by causes of death: 1960 – 1971.

Hyattsville (MD): Technical Report — DHEW Publication. 1975 May. Publication #75/ 1150-Vol-1-5.

Haiflick L. Moorhead PS. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains Exp. Cell Res 1965; 37: 614- 636

Harley CB. Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? Mutat Res 1991; 256: 271 – 282.

Harmann., D. Aging a theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 1956; 11: 298-300.

Hart RW., Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life- span ina number of mammalian species. Proc Natl. Acad. Sci. USA 1974; 71: 2169-2173.

Hengartner MO, Horvitz HR. *C. elegans* cell survival gene ced-9 encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene bcl-2. Cell 1994; 76: 665 – 676.

Hitt R, Young-Xu Y, Silver M, Perls T. Centenarians: the older you get, the healthier you have been. Lancet. 1999; 354:652.

Holzenberger, M. Kappeler, L. De Magalhaes Filho C. IGF-1 signaling and aging Exp. Geronot. 2004; 39: 1761-1764.

Holzenberger,M., Dupont, J.,Ducos, B., Leneuve, P.,Geloen, A., Even, P.C.,Cervera, P., Le Bouc, Y., IGF-1 receptor regulates life span andresistance to oxidative stress in mice. Nature 2003.; 421: 182–187.

Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature. 2003; 425:191-6.

Hughes AK. Reynolds, RM. Evolutionary and mechanistic theories of aging Ann Rev Entomol 2005; 50: 421-445.

Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. Cell 1997; 88: 347 – 354.

Kaeberlein M, McVey M, Guarente L.Using yeast to discover the fountain of youth. Sci Aging Knowledge Environ.;2001(1):pe1.

Kayo, T. Allison, DB., Weindruch, R. Prolla, TA. Influences of ageing and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 5093-5098.

Keller, L. Genoud, M. Extraordinary lifespans in ants: a test of evolutionary theories of ageing. Nature 1997; 389: 958-960.

Kipling, D., Davis, T., Ostler, EL. Faragher, RGA. What can progeriod syndromes tell us about human aging , Science 2004; 305: 1426- 3.

Larsen PL, Clarke CF. Extension of life-span in Caenorhabditis elegans by a diet lacking coenzyme Q. Science 2002; 295:120 – 123.

Lee CK., Weindruch, R. Prolla, TA. Gene expression profile of the ageing brain in mice . Nat Gen 2000; 25:294-297.

Lindop PJ, Rotblat J. Life-shortening in mice exposed to radiation: effects of age and of hypoxia. Nature 1965; 208:1070 – 1072.

Lithgow GJ, Andersen JK. The real Dorian Gray mouse. Bioessays 2000; 22: 410 – 413.

Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. Nature 2004; 429: 8883-8.

Luan X, Zhao W, Chandrasekar B, Fernandes G. Calorie restrichian modulates lymphocite subset phenotype and increases apoptosis in MRL/Ipr nice.Immunol Lett. 1995 47: 181-186.

McCarter R, Masoro EJ, Yu BP. Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? Am J Physiol 1985; 248:E488 –E490.

Mockett, RJ., Orr, WC., Rahamander, JJ., Sohal, BH., Sohal, RS. Antioxidant status and stress resistance in long and short-lived lines of *Drosophila melanogaster.* Exp. Gerontology 2001; 36: 441-63.

Mrak RE, Griffin ST, Graham DI Aging-associated changes in human brain. J Neuropathol Exp Neurol. 1997; 56:1269-75.

Obrenovich ME, Monnier VM. Apoptotic killing of fibroblasts by matrix-bound advanced glycation endproducts.Sci Aging Knowledge Environ.;2005 (4): pe3.

Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in Drosophila melanogaster. Science 1994; 263:1128 – 1130.

Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondrial associated with aging. Physiol Rev 1997; 77: 425 - 464.

Perez-Campo R, Lopez-Torres M, Cadenas S, Rojas C, Barja G. Links The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. J Comp Physiol [B]. 1998;168:149-58.

Perls T, Levenson R, Regan M, Puca A. What does it take to live to 100? Mech Ageing Dev 2002; 123: 231 – 242.

Rohme D. Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts in vitro and erythrocytes in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78: 5009 – 5013.

Rose G, Passarino G, Carrieri G, Altomare K, Greco V, Bertolini S, Bonafe M, Franceschi C, De Benedictis G.. Paradoxes in longevity: sequence analysis of mtDNA haplogroup J in centenarians. Eur J Hum Genet 2001; 9:701 – 707.

Rosenberg HM, Ventura SJ, Maurer JD, et al. Births and deaths: United States, 1995. Monthly Vital Statistics Report 1996; 45:31 – 33.

Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA, Chachich ME, Lane MA, Ingram DK. Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. Science. 2004; 305:1423-6.

Roush W. Live long and prosper? [news]. Science 1996; 273:42 – 46.

Shock NW. Longitudinal studies of aging in humans. In: Finch CE, Schneider EL, editors. Handbook of the biology of aging. New York: Van Nostrand Reinhold; 1985. p. 721.

Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Nervous System. Endocr Rev. 2005; (Epub ahead of print).

Sohal RS, Brunk UT. Lipofuscin as an indicator of oxidative stress and aging. Adv Exp Med Biol. 1989; 266: 17-26.

Sohal RS, Weindruch R Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science. 1996; 273: 59-63.

Tatar, M., Bartke, A. Antebi, A. The neoendocrine regulation of aging by insulin-like signals Science 2003; 299: 1346-1351.

Terman A, Brunk UT. Myocyte aging and mitochondrial turnover.Exp Gerontol. 2004; 39:701-5.

Troen BR, The Biology of Aging. The Moint Sinai J. Med. 2003; 70: 3-22.

Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. Nature 2002; 415: 45 – 53.

Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. Science 1982; 215:1415 -1418.

Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. Nature. 2004; 430:686-9.

Wright AF, Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Shu X, Vlachantoni D, McInnes RR, Riemersma RA.Lifespan and mitochondrial control of neurodegeneration. Nat Genet. 2004; 36:1153-8.

Yu BP, Masoro EJ, McMahan CA. Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats: I. Physical, metabolic, and longevity characteristics. J Gerontol 1985; 40:657 – 670.

Deterioramento cognitivo, demenze degenerative e invecchiamento: aspetti diagnostici

Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974:37:121-130.

Braak H, Braak E. Neuropathologic staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.

Broadbent DE and Gregory M. Some confirmatory results on age differences in memory for simultaneous stimulation. *Br J Psychol* 1965;56:77-80.

Clarfield MA. The decreasing prevalence of reversible dementias. An updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2219-2229.

Crook TH, Bartus RT. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.

Dickson DW, Davis P, Mayeux R. Diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 1987;75:8-15.

Ditter SM, Mirra SS. Neuropathologic and clinical features of Parkinson's disease in Alzheimer's disease patients. *Neurology* 1987;37:754-760.

Fuld PA, Masur DM, Blau AD, Crystal H, Aronson MK. Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:520528.

Galasko D, Hansen LA, Katzman R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888-895.

Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:461-466.

Grundman M, Petersen RC, Morris JC, et al. Rate of dementia of the Alzheimer type (DAT) in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 1996;46-661-665.

Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Terry RD. Neocortical morphometry , lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:48-54.

Hansen LA, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease : a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990;40:1-8.

Howieson DB, Holm LA, Kaye JA, Oken BS, Howieson J. Neurologic function in the optimally healthy oldest old: neuropsychological evaluation. *Neurology* 1993;43:1882-1886.

Jorm AF, Masaki KH, Davis DG, et al. Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:1960-1961.

Jorm AF. Methods of screening for dementia: A meta-analysis of studies comparing an informant questionnaire with a brief cognitive test. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997:11:158-162.

Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251-256.

Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:957-961.

Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257:260.

Larrieu S, Letenneur L. Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild

cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002;26:59594-1599.

Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The preclinical phase“preclinical phase“ of probable Alzheimer’s disease: a 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995;52:485-490.

Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1292-9.

Luis CA, Barker WW, Gajaraj K, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:526-33.

Masur DM, Fuld PA, Blau AD, Crystal H, Aronson MK. Predicting development of dementia in the elderly with the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12:529-538.

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of Consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:1050-8.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price R, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

Merdes A, Hansen LA, Jeste JV, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical dementia accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003;60:1586-90.

Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, et al. Very mild Alzheimer’s disease: informant-based clinical , psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41:469-478.

Mountjoy CQ, Roth M, Evans NJR, Evans HM. Cortical neuronal counts in

normal elderly controls and demented patients. *Neurobiol Aging* 1983;4:1-11.

Perls TT, Morris JN, Ooi WL, Lipsitz LA. The relationship between age, gender, and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival. *J Am Geriatr Soc* 1993,41:1193-1201.

Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology* 1992;42:396-401.

Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist* 1995;1:326-344.

Price JL. The relationshipbetween tangle and plaque formation during healthy aging and and mild dementia. *Neurobiol Aging* 1993;14:661-663.

Rubin EH, Storandt M, Miller JP, et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* 1998;55:395-401.

Santacruz P, Uttl B, Litvan I, Grafman J. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurology* 1998;50:1637-1647.

Spinnler H, Tognoni G (ed): Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 1987 (Suppl 6).

The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry 1994*;57:416-418.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients : a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.

Unger J, van Belle G, Heyman A. Cross-sectional vs. longitudinal estimates of cognitive change in the non-demented elderly: a CERAD study. *J Am Geriatr Soc* 1999,47:559-563.

Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;53:1974-82.

Wechsler D (ed): Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. The Psychological Corporation, New York, 1955, p 75.

Wechsler D (ed): The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence, ed. 4 Williams & Wilkins, Baltimore, 1958, p 297.

Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TB. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994;55:1159-1165.

Trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer

AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease: randomised double-blind trial. Lancet. 2004; 363: 2105-2115.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Am J Psychiatry. 1999; 156: S1-20.

Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. Curr Med Res Opin. 2002; 18: 129-138.

Bartus RT, Dean III RL, Beer B, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science. 1982; 217: 408-414.

Birks J, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Brodaty H, Hadzi-Pavlovic D. Psychosocial effects on carers of living with persons with dementia. Aust N Z J Psychiatry, 1990; 24: 351-361.

Burns A. Psychiatric symptoms and behavioural disturbances in the dementias. J Neural Trans. 1997; 51: 27-35.

Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry. 1998; 6: S64-78.

Davis KL, Mohs RC, Marin D, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. JAMA. 2000; 281: 1401-1406.

Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56: 1154-1166.

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet. 2002; 359: 1283-1290.

Fitz AG, Teri L. Depression, cognition and functional ability in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 1994; 42: 186-91.

Ganguli M, Dodge HH, Shen C, deKosky ST. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. Neurology. 2004; 63: 115-121.

Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Br J Clin Pharmacol 2004; 58:S1-S8

Kozma C, Engelhart L, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O. No evidence for relative stroke risk in elderly dementia patients treated with risperidone versus other antipsychotics. Poster presented at the Poster presented at the American Psychiatric Association (APA) 157th Annual Meeting, New York, May 1-6 2004.

Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2003; 169:557-564

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA. 1997; 278: 1327-1332.

Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 2004; 329: 75-78.

Lyketsos GC, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. Biol Psychiatry. 2002; 52: 243-252.

McKeith I, del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet. 2000; 356: 2031-2036.

McRae T, Orazem J. A large-scale, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Side effects and concomitant medication use. Int J Neuropharmacol 1999; 2:S176

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. Neurology. 1996; 46: 130-135.

Minger SL, Esiri MM, McDonald B, et al. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. Neurology. 2000; 55: 1460-1467.

Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology. 2001; 57: 481-488.

Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization: Neurology 2003; 400: 173-179.

Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. BMJ. 1978; 2: 1457-1459.

Reinsberg B, Doody R, Stoffer A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003; 348: 1333-1341.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med. 1997; 336: 1216-1222.

Schenk D, Barbour R, Dunne W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 1999; 400: 173-179.

Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. JAGS. 1990 ; 38 : 553-563.

Scott L, Goa K. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 2000; 60: 1095-1122.

Shua-Haim JR, Smith JM, Amin S. Safety and tolerability of slow titration of rivastigmine (Exelon) in the treatment of patients with Alzheimer disease (AD) : An overall analysis of two prospective studies. J Am Geriatr Soc 2001 ; 49 :S76

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651-2652.

Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, De Veaux R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA. 2000; 288: 835-840.

Tariot PN, Mack JL, Patterson MG, et al. The behaviour rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1995 ; 152 : 1349-1357.

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al., for the Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000 ; 54:2269-2276.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 :317-324

Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. Neurology. 2000; 55: 1278-1283.

Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA. 2003; 289: 210-216.

Van Dongen MCJM, van Rossum E, Kessels AGH, Sielhorst HJG, Knipschild PG. The efficacy of ginko for elderly people with dementia and age-asso-

ciated memory impairement: new results of a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc. 2000; 48: 1183-1194.

Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract. 2002; 56: 441-46.

Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. Drugs Aging. 2004; 21: 453-478.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int J Geriatr Psychiat. 1999; 14: 135-146.

Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology. 2001; 57: 489-495.

Yaffe K, Fox P, Newcomer R, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. JAMA 2002; 287:2090-2097

Terapie anti-ivecchiamento ed evidenze scientifiche

Allen TW. Exercise: the antiaging antidote? J Am Osteopath Assoc. 1994;94:378, 380.

Altwein JE, Keuler FU. Prevention and complementary medicine in agin. Urologe A. 2002;41:318-24.

Banks WA, Farr SA. Antiaging methods and medicines for the memory. Clin Geriatr Med. 2004;20:317-28.

Butler RN, Fossel M, Harman SM, Heward CB, Olshansky SJ, Perls TT, Rothman DJ, Rothman SM, Warner HR, West MD, Wright WE. Is there an antiaging medicine? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:B333-8.

Fisher A, Morley JE. Antiaging medicine: the good, the bad, and the ugly. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:M636-9.

Fisher AL, Hill R. Ethical and legal issues in antiaging medicine. Clin Geriatr Med. 2004;20:361-82.

Floyd RA, Hensley K, Forster MJ, Kelleher-Anderson JA, Wood PL. Nitrones as neuroprotectants and antiaging drugs. Ann N Y Acad Sci. 2002;959:321-9.

Greene J. Melatonin for the masses. Antiaging entrepreneurs peddle therapies that promise to cheat the clock. Hosp Health Netw. 1998 ;72:32-4, 3.

Holmes DJ. Naturally long-lived animal models for the study of slow aging and longevity. Ann N Y Acad Sci. 2004;1019:483-5.

Huether G. Melatonin as an antiaging drug: between facts and fantasy. Gerontology. 1996;42:87-96.

Ingram DK, Anson RM, de Cabo R, Mamczarz J, Zhu M, Mattison J, Lane MA, Roth GS. Development of calorie restriction mimetics as a prolongevity strategy. Ann N Y Acad Sci. 2004;1019:412-23.

Juengst ET, Binstock RH, Mehlman MJ, Post SG. Aging. Antiaging research and the need for public dialogue. Science. 2003 28;299(5611):1323.

Knook DL. Antiaging strategies. Ann N Y Acad Sci. 1992 21;663:372-5.

Lambert AJ, Merry BJ. Effect of caloric restriction on mitochondrial reactive oxygen species production and bioenergetics: reversal by insulin. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004 ;286:R71-9.

Landow K. Patient notes: cosmetic antiaging treatments. Postgrad Med. 2003;114:91-2.

Masoro EJ. Caloric restriction and aging: an update. Exp Gerontol. 2000;35:299-305.

Masoro EJ. Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. Exp Gerontol. 1998;33:61-6.

Miller CA. Hormones as antiaging remedies. Geriatr Nurs. 2001;22:111-2.

Navarro A. Mitochondrial enzyme activities as biochemical markers of aging. Mol Aspects Med. 200425:37-48.

Rattan SI. Mechanisms of hormesis through mild heat stress on human cells. Ann N Y Acad Sci. 2004;1019:554-8.

Smith JV, Heilbronn LK, Ravussin E. Energy restriction and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7:615-22.

Stock GB. The pitfalls of planning for demographic change. Ann N Y Acad Sci. 2004;1019:546-51.

Suga Y. Prevention and antiaging therapy for skin aging. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2004;41:601-3.

Ukraintseva SV, Arbeev KG, Michalsky AI, Yashin AI. Antiaging treatments have been legally prescribed for approximately thirty years. Ann N Y Acad Sci. 2004;1019:64-9.

Vojta CL, Fraga PD, Forciea MA, Lavizzo-Mourey R. Antiaging therapy: an overview. Hosp Pract (Off Ed). 2001 15;36:43-9.

Yamada Y, Sekihara H. DHEA: hormone as antiaging remedies. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2003;40:421-8.

Zs-Nagy I. Pharmacological interventions against aging through the cell plasma membrane: a review of the experimental results obtained in animals and humans. Ann N Y Acad Sci. 2002;959:308-20; discussion 463-5.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

Prefazione . . . . . » 7

Aspetti demografici ed epidemiologici dell'invecchiamento . . . . . » 9

Biologia dell'invecchiamento . . . . . » 24

Deterioramento cognitivo, demenze degenerative e invecchiamento:

aspetti diagnostici . . . . . » 41

Trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer . . . . . » 50

Terapie anti-invecchiamento ed evidenze scientifiche . . . . . » 60

Bibliografia . . . . . » 72

Indice . . . . . » 92

Caleidoscopio
Italiano

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12.Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali.* Gennaio '88.

32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2).* Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie.* Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni.* Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.* Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina.* Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I.* Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.* Luglio '89.
45. Contu L., Arras M..: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.* Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio.* Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.* Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana.* Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito.* Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio.* Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri.* Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo.* Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva.* Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari.* Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.* Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).* Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).* Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica.* Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni.* Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa.* Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia.* Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101.Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.
103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.

104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.:***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**

139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*****. Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*****. Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
160. Canini S.: ***Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato.*** **Novembre 2002.**
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**
170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**

172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.* Novembre 2003.
173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.* Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".* Aprile 2004.
178 Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.* Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.* Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.* Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare.* Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.
185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: *Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.
186. Paganetto G.: *Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*. Gennaio 2005.
187. Savron G.: *La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*. Febbraio 2005.
188. Magrì G., Baghino E., Floridia M., Ghiara F.: *Leishmania.* Marzo 2005.
189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., PasinaL.: *Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*. Aprile 2005.

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Azione concertata alla verifica qualità delle riviste edite dalla Medical Systems SpA

Questionario per la fase di valutazione **Genova, Maggio 2004**

Il questionario ha lo scopo di studiare il grado di soddisfazione degli utenti delle pubblicazioni scientifiche della Medical Systems SpA al fine di migliorare continuamente il prodotto offerto ed indirizzare le scelte strategiche per i prossimi anni

Barrare con una crocetta le voci di interesse.

Le risposte ai questionari saranno esaminate ed elaborate. Se avete problemi con le domande, o se non siete sicuri delle risposte, segnalatelo nel questionario o contattateci. In base alle vostre osservazioni riportate sul questionario si potrà decidere quali innovazioni introdurre. Vogliamo ringraziarVi per aver trovato il tempo di compilare questo questionario.Tra tutti coloro che avranno risposto al questionario verrà sorteggiato.....

Quale è il nome e la città del vostro ospedale?_____

Numero dei letti per "acuti" nel vostro ospedale (inclusi i letti neonatali):_____

Come potreste definire il vostro ospedale?
a. un ospedale generale
b. un grande ospedale generale con strutture per l'insegnamento agli studenti in medicina
c. un ospedale universitario

Quanti pazienti sono stati ricoverati nel vostro ospedale nell'ultimo anno solare/finanziario?_____

Quante provette primarie vengono processate in un giorno nel laboratorio dell'Ospedale?_____

Conoscete le seguenti riviste:

• Caleidoscopio	sì -	no -	• Guida Pratica Immulite	sì -	no -
• Pandora	sì -	no -	• Pandora	sì -	no -
• Journal of Clinical Ligand Assay	sì -	no -	• Tribuna Biologica e Medica	sì -	no -
• GALA	sì -	no -	• Caleidoscopio illustrato	sì -	no -
• Caleidoscopio letterario	sì -	no -			

1. Come valuta la **rilevanza** degli argomenti trattati nel **Caleidoscopio**?

Non rilevante	Poco rilevante	Abbastanza rilevante	Rilevante	Molto rilevante

2. Come valuta la **qualità** educativa fornita dal **Caleidoscopio**?

Scarsa	Mediocre	Soddisfacente	Buona	Eccellente

3. Come valuta la **efficacia** del **Caleidoscopio** per la Sua formazione?

Inefficace (non ho imparato nulla)	Parzialmente efficace (mi ha confermato che non ho necessità di modificare la mia attività)	Abbastanza efficace (mi ha stimolato a modificare alcuni aspetti dopo aver acquisito ulteriori informazioni)	Efficace (mi ha stimolato a cambiare alcuni elementi della mia attività)	Molto efficace (mi ha stimolato a cambiare in modo rilevante alcuni aspetti della mia attività)

Suggerimenti, commenti e proposte_____

_____

_____
(Firma)

I dati raccolti sono strettamente confidenziali, verranno utilizzati a fini statistici e trattati nel rispetto della legge sulla Privacy (L.675/96)

_____
(Firma)

Consegnare al collaboratore o spedire a Sergio Rassu, Via Pietro Nenni, 6 – 07100 Sassari

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 23, numero 189

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Maria Speranza Giola
Giovanna Nieddu

EDITORE

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia Nuova ATA
Via Giovanni Torti, 32c/r - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Aprile 2005
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano