

PROGRAMMA DI VALUTAZIONE COMPLESSIVA-INTENSIVA PER LA PREVENZIONE

Cucinotta D.

Centro di Bioregolazione Antiaging, Parma

Riassunto: I dati demografici individuano un progressivo incremento degli anziani con un conseguente aumento di patologie croniche a carattere degenerativo e/o causali di disabilità e di dipendenza. Lo scenario è cambiato: dovremmo per forza di cose pensare ad una medicina tecnologica ed intensiva, ma anche ad una medicina preventiva e continuativa: sarà necessario utilizzare "nuove lenti di ingrandimento" di tipo "progressivo", che permettano di vedere bene da vicino (patologia acuta o problema emergente) ma anche da lontano (la fase presintomatica, e quella cronica, di stabilizzazione). Nonostante questi grandi ed indiscutibili successi della medicina scientifica, vi sono molti dubbi sul futuro e sulla possibilità di garantire a tutti, nei prossimi anni, specie agli anziani, ai longevi ed ai centenari, le cure necessarie per mantenere un buono stato di salute e di efficienza fisica e mentale. Quello che preoccupa è l'aumento della speranza di vita e la lunga durata di alcune malattie che si associano ad un marcato grado di dipendenza funzionale, con necessità assistenziali globali elevate, che coinvolgono malato, famiglia, operatori sanitari e sociali e tutto il network assistenziale. L'obiettivo principale diventa quello di sostenere l'active aging e ciò può essere attuato con un programma di gerontologia preventiva, che è la vera antiaging medicine. Questo sistema (VIP) è stato creato ad hoc per valutare precocemente errori, omissioni, eventuali forme di abuso, dati anamnestici ed ereditari e le conseguenze a livello funzionale, per definire un progetto di miglioramento. L'educazione e la prevenzione sono i due capisaldi per il mantenimento della salute in ogni età ed è indispensabile che gli anziani siano parte attiva nel realizzare un programma di vita che favorisca il massimo livello di indipendenza funzionale. La valutazione intensiva preventiva prende in esame i dati anamnestici, ambientali, sociali, sanitari, comportamentali, culturali, di genere e le fasce di età, e tramite la trasformazione di punteggi grezzi in valori ponderati, permette di esprimere un indice multidimensionale del grado di invecchiamento, e di verificare le aree di miglioramento.

Summary: Mass health screenings are conducted to promoting primary and secondary prevention of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, cardiovascular diseases and tumors. A new kind of preventive medicine must be developed, taking into consideration the possibility to obtain the extension of life expectancy and of independent life. This program is based on an intensive-comprehensive clinical assessment, taking into consideration gender, normal habits, sexual behaviour, nutrition, mood disorders, body image, vitality parameters, the screening of cognition, test of performance of upper and lower limbs, blood test results, skin evaluation, visual and auditory acuity etc. To evaluate health conditions the WHO has recommended the use of autonomy or competence as well as morbid conditions. The competence indispensable for living a socially independent life is defined as the higher level functional capacity. A great importance have social, ecological and psychological factors. A complete battery of evaluation has been created and validated to determine a multi-dimensional biological index and to define individualized program of intervention. If the goal is really to prevent or minimize the diseases and disabilities of old age, preventive efforts should actually start earlier in life, when many chronic degenerative diseases have their origin, before such factors have been present for too many years, and may have already caused frailty or irreversible dependency.

Key words: Antiaging, Medicine, Prevention.

Se la tendenza proseguirà bisognerà creare sistemi di assistenza e cura specifici per gli ultra centenari, che sono in tumultuosa crescita e reclamano il diritto di vivere in buone condizioni. Ciò si realizzerà anche grazie alle possibilità di attuare una gerontologia preventiva (Morley J.E., 2001), perché al giorno d'oggi viene preteso un miglioramento della qualità della vita. E. Bluke il creatore del Boogie-Woogie morto a New York poco dopo aver compiuto i cento anni si rammaricava per non aver "gestito meglio" il suo patrimonio genetico, e diceva "se avessi immaginato di poter vivere così a lungo avrei avuto maggior cura di me stesso"! Oggi in Italia l'attesa di vita media è di 77,8 anni per gli uomini e di 83,7 per le donne e secondo l'ISTAT nel 2020 gli ultra settantenni saranno più di 14 milioni, con 4 milioni di persone ultra ottantenni. In ambito sanitario e sociale le conseguenze di questo invecchiamento della popolazione possono essere drammatiche, con un notevole aumento delle malattie cronico degenerative e dei casi di non autosufficienza e disabilità medio grave, ed aumento esponenziale dei costi diretti ed indiretti. L'allungamento della vita media è stato un indiscusso successo: sarà un dovere di tutti vivere sì a lungo, ma il più possibile in condizioni di autonomia fun-

zionale. L'Italia si è trasformato da un paese di giovani ad un paese di vecchi; si resta giovani a lungo, quasi per sempre, almeno fin tanto che non sopraggiunge la tanto temuta disabilità. Ed il periodo di disabilità nell'ambito della nostra sempre crescente speranza di vita non si è ridotto rispetto al passato: si è spostato in avanti. Abbiamo una popolazione di vecchi che non vogliono essere anziani: il 72% degli ultra sessantenni dichiarano al CENSIS di "non sentirsi anziani" perché vi è stato un'allungamento del periodo di anzianità attiva, che precede di molto l'anzianità involutiva, quella delle malattie che creano dipendenza funzionale. L'immagine dominante oggi di un anziano è quella di una persona fragile, dipendente e che spesso rappresenta un peso per la comunità, mentre vi sono enormi variabilità nello stato di salute e nel grado di dipendenza negli anziani della stessa età e dello stesso sesso tra i diversi paesi e nella nostra nazione. L'educazione sanitaria e la prevenzione sono i due capisaldi per il mantenimento della salute in ogni età e nel prossimo futuro in tutti i paesi è indispensabile che gli anziani conservino il massimo livello di indipendenza funzionale favorendo l'ACTIVE AGING (WHO, Fig. 1).

L'ACTIVITY è lo snodo centrale nell'impatto



Fig. 1.

della condizione di salute sulla funzione dell'individuo (ICF, Fig. 2).

La prevenzione per il mantenimento di una buona condizione fisica, psicologica e cognitiva (indispensabile per garantire l'autonomia funzionale) non può basarsi solo sulla individuazione e/o correzione dei fattori tradizionali di rischio, ma deve individuare, valutare e correggere tempestivamente le fragilità, a livello di psiche e soma, ambiente, comportamento, abitudini di vita. Noi abbiamo oggi le tecnologie e le conoscenze mediche sufficienti per permettere ad una gran parte della popolazione di vivere più di 100 anni. (T. Grossmann, 2005).

Come e cosa fare? Prima di tutto bisogna rendersi conto che l'invecchiamento non è un nostro amico. L'invecchiamento è un nostro nemico (T. Grossman, 2005) ed un principio fondamentale della medicina antiaging è che l'aging deve essere considerato un nemico da combattere, come fosse una malattia. Quindi bisogna prevenire, diagnosticare, curare, riabilitare e riattivare. E per fare questo bisogna conoscere la persona che vuole iniziare a contrastare i meccanismi patologici della senescenza. Come fare? Utilizzando una metodica tipica della geriatria, in ambito di gerontologia preventiva: la valutazione olistica, attuata con una tecnologia multidimensionale che tenga conto di tutti i fattori di rischio funzionali e di prevenzione. (Cucinotta D., 2002).

È dalla terza decade che iniziano le ripercussioni del processo di invecchiamento, ma è dalla quinta decade che si comincia ad osservare la perdita progressiva di alcune performance ed è fondamentale evitare la dissipazione della ridondanza funzionale fornitaci da "Madre Natura".

Tutti noi dovremmo essere obbligati a mettere in atto i provvedimenti necessari per aumentare le nostre performance ed evitare quelli che tendono a dissiparle. Nel passato la medicina era preventiva, diagnostica, terapeutica e riabilitativa; quella del futuro dovrà anche garantire un intervento di riparazione o di recupero funzionale.

Oggi si può realizzare un check up antiaging personalizzato con finalità di prevenzione, in grado di evidenziare la normalità, la norma o l'anormalità in



Fig. 2.

cui si trova la persona nel momento della valutazione, tenendo conto del contesto ecologico e di un modello biopsicosociale di prevenzione. È una valutazione che si rifà al passato, ai criteri di Ippocrate, cioè psiche e soma sono inscindibili, ma inserita nel presente, e proiettata nel futuro.

La valutazione intensiva per la prevenzione (VIP)*

Tutte le età della vita possono beneficiare di una valutazione globale ed accurata, anche se i candidati ideali sono i cinquantenni ed i sessantenni di oggi che hanno tutta l'intenzione di conservare al meglio la loro giovinezza funzionale ed i settantenni ed oltre che vogliono individuare eventuali problemi quando ancora sono correggibili, prima che abbiano arrecato un danno irrecuperabile d'organo o di funzione. Si tratta di attuare un esame medico globale, secondo un protocollo strutturato, associato ad una attenta raccolta della storia e dei fattori di rischio di qualsiasi tipo e ad una serie di appositi test, non generici ma personalizzati, per misurare la capacità funzionale, e per avere un'idea della propria età biologica e ricevere indicazioni su ciò che si deve fare per stare in salute e per migliorare la qualità della propria vita, per garantire lo stato di salute (health) secondo quanto definito dalla WHO (physical, mental and social well being).

Si deve realizzare un programma di prevenzione individualizzato e contrattato con il singolo individuo. I fattori di rischio universalmente considerati tali sono principalmente in grado di evidenziare i fattori negativi di morbilità e mortalità e non sempre il rischio di dipendenza funzionale, perché non tengono conto della importante influenza della sfera psico-affettiva, della ereditarietà, dell'ambiente, dello stress e della rete sociale.

Nella gerontologia preventiva si ha una diagnosi che si basa sulla valutazione tempestiva e precoce delle capacità funzionali e tiene conto dei dati anagrafici, delle attività lavorative attuali e passate, dei risultati degli esami di laboratorio di base, dello stato

* VIP è un prodotto esclusivo di BONETÀ.

di salute (SF36) (Hawthorne G., 2007); della qualità della vita Euro Qol, della presenza di dolore, di una valutazione soggettiva del livello di salute, performance, dell'anamnesi fisiologica e patologica remota, dell'uso di farmaci, della presenza di disturbi complessi, delle capacità masticatorie, dello screening di alcune funzioni cognitive e della memoria, dell'anamnesi familiare, di anamnesi nutrizionale, di una autovalutazione dei sintomi di ansia e/o depressione, (Hamilton M., 1959-1960) del body uneasiness test (adattato) (Cash T.F., 1990), delle misure abituali di prevenzione caratteristiche per ciascun sesso e per fasce di età, di fattori vari di stress, della attività sessuale, dell'aspetto di cute e annessi, delle misure delle funzioni vitali e dello stress ossidativo in condizioni basali e dopo sforzo aerobico, e delle misure delle capacità funzionali degli arti superiori e di quelli inferiori, nonché dell'equilibrio, ecc, ecc.

L'analisi della composizione corporea con metodo impedenzimetrico è ormai una metodica consolidata per valutare lo stato nutrizionale, il metabolismo basale, l'acqua totale corporea, l'acqua extracellulare, l'acqua intracellulare, la massa magra, la massa grassa, l'angolo di fase, espressione globale del grado di efficienza dell'organismo.

L'antropometria, permette di individuare il biotipo ed il somatotipo e di definire, con l'uso di strumenti assai semplici, l'eventuale presenza di fattori di rischio costituzionali o comunque correlati a disturbi del comportamento alimentare e/o dello stato nutrizionale.

La misurazione della saturazione di ossigeno mediante la pulsossimetria, è un metodo di monitoraggio semplice e continuo dell'utilizzazione della capacità di trasporto dell'ossigeno.

I radicali liberi, molecole con un elettrone disaccoppiato, sono estremamente instabili e reattivi. Hanno un forte effetto ossidante su tutte le molecole con cui vengono in contatto, dando origine al fenomeno dello stress ossidativo. In condizioni normali le difese dell'organismo neutralizzano l'azione dei radicali liberi, ma si possono verificare, specie in condizioni di stress di qualsiasi natura, momenti di eccessiva produzione di radicali o di una minor capacità antiossidante, per cui si realizza uno sbilanciamento ossidativo causa di danno cellulare, talora temporaneo, talora definitivo.

Si tratta in pratica di utilizzare in modo strutturato metodiche di uso comune, consolidate e con adeguate evidenze scientifiche.

Ad ogni funzione valutata viene attribuito un punteggio (ricavato da una formula matematica che trasferisce un fattore di rischio o di protezione, come valore grezzo, in un valore ponderato); e la sommatoria di questi punteggi viene rapportata ad un valore percentuale.

L'indice che si ricava è indicativo dell'interazione complessa al livello del singolo individuo di fattori genetici, di genere, età dipendenti, culturali,

delle determinanti economiche, sociali, somatiche, personali, comportamentali, e sanitarie che agiscono sull'active aging, nel rispetto del modello proposto dalla WHO 2002.

L'indice è di supporto al medico esperto nella formulazione di un giudizio clinico e di un piano di mantenimento o di miglioramento o di "manutenzione".

Conclusioni

"Age management medicine" è attualmente l'imperativo d'oltre oceano ove il problema dell'invecchiamento viene affrontato in modo globale, poiché i cambiamenti sociali, culturali, ambientali che si associano a quelli dovuti all'invecchiamento biologico ed ai danni da patologia richiedono un intervento di management.

Ciò sta rivoluzionando il concetto di prevenzione e l'individuazione dei fattori di rischio che non riguardano più solo la morbilità, la mortalità, ma anche la disabilità, la dipendenza, la qualità di vita, la soddisfazione di vita ed il cosiddetto invecchiamento patologico.

Pianificare la vecchiaia è una necessità, non solo dal punto di vista economico, se si vuole fornire una longevità in salute.

Ciò può essere attuato diffondendo atteggiamenti proattivi e non solo preventivi, per promuovere il benessere tramite comportamenti di auto-responsabilizzazione del cittadino già in età adulta, di adeguata informazione sui cambiamenti età correlati e su come contrastarli, evitando innanzitutto abitudini scorrette, a qualsiasi età e di qualsiasi natura e correggendo tempestivamente quei danni "minori" che quando vengono trascurati, perché si ritiene che l'invecchiamento sia un danno incurabile, generano scompensi a cascata ed una situazione di non ritorno.

È impossibile fermare le lancette dell'orologio biologico, ma bisogna evitare di mandarle avanti più in fretta del normale!

Uno stile di vita in grado di promuovere una senescenza in salute e in buono stato funzionale deve basarsi su una nutrizione adeguata e su attività fisica: suggerire e stimolare la popolazione a nutrirsi bene ed a fare esercizio fisico con regolarità è poco costoso e molto efficace, ed è un sistema per diminuire l'incidenza e la progressione delle malattie età - correlate (Washburn R.A. 2002). Quanto è più precoce l'intervento, tanto migliori saranno i risultati. "Earlier is better" è il criterio guida per una longevità indipendente, ma è sempre meglio tardi che mai. L'importante è intendersi e non eludere l'esecuzione di valutazioni fondamentali: la diagnostica funzionale, in ambito gerontologico, dovrà arrivare a soppiantare quella tradizionale che viene chiamata "clinica", anche per quanto riguarda la prevenzione. Attualmente una diagnosi tempestiva permette un intervento riparativo o di rigenerazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Morley J.E.: Aging succesfully Special issue vol.11 n. 1: 1-17.
2. Grossman T. Latest advances in antiaging medicine Keio J Med. 2005 Jun; 5: 85-94.
3. Cucinotta D.: La valutazione funzionale intensiva per la prevenzione (how old is older?) Geriatria vol XIV n.5 sett-ott 2002, 265-268.
4. Hawthorne G., Osborne R.H., Taylor A., Sansoni J.: The SF36 Version 2: critical analyses of population weights, scoring algorithms and population norms. Qual Life Res. 2007 Feb 1.
5. Hamilton M. et al.: A rating scale for depression J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960 Feb;23: 56-62.
6. Hamilton M.: The assessment of anxiety states by rating Br J Med Psychol. 1959; 32(1): 50-55.
7. Cash T.F., Counts B., Huffine C. E: Current and vestigial effects of overweight among women: Fear of fat, attitudinal body image, and eating behaviors Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment Volume 12, Number 2 June, 1990; 157-167.
8. Washburn R.A., Zhu W., McAuley E., Frogley M., Figoni S.F.: The physical activity scale for individuals with physical disabilities: development and evaluation. Arch Phys Med Rehabil. 2002 Feb; 83(2): 193-200.

LA GENETICA IN GERIATRIA: DAL FATTORE DI RISCHIO ALLA FARMACOGENETICA

Pilotto A.^{1,2}, Seripa D.², Matera M.G.², Franceschi M.¹, Dallapiccola B.^{2,3}

¹ *Unità Operativa di Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

² *Laboratorio di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Ricerca, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

³ *Istituto "CSS-Mendel", Roma*

Invecchiamento, complessità e genetica

L'invecchiamento è un fenomeno complesso nel quale fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per provocare un processo degenerativo caratterizzato da modificazioni biologiche che intervengono a livello molecolare, cellulare e sistemico. Il termine complesso indica la presenza di una sicura componente genetica che, pur essendo necessaria, non è tuttavia sufficiente per iniziare il processo di invecchiamento. Solo la presenza di una componente ambientale accanto a quella genetica rende l'invecchiamento un fenomeno chiaramente manifesto. Naturalmente, la sola presenza della componente ambientale non è sufficiente per iniziare il processo di invecchiamento (1).

In realtà in questi ultimi anni abbiamo osservato un allungamento significativo della aspettativa di vita; tale fenomeno demografico è avvenuto senza che siano intervenute modifiche rilevanti nei fattori genetici, ma fondamentalmente influenzando l'ambiente in cui si sviluppa e cresce l'essere umano. Ciò non toglie comunque che la componente genetica possa avere un ruolo significativo, anche se solo in parte conosciuto, per interpretare alcuni degli aspetti dell'invecchiamento come fenomeno biologico (2). Di fatto, oggi noi sappiamo che la vecchiaia ha a che fare anche con quelle che sono le nostre caratteristiche genetiche. Scopo del presente articolo è quello di riassumere le attuali conoscenze e/o ipotesi sul ruolo dei fattori genetici nella interpretazione dei meccanismi biologici che sottendono all'invecchiamento.

La variabilità genetica

Le differenze somatiche che noi osserviamo tra persone diverse (differenze fenotipiche) sono fondamentalmente in relazione a due eventi genetici che conferiscono la cosiddetta variabilità genetica: le mutazioni rare, cioè presenti nella popolazione generale con una frequenza <1%, e le mutazioni comuni, presenti nella popolazione con una frequenza >1%. Queste ultime sono dette polimorfismi. Tutti noi possediamo nel nostro genoma sia mutazioni rare che polimorfismi (3). Mentre le mutazioni, più recenti dal punto di vista evolutivo, sono rare variazioni genetiche responsabili di importanti cambiamenti fenotipici come avviene nelle malattie semplici (malattie mendeliane), i polimorfismi, molto più antichi da un punto di vista evolutivo, sono comuni variazioni genetiche responsabili di minimi cambiamenti fenotipici (ad

esempio i gruppi sanguigni), che spesso mediano l'interazione con i fattori ambientali. I polimorfismi sono le variazioni genetiche più spesso coinvolte come fattori di rischio (o suscettibilità) nelle malattie complesse. Ad esempio, recentemente è stato descritto, per la prima volta, un raro allele del polimorfismo dell'apolipoproteina E (apoE) avvenuta in età tardiva in un soggetto con malattia del motoneurone (4).

I polimorfismi sono molto probabilmente coinvolti anche nel fenomeno dell'invecchiamento. È noto che all'interno di una coorte di soggetti sani della stessa razza provenienti dalla medesima area geografica, e quindi con lo stesso background genetico, esiste una grande variabilità nella lifespan. Questo fenomeno è dovuto proprio ai polimorfismi, cioè a piccole differenze presenti nel corredo genetico delle diverse persone. Chiarire in che proporzione ed in che modo queste differenze genetiche siano responsabili di questa variabilità è fondamentale per capire i meccanismi dell'invecchiamento e della longevità. Al riguardo, un recente studio condotto su una popolazione di 1344 soggetti sani e 64 centenari provenienti dall'area del Gargano ha dimostrato nei maschi una associazione dell'allele $\mu 2$ del polimorfismo dell'apolipoproteina E (apoE) con l'invecchiamento sano e la longevità; dallo stesso emerge anche una significativa associazione tra longevità e polimorfismo D del gene angiotensin-converting enzyme (ACE) (5).

Processi metabolici coinvolti nell'invecchiamento

I meccanismi biologici e cellulari responsabili dell'invecchiamento non sono ancora definiti; è opinione corrente che probabilmente il processo coinvolge una serie di fattori multipli come: (1) stress ossidativo con conseguente danno delle proteine e del DNA (6); (2) infiammazione cronica non-infettiva causata da una aumentata produzione di citochine (7); (3) aumento plasmatico degli acidi grassi liberi con conseguente condizione di resistenza tissutale all'insulina; (4) accumulo di prodotti di scarto cellulare come ad esempio la amiloide; (5) attivazione del sistema dell'angiotensina e/o alterazioni del sistema neuroendocrino; (6) perdita di cellule mature post-mitotiche con conseguente riduzione del numero dei neuroni e/o cellule muscolari (8).

In particolare, l'accumulo nella cellula di radicali liberi dell'ossigeno, comunemente chiamati specie reattive dell'ossigeno (ROS), è un fattore

influenzante l'invecchiamento. I ROS vengono prodotti nei mitocondri come prodotti secondari del metabolismo mitocondriale stesso oppure come prodotti dell'interazione con sostanze esogene presenti nell'ambiente; chimicamente i ROS sono composti dell'ossigeno con elettroni spaiati quali l'anione superossido (O_2^-), l'ossido nitrico (NO) ed il radicale idrossilico (OH). La presenza di un elettrone libero rende questi composti altamente reattivi e dannosi per i sistemi biologici, in grado di reagire, e quindi di danneggiare DNA, proteine e gli stessi mitocondri (6). I mitocondri, infatti, con l'invecchiamento si riducono di numero e aumentano in dimensioni, e questo processo avviene in maniera indiscriminata in tutte le cellule dell'organismo.

Il bilancio calorico della cellula ha un ruolo chiave nel favorire la longevità. È noto che una dieta ipocalorica, ma nutrizionalmente bilanciata, rallenta nell'animale i processi d'invecchiamento. La restrizione calorica (RC), infatti, abbassa le concentrazioni dell'ormone tiroideo triiodotironina (T3), che controlla il metabolismo cellulare e l'omeostasi energetica dell'organismo. È questo ormone che controlla la temperatura del corpo, il metabolismo cellulare e probabilmente la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, tutti fattori importanti nel modulare i processi d'invecchiamento.

Un regime equilibrato di RC è anche in grado di ridurre la concentrazione di una potente molecola infiammatoria, il cosiddetto tumor necrosis factor di tipo alfa (TNF- α). La combinazione di queste due condizioni, ovvero bassi livelli di T3 e ridotto stato infiammatorio, potrebbe giocare un ruolo fondamentale nel rallentare i processi d'invecchiamento, riducendo il metabolismo basale e il danno ossidativo nei tessuti e nelle cellule.

Recentemente, un trial condotto sull'uomo ha dimostrato che la RC bilanciata condotta per un periodo di 6 mesi ha significativamente ridotto due markers di longevità, come la concentrazione a digiuno dell'insulina (a parità di concentrazione glicemica e di DHEAS) e la temperatura corporea, così come il danno del DNA (9).

Mutazioni e/o polimorfismi nei geni che producono proteine che siano parte integrante di questi processi biochimici coinvolti nell'equilibrio energetico della cellula possono giocare un ruolo significativo nella longevità.

Geni e invecchiamento

Per quanto riguarda gli aspetti genetici dell'invecchiamento, è noto che vi sono specifici geni che codificano le proteine coinvolte nei singoli processi biochimici cellulari. Quando questi geni sono mutati, sia che contengano mutazioni, sia che risultino polimorfici, cioè contengano polimorfismi, non funzionano o funzionano male, accelerando il fenomeno dell'invecchiamento. Ad esempio, nei topi da laboratorio nei quali viene indotta una ridottissima espressione del gene Klotho si manifesta una sin-

drome del tutto simile all'invecchiamento fisiologico (10); preliminari osservazioni nell'uomo sembrano indicare una significativa associazione di alcuni polimorfismi del gene Klotho con un fenotipo metabolico caratteristico di buono stato nutrizionale (11). In alcuni geni della famiglia foxo, invece, una particolare combinazione di polimorfismi risulta avere una certa influenza sulle malattie che portano ad una mortalità elevata in età avanzata (12). Recentemente l'inibizione del sistema renina-angiotensina è stato suggerito come possibile meccanismo protettivo nei confronti dell'invecchiamento (13); preliminari risultati su soggetti anziani ospedalizzati sembrano indicare in effetti una associazione tra polimorfismi del gene ACE D/I e aumentato rischio di disabilità funzionale (14).

Il DNA non è una molecola statica, ma dinamica. Inoltre, anche se custodita in una zona apposita della cellula, il nucleo, non è protetta da molti degli eventi che avvengono nel citoplasma. Essa può subire quindi cambiamenti di forma, manipolazioni, danni e riparazioni. I sistemi che riarrangiano ed aggiustano il DNA, i cosiddetti sistemi di riparazione del DNA, hanno un ruolo fondamentale nella vita di un organismo (15). Le persone che hanno mutazioni nei geni che codificano per gli enzimi coinvolti in questi sistemi sono persone che invecchiano prima, mostrando tutta una serie di sindromi progeroidi (Xeroderma Pigmentosum, Sindrome di Cockayne, Sindrome di Werner, Sindrome di Bloom). Nella sindrome di Werner, ad esempio, caratterizzata dall'insorgenza precoce di sintomi di diverse malattie età-correlate (16), vi è una alterazione del gene WRN che provoca appunto difetti nel sistema di riparazione del DNA (17).

Anche i cromosomi, le strutture nelle quali è organizzato il DNA per la sua conservazione e per tutti i processi a cui viene sottoposto durante la divisione cellulare, sono organizzati in maniera dinamica e complessa. In particolare i telomeri sono delle strutture che fanno parte del cromosoma, e proteggono le sue due estremità. Essi sono composti da sequenze di DNA ripetute (sequenze telomeriche) e da una serie di proteine che hanno sia una funzione puramente strutturale, sia da enzimi, che controllano il funzionamento e la corretta stabilità dei telomeri (18). Nel corso della vita le sequenze telomeriche si accorciano. Questo è un processo normale, fisiologico. Le sequenze telomeriche vengono perse al ritmo di 25-30 ripetizioni/anno. Chi le perde più in fretta invecchia prima. Nella sindrome di Down, tipica sindrome progeroide, le sequenze telomeriche vengono perse ad un ritmo annuale 5 volte superiore rispetto a quello fisiologico (19). Nella sindrome di Werner, alterazioni nel gene WRN provocano anche difetti dell'enzima deputato alla conservazione delle sequenze telomeriche (telomerasi). Al contrario, nelle cellule neoplastiche, caratterizzate da una proliferazione indiscriminata, le sequenze telomeriche non vengono perse, ma conservate nel corso degli anni (20).

Esistono anche tutta un'altra serie di geni, non associati a malattie genetiche nel senso classico del termine, di cui non abbiamo ancora ben chiaro il loro ruolo nei processi biochimici della cellula, ma che tuttavia sono stati studiati per essere a ragione più o meno associati ad invecchiamento e longevità tramite la presenza di polimorfismi più o meno comuni. I più conosciuti tra questi sono riportati nella Tab. 1.

Farmacogenetica

La farmacogenetica si occupa dello studio delle variazioni del DNA responsabili della variabilità nella risposta terapeutica e/o nella suscettibilità alle reazioni avverse ai farmaci che si osservano comunemente nella pratica clinica.

Molti farmaci impiegati nell'anziano, infatti,

sono substrati di enzimi, principalmente della famiglia dei citocromi CYP450; anche a causa di un solo polimorfismo in uno dei geni che codificano per tali famiglie di enzimi, la efficienza dell'attività enzimatica può risultare variabile, dando così origine nell'uomo a tre fenotipi: metabolizzatori lenti, intermedi e ultrarapidi. È evidente che i soggetti con fenotipo di metabolizzatore lento saranno più a rischio di accumulo di farmaco (e quindi potenzialmente di reazione avversa) mentre i soggetti con fenotipo di metabolizzatore ultrarapido saranno a rischio di non avere concentrazioni efficaci del farmaco nel sito di azione (e quindi potenzialmente un rischio di mancata o ridotta risposta alla terapia) (21).

La famiglia dei geni dei Citocromi 450 (CYP) codifica per gli enzimi che sono responsabili del metabolismo di circa il 60% di tutti i farmaci impie-

Tab. 1 - Selezione dei maggiori geni candidati esaminati per il loro possibile coinvolgimento nel determinare la longevità, modificato da Christensen et al. (2)

Gene	Funzione della proteina	Fenotipo
<i>Apolipoproteina E (APOE)</i>	Ligando per il recettore delle LDL.	Consistentemente associato con la sopravvivenza e la longevità.
<i>Apolipoproteina C3 (APOC3)</i>	Componente primario delle VLDL e dei chilomicroni.	Associato con i fattori di rischio cardiovascolari e la longevità.
<i>Proteina transfer dei trigliceridi lisosomiali (MTTP)</i>	Trasporto dei trigliceridi, dei colesteril-esteri e dei fosfolipidi.	Dati di linkage e di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Proteina transfer dei colesteril-esteri (CETP)</i>	Trasporto dei colesteril-esteri	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Enzima convertitore dell'angiotensina I (ACE)</i>	Idrolisi l'angiotensina I in angiotensina II.	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Recettore del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 (IGF1R)</i>	Segnalazione dello stato energetico cellulare.	Uno studio mostra associazione con la longevità.
<i>Hormone della crescita 1 (GH1)</i>	Componente del segnale insulinico intracellulare.	Uno studio mostra associazione con la sopravvivenza > 85 anni.
<i>Catalasi (CAT)</i>	Catalizza la decomposizione del perossido di idrogeno.	Nessuna associazione con la sopravvivenza.
<i>Superossido dismutasi 1 e 2 (SOD1, SOD2)</i>	Catalizzano la scomposizione del radicale superossido.	Uno studio mostra associazione con la longevità.
<i>Proteine di shock termico (HSPA1A, HSPA1L)</i>	Trasporto e conformazione delle proteine; funzioni immunitarie.	Varie associazioni non replicate in altri studi.
<i>Paraossonasi 1 (PON1)</i>	Conservazione della funzionalità delle HDL e protezione delle LDL dal danno ossidativo.	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Interleuchina 6 (IL6)</i>	Citochina immunoregolatoria.	Dati di associazione inconsistenti ma associata alla longevità in studi longitudinali.
<i>Emocromatosi ereditaria (HFE)</i>	Regolazione dell'assorbimento intestinale del ferro.	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR)</i>	Rimetilazione dell'omocisteina a metionina.	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Sirtuina 3 (SIRT3)</i>	Sconosciuta.	Varie associazioni non replicate in altri studi.
<i>Proteina tumorale p53 (TP53)</i>	Oncosoppressore.	Dati di associazione con la longevità inconsistenti.
<i>Fattore di crescita trasformante β1 (TGF1 β)</i>	Regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare e varie altre funzioni.	Uno studio mostra associazione con la longevità.
<i>Klotho (KL)</i>	Sconosciuta.	Due studi dimostrano un vantaggio nella sopravvivenza dell'eterozigote.

gati nella comune pratica clinica. Nell'uomo sono stati identificati almeno una cinquantina di geni CYP, suddivisi in famiglie CYP (identificate da un numero, CYP1, CYP2, CYP3 ecc.) che includono geni che condividono almeno il 40% della loro sequenza e sottofamiglie CYP (identificate da una lettera, CYP2A, CYP2B, CYP2C ecc.) che comprendono i geni che condividono almeno il 55% della loro sequenza. I singoli geni appartenenti ad una specifica famiglia e sottofamiglia, sono identificati da un numero (CYP2D1, CYP2D2, CYP2D3, ecc.) sono di fatto i responsabili della codifica dell'enzima funzionante. Ognuno di questi geni CYP può presentare variazioni di sequenza, ha cioè degli alleli che codificano per diverse isoforme proteiche. Pur essendo potenzialmente tutti i geni CYP coinvolti nel metabolismo di farmaci o altre sostanze esogene, nell'uomo i CYP maggiormente coinvolti nel metabolismo dei farmaci sono CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19.

La Tab. 2 riporta alcuni esempi di geni della famiglia del CYP450 responsabili del metabolismo di alcuni farmaci comunemente impiegati nella pratica clinica. La Tab. 3 invece riporta alcuni esempi di geni della famiglia del CYP450 responsabili di aumento del rischio di reazione avverse da farmaci.

Alcuni esempi della potenziale grande importanza clinica dello studio genetico per identificare soggetti a differente rischio/probabilità di efficacia/non efficacia terapeutica sono offerti da alcuni studi condotti in pazienti in terapia con anticoagulanti orali (22) o con aspirina a basso dosaggio (23). In questi studi appare evidente come variazioni

genetiche nei CYP2C9 e CYP3A4 comportino significative variazioni nella risposta terapeutica come aumentato rischio emorragico (nei soggetti trattati con anticoagulanti orali) o aumentato rischio di non-risposta (nei soggetti trattati con aspirina in prevenzione cardio e cerebrovascolare).

Recentemente uno studio condotto in pazienti anziani affetti da emorragia digestiva associata all'uso di FANS quali diclofenac, ibuprofene, naprossene, piroxicam o celecoxib ha documentato una significativa differenza nel polimorfismo del CYP2C9 rispetto a soggetti di medesima età e sesso che avevano assunto gli stessi farmaci ma che non avevano accusato nessun effetto collaterale a livello gastroduodenale (24).

Interessanti anche le preliminari segnalazioni relative ad una significativa associazione tra polimorfismi nel CYP2D6 e risposta terapeutica osservata in pazienti affetti da demenza di Alzheimer trattati per almeno 3 mesi con donepezil, un inibitore specifico dell'acetilcolinesterasi del SNC.

Appare evidente come, nella pratica clinica, la possibilità di identificare preventivamente, attraverso lo studio del genoma, il rischio di risposta/non risposta/effetto collaterale sia estremamente rilevante. Di fatto, la complessità dell'argomento e le difficoltà tecniche connesse agli studi di farmacogenetica non permettono assolutamente conclusioni definitive sull'argomento, ma i dati preliminari sopra riportati lasciano senz'altro intuire la concreta possibilità finalmente di instaurare in un prossimo futuro una vera terapia personalizzata per il paziente anziano.

Tab. 2 - Maggiori farmaci comunemente usati nella clinica che sono substrati per i geni della famiglia del Citocromo P450, modificata da Guzey et al. (21)

Cytochrome P450 (CYP) gene	Drug(s)
CYP2D6	Amitriptilina, Nortriptilina Clomipramina, Desipramina, Imipramina Codeina Flecainide Fluoxetina, Fluvoxamina Aloperidolo Metoprololo, Timololo Mexiletina Minaserina Perfenazina Risperidone Tioridazina
CYP2C9	Diclofenac, Naproxene, Piroxicam Ibuprofene Celecoxib, Glipizide, Tolbutamide Irbesartan, Losartan Fenitoina Sildenafil Terbinafina Warfarina
CYP2C19	Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina Diazepam Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo Moclobemide Proguaril

Tab. 3 - Esempi di polimorfismi genetici degli enzimi CYP-450 che si associano ad aumentato rischio di reazioni avverse da farmaci (modificata da Guzey et al.5)

Enzima	Farmaco	Reazione Avversa
Citocromo P-450 2D6 (CYP2D6)	Metoprololo Timololo	Bradycardia
	Amitriptilina Fluoxetina Fluvoxamina Aloperidolo	Sintomi extrapiramidali e discinesie tardive
	Tioridazina Warfarina	Prolungato intervallo Q-T Emorragia
	Tolbutamide Glipizide	Ipoglicemia
Citocromo P-450 2C9 (CYP2C9)	Celecoxib Diclofenac Ibuprofene Naprossene Piroxicam Diazepam Citalopram	Tossicità gastrointestinale? Tossicità cardiovascolare?
	Omeprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Pantoprazolo	Sedazione prolungata ?

BIBLIOGRAFIA

- Capri M, Salvioli S, Sevini F, Valensin S, Celani L, Monti D, Pawelec G, De Benedictis G, Gonos ES, Franceschi C. The genetics of human longevity. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1067: 252-263.
- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 436-448.
- Dallapiccola B, Novelli G. *Genetica medica essenziale 2nd eds.* 2006, Il Minotauro.
- Seripa D, Matera MG, Daniele A, Bizzarro A, Rinaldi M, Gravina C, Bisceglia L, Corbo RM, Panza F, Solfrizzi V, Fazio VM, Dal Forno G, Masullo C, Dallapiccola B, Pilotto A. The missing apoE allele. *Ann Hum Genetics* 2007 (doi: 10.1111/j.1469-1809.2006.00344.x).
- Seripa D, Franceschi M, Matera MG, Panza F, Kehoe PG, Gravina C, Orsitto G, Solfrizzi V, Di Minno G, Dallapiccola B, Pilotto A. Sex differences in the association of apoE and ACE gene polymorphisms with healthy aging and longevity: a population-based study from southern Italy. *J Gerontol Biol Sci* 2006; 61A: 918-923.
- Sohal RS, Mockett RI, Orr WC. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 575-586.
- Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 687-699.
- Fontana L, Klein S. Aging, adiposity and calorie restriction. *JAMA* 2007; 297: 986-994.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, Nguyen T, Martin CK, Volaufova J, Most MM, Greenway FL, Smith SR, Deutsch WA, Williamson DA, Ravussin E, Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1539-1548.
- Rosenblatt KP, Kuro-O M. Klotho, an aging-suppressor gene. *Horm Res.* 2007; 67 Suppl 1: 191-203.
- Seripa D, Franceschi M, Matera MG, Paris F, Cascavilla L, Longo MG, Orsitto G, Di Mario F, Scarcelli C, D'Ambrosio PL, Corritore M, Dallapiccola B, Pilotto A. The Phe352Val polymorphism in Klotho gene and the nutritional status in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 364-365.
- Kuningas M, Magi R, Westendorp RG, Slagboom PE, Remm M, van Heemst D. Haplotypes in the human Foxo1a and Foxo3a genes; impact on disease and mortality at old age. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 294-301.
- Basso N, Paglia N, Stella I et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept* 2005; 128: 247-252.
- Matera MG, Seripa D, Franceschi M, Placentino G, Orsitto G, D'Ambrosio PL, Niro V, Scarcelli C, Dallapiccola B, Pilotto A. Angiotensin converting-enzyme Insertion/Deletion polymorphism and functional disability in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 327.
- DNA damage and DNA repair. In: Best B. Mechanism of aging. Chapter XI. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Bohr VA. Deficient DNA repair in the human progeroid disorder, Werner syndrome. *Mutat Res.* 2005; 57: 252-259.
- Opreko PL, Cheng WH, von Kobbe C, Harrigan JA, Bohr VA. Werner syndrome and the function of the Werner protein; what they can teach us about the molecular aging process. *Carcinogenesis* 2003; 24: 791-802.
- Telomeres and aging. In: Best B. Mechanism of aging. Chapter XII. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>.
- Jenkins EC, Velinov MT, Ye L, Gu H, Li S, Jenkins EC Jr, Brooks SS, Pang D, Devenny DA, Zigman WB, Schupf N, Silverman WP. Telomere shortening in T lymphocytes of older individuals with Down syndrome and dementia. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 941-945.
- Orren DK. Werner syndrome: molecular insights into the relationships between defective DNA metabolism, genomic instability, cancer and aging. *Front Biosci* 2006; 11: 2657-2671.
- Guzey G, Spigset O. Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1411-1421.
- Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, Di Minno G. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 775-778.
- Lau WC, Gurbel PA. Antiplatelet drug resistance and drug-drug interactions: Role of cytochrome P450 3A4. *Pharm Res* 2006; 23: 2691-2708.
- Pilotto A, Franceschi M, Scarcelli C, Niro, Colaizzo D, Grandone E, Andriulli A, Di Mario F, Seripa D, Matera MG, Dallapiccola B. Genetic susceptibility to NSAID-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 363.
- Cascavilla L, Seripa D, Orsitto G, Gravina C, Pilotto A. Cytochrome P450-2D6 polymorphism and response to donepezil in elderly patients with Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 261.

NUTRITION AND AGING

Baeyens J.P.

Geriatrician, Chair European Nutrition for Health Alliance (1), President IAGG-ER, Clinical Section

Definition of malnutrition

Malnutrition is a condition in which a deficiency, excess or imbalance of food and/or food components causes measurable adverse effects on tissue, body form (shape, size and composition), function, clinical outcome and quality of life.

Malnutrition seen as under nutrition is the most frequent form of malnutrition that occurs in older persons.

Protein-energy malnutrition is present when insufficient energy and/or protein is available to meet metabolic demands. Protein-energy malnutrition may develop because of poor dietary protein or calorie intake, increased metabolic demands as a result of illness or trauma, or increased nutrient losses (2).

Epidemiology

All studies are indicating a high prevalence of malnutrition in the older population. 40 to 50% of non-institutionalised older persons are at a moderate to high risk for nutritional problems

In more selected populations groups its possible to estimate that 9 to 15% of older persons seen in the out-patient clinic, 12 to 50% of hospitalised older persons and 25 to 60% of older persons residing in institutional settings have one or more nutritional inadequacies. Some reports however are more pessimistic and found a prevalence of 60 to 100% in Nursing Homes. (Stratton et al. 2003, King et al. 2004, Abbasi et al. 1991).

With increasing age energy intakes declines significantly, and more than the diminished needs by decrements in the lean body mass and physical activity. In the National Health and Nutrition Examination Surveys the mean daily energy intake was approximately 1600 kcal for men and 1200 kcal for women, and more than 15 percent of older persons consumed less than 1000 kcal/d. In this context of diminished food intake its probable that many of these persons have an imbalanced diet, and have thus a lack of many nutritional components.

Malnutrition: an unknown problem

Older persons themselves, their families, the professionals who cares for hem are not aware of this problem.

For older people living at home in the community, the local family doctor is the first port-of-call. Yet awareness among family doctors of the symp-

toms and the risk of malnutrition is often alarmingly low. In a survey of UK family doctors about their awareness of malnutrition and use of nutritional support services, there was found that:

- 88% of respondents were not aware of any nutritional screening tool designed to identify patients at risk of malnutrition,
- only 13% always referred a patient at risk, or suffering from, malnutrition to an NHS Dietician,
- 40% never provided dietary advice to patients at risk of malnutrition prior to an elective admission to hospital (3).

According C.Pichard (4) 77% of all patients above 80 years are malnourished.

For most professional and non-professional carers, a dietician is a specialist for special diets, for obesity treatment or treatment of other specified diseases, but is not associated with fight against malnutrition!

Pathophysiology

Protein-energy malnutrition may occur as a consequence of inadequate intake alone (i.e. starvation) or in association with disease-activated physiologic mechanisms that affect body metabolism, composition, and appetite (i.e. cachexia). In the former (primary caloric deficiency state) the body adapts by using fat stores, while conserving protein and muscle, and the resulting physiologic changes are often reversible with resumption of usual intake and activity. Cachexia is marked by an acute phase response that is associated with elevated inflammatory mediators (e.g. tumor necrosis factor- α and interleukin-1) and increased protein and muscle degradation that may not be readily reversed by refeeding. Although cachexia is usually associated with specific chronic disease conditions (.g. cancer, infection, inflammatory arthritis) this state may develop in older persons without obvious disease (5).

Older persons may be at greater risk of not being able to recover from malnutrition once installed. (Pirlich et al.) (6)

Who is at risk for malnutrition?

Are at risk for malnutrition all (older) persons with a physical handicap or a cognitive deficit, living alone, or in institutions or in a hospital. All these persons are really at risk because they are not able to get and prepare the foods (they prefer).

All older persons staying for longer time in a

hospital are at risk, because generally the first aim of a hospital is not to give the excellent food of a first class restaurant, but deliver excellent technical medical care.

The poverty of many very old persons is also a treat to the nutritional state. In some situations people have to make a choice between food, paying their house rent, or the expenses of social contacts, etc.

Causes of malnutrition in the older persons

The causes of malnutrition can be divided in three categories: Social, economical and health related.

The social causes are numerous. Living alone is a common cause of malnutrition. Living alone means there is less stimulation to prepare good meals. For one person it's indeed a lot of work, and they eat only some foods not requiring a lot of preparation, and many times with the same content. A meal is more enjoyable when taken with other persons too. Living alone with a handicap or with cognitive deficit can make difficult to get the necessary ingredients to prepare the meal. The cooking process is also more difficult in these cases.

The economical aspects are also very important. It's well known that in many countries the incomes of the very old are not correlated with the increase of the expenses of the daily life. Poverty and long-standing retirement situation are situations to be aware of potentially malnutrition on economical grounds.

The health related aspects are better known, but some are generally forgotten as the poor oral and dental situation, or situation of depression and cognitive disorders that are both frequent in the very old. The diminution of the taste and smell is also an important factor in developing malnutrition. Some drugs are also important factors in the development of malnutrition (SSRI, digoxine, etc.).

In hospitals many patients have not their estimated nutritional provided for, despite sufficient food provision (Dupertuis et al.) (7). Since insufficient food intake was often attributed to causes other than disease, there should be potential to improve the hospital meal service. More than 40% of hospital food is wasted (Barton AD et al.) (8).

The situation is not better in Nursing Homes: It may be possible to get enough energy and most nutrients from the served food, but many elderly nursing homes residents did not eat enough (Suominen M et al.) (9).

Detection of malnutrition

Many easy to perform tests are now available to detect malnutrition:

- MNA, (Mini Nutrition Risk Index) - attach 1*
- MUST, (Malnutrition Universal Screening Tool)**
- GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index)

The Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) =

$(1.489 \times \text{albumin, g/l}) + (41.7 \times \text{present/ideal body weight})$.

Ideal body weight (Broca):

Men = Standing height in cm - 100

Female = (Standing height in cm - 100) - 5%

Measurement of Standing height by knee height (10):

Men = $96,50 + (1,38 \times \text{knee height}) - (0,08 \times \text{age})$ cm

Female = $89,68 + (1,53 \times \text{knee height}) - (0,17 \times \text{age})$ cm

Recommendations from the inaugural Conference of the European Nutrition for Health Alliance (London, 14th September 2005).

Detection

- Adopt measuring tools for nutritional/oral intake/clinical signs of malnutrition.

The absence of a universally-preferred screening tool for malnutrition has frustrated attempts to develop policy solutions. Ideally, such a screening tool should be adopted across Europe, so as to better enable cross-border comparison and learning.

- Universal mandatory malnutrition screening for older people must be adopted.

Screening should target older people where they are most vulnerable, in secondary care, residential care and in the community. Screening tools such as the "Malnutrition Universal Screening Tool" should be used with older people. Nutritional assessment should be incorporated into all geriatric assessment.

- Define and identify at risk groups.

Certain groups among the older persons are at particular risk of malnutrition. Research to identify these groups should be undertaken, and the results distributed among health and social care professionals.

Recommendations from the inaugural Conference of the European Nutrition for Health Alliance (London, 14th September 2005).

Awareness

- Malnutrition should be recognised as a primary disease.

Malnutrition, currently, is not on anyone's radar. It is not recognised as a significant problem of public health, nor as a preventable social phenomenon nor as a significant health risk in ageing populations. To receive the attention it needs, malnutrition must be recognised as a primary disease which warrants proactive detection, dedicated health promotion, and comprehensive treatment guidelines. Building it within this framework would prevent it from being "forgotten" as is currently the case. It would also stimulate professional awareness and scientific research.



Mini Nutritional Assessment MNA®

Last name:	First name:	Sex:	Date:
Age:	Weight, kg:	Height, cm:	ID. Number:

Complete the screen by filling in the boxes with the appropriate numbers.
Add the numbers for the screen. If score is 11 or less, continue with the assessment to gain a Malnutrition Indicator Score.

Screening

- A** Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?
0 = severe loss of appetite
1 = moderate loss of appetite
2 = no loss of appetite
- B** Weight loss during the last 3 months
0 = weight loss greater than 3 kg (6.6 lbs)
1 = does not know
2 = weight loss between 1 and 3 kg (2.2 and 6.6 lbs)
3 = no weight loss
- C** Mobility
0 = bed or chair bound
1 = able to get out of bed/chair but does not go out
2 = goes out
- D** Has suffered psychological stress or acute disease in the past 3 months
0 = yes
2 = no
- E** Neuropsychological problems
0 = severe dementia or depression
1 = mild dementia
2 = no psychological problems
- F** Body Mass Index (BMI) (weight in kg) / (height in m)²
0 = BMI less than 19
1 = BMI 19 to less than 21
2 = BMI 21 to less than 23
3 = BMI 23 or greater

Screening score (subtotal max. 14 points)
12 points or greater Normal – not at risk – no need to complete assessment
11 points or below Possible malnutrition – continue assessment

Assessment

- G** Lives independently (not in a nursing home or hospital)
0 = no
1 = yes
- H** Takes more than 3 prescription drugs per day
0 = yes
1 = no
- I** Pressure sores or skin ulcers
0 = yes
1 = no

Ref. Vellas B, Keller TL, Kofron G, et al. Overview of the MNA® - its History and Challenges. J Nutr Health Aging. 2020;10(4):50-60.
Bullock SL, Ficker JC, Salek A, Gagne J, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Patients: Developing the Short Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geriatr. 2021;66A(3):300-317.
Gagne J. The Mini Nutritional Assessment (MNA): Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging. 2016; 10(4):462.

© Nestlé, 1994, Revision 2006, N67200 12/09 10/01
For more information: www.nestle-elderly.com

- J** How many full meals does the patient eat daily?
0 = 1 meal
1 = 2 meals
2 = 3 meals
- K** Selected consumption markers for protein intake
• At least one serving of dairy products (milk, cheese, yogurt) per day yes no
• Two or more servings of legumes or eggs per week yes no
• Meat, fish or poultry every day yes no
0.0 = if 0 or 1 yes
0.5 = if 2 yes
1.0 = if 3 yes
- L** Consumes two or more servings of fruits or vegetables per day?
0 = no
1 = yes
- M** How much fluid (water, juice, coffee, tea, milk, ...) is consumed per day?
0.0 = less than 3 cups
0.5 = 3 to 5 cups
1.0 = more than 5 cups
- N** Mode of feeding
0 = unable to eat without assistance
1 = self-fed with some difficulty
2 = self-fed without any problem
- O** Self view of nutritional status
0 = views self as being malnourished
1 = is uncertain of nutritional state
2 = views self as having no nutritional problem
- P** In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?
0.0 = not as good
0.5 = does not know
1.0 = as good
2.0 = better

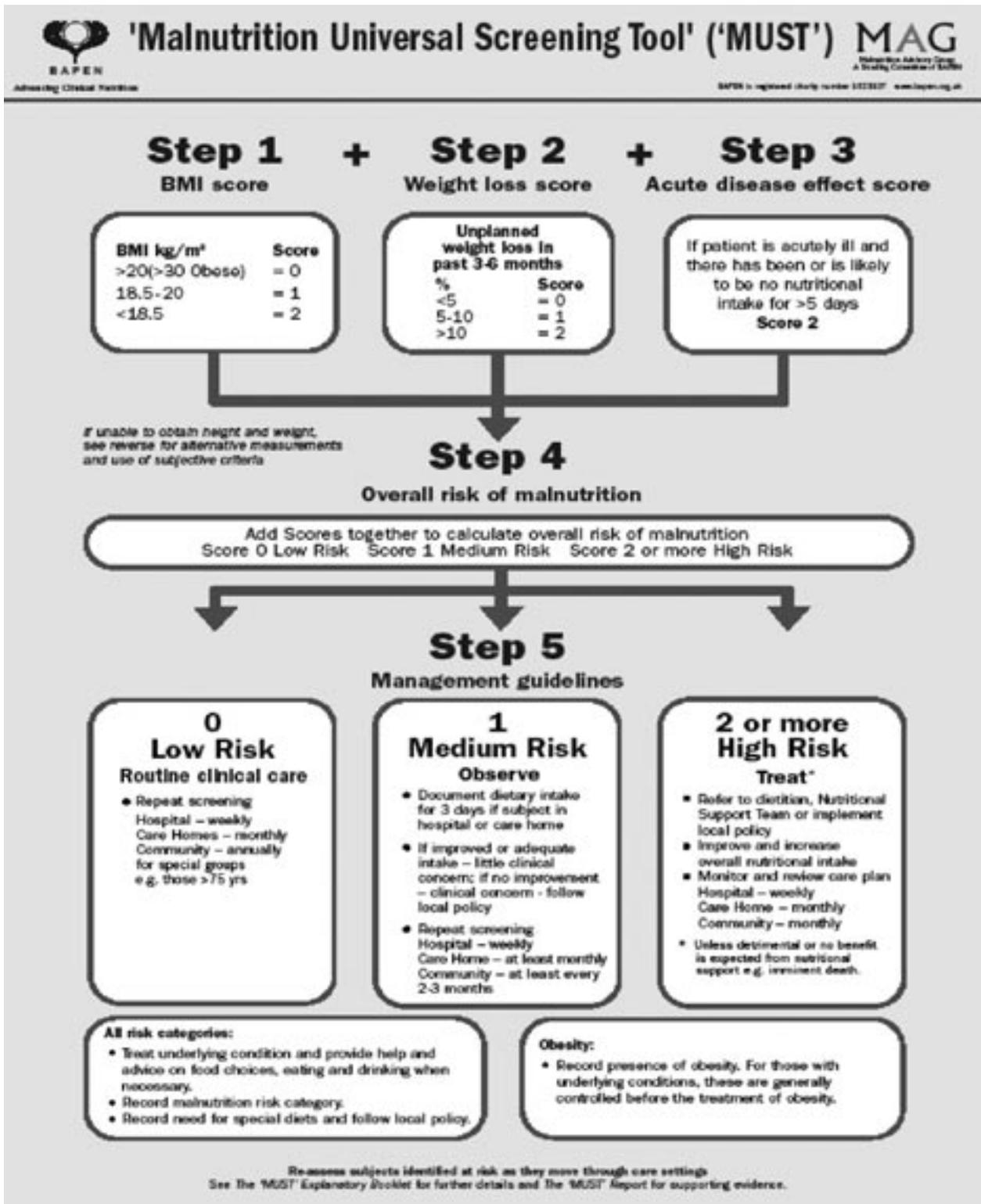
- Q** Mid-arm circumference (MAC) in cm
0.0 = MAC less than 21
0.5 = MAC 21 to 22
1.0 = MAC 22 or greater
- R** Calf circumference (CC) in cm
0 = CC less than 31
1 = CC 31 or greater

Assessment (max. 16 points)

Screening score

Total Assessment (max. 30 points)

Malnutrition Indicator Score
17 to 23.5 points at risk of malnutrition
Less than 17 points malnourished



**MUST, (Malnutrition Universal Screening Tool).

- *Professional education and training.*

Improving professional education is the key to the treatment of malnutrition. It is hugely important that health and social care professionals, and those working in the residential care, become aware of the prevalence of malnutrition, and are educated about detection and prevention. Governments must make this a key priority. Health professionals need more training in dealing with malnutrition, and expert nutrition organisations need to have a greater role in evaluating and determining the training of health professionals. Professional bodies should influence curriculum development in nutrition training for health professionals.

- *Awareness building among the public.*

Many of the interventions for preventing and treating malnutrition can be undertaken by friends and relatives. Greater public awareness of the problem is vital to beating malnutrition. Governments need to implement major public awareness-building campaigns to enlist the public in fighting malnutrition among the older persons.

Friends and relative can help to detect malnutrition, by identifying: weight loss, signs of apathy or depression, checking the fridge, "tell me what you had to eat yesterday" (Potocka).

- *Benchmarking*

Conference delegates recommended the use of benchmarking for malnutrition. Delegates identified the need to coordinate efforts to collect prevalence data in a standardised way, and the need for a uniform practice to compare burden of malnutrition across settings.

Nutritional interventions are effective

The Belgian College of geriatricians performed an interventional nutritional study in the geriatric departments of Belgium with a zero-measurement, followed by an intervention and finished by a new measurement. The effect was significant with an improvement of the nutritional status and a shorter length of stay in the hospital (Th.Pepersack) (11).

The use of nutritional supplements with older malnourished patients in the community resulted in reduced medical costs (hospital, nursing and other medical care) of 723 euro lower on average (Arnaud-Battandier et al.) (12).

A systematic review of evidence on the use of immunonutrition in hospital patients found that it was associated with lower infectious complications, and compared to immune-enhancing diets, a lower mortality rate (Heyland et al.) (13)

Recommendations from the inaugural Conference of the European Nutrition fir Health Alliance (London, 14th September 2005).

Interventions

Community settings

- *Promote nutrition as a social activity.*

It is easy to forget eating is a social activity, and that malnutrition is often associated with social isolation. Promoting the social aspect of eating is a cheap and highly effective way of preventing malnutrition among older people.

- *Recognise the role of social care agencies in promoting good nutrition.*

It is not just in secondary care that good nutrition should be promoted for older people. It is often forgotten that a key setting for preventing malnutrition among the older persons is the community. Social care agencies can promote nutrition and prevent many of the problems of malnutrition that later require the involvement of health professionals.

- *Promote self-assessment.*

Some of the simplest tests for detecting malnutrition can actually be self-administered. Educating older persons in self-assessment would be a very useful step in tackling malnutrition.

Hospital Care

- *Governance: create accountability at board level.*

Despite the importance of good nutrition many organisations across health and social care do not give the issue sufficient importance. It is to recommend that a formal accountability for nutrition should be created at the highest level of organisations, particularly hospitals.

Residential care

- *Residential care inspectors should be trained in nutrition, to enable the regular inspection of residential care providers for standards of nutrition.*

Health promotion and public health.

- *Make public health campaigns more effective*
- *Identify patients preferences; promote service user involvement.*

Malnutrition is a cost and a burden to individuals and to society

To individuals:

Somatic:

- Higher vulnerability to illness and other conditions;
- Increased mortality for a number of diseases;
- Reduced effectiveness of drugs;
- Impaired thermoregulation;
- Increases in falls;
- Leads to inactivity, pressure sores and thromboembolism.

Social and psychological:

- Depression, apathy and self-neglect;

- lack of self-esteem;
- possible confusion with slow recovery;
- low interest in food, leading to decreased interest in social interactions;
- mood behaviour shifts and changes in attitude (adapted from NICE 2005).

To individuals in hospital settings:

- Complication rates 2-3 times higher in malnourished surgical patients;
- Predisposition to infections and impaired recovery when infected
- Impaired wound healing, with prolonged length of stay in hospital;
- Reduced respiratory muscle strength (with long-term dependency on ventilators);
- Pneumonia and pulmonary failure (adapted from NICE 2005).

The cost of malnutrition among older persons for society:

- More frequently visiting their GP;
- Increased need and use of social and health care;
- Prolongation length of stay in hospital.

Recent data suggest that malnutrition in the UK

costs in excess of £7.3 billion each year, the bulk of the which arises from the treatment of malnourished patients in hospital (£3.8 billion) and in long-term facilities (2.6 billion). (Elia, BAPEN, 2005) (14).

Recommendations from the inaugural Conference of the European Nutrition fir Health Alliance (London, 14th September 2005).

Diminish cost and burden to society

- *Communicate the real costs of malnutrition to public and professionals;*
- *Present the economic opportunity for malnutrition interventions - awareness building;*
- *Make good nutrition a viable and attractive option;*
- *Further research to define the economic benefits of interventions on malnutrition;*
- *Who pays for nutritional solutions?*

Conclusion

Malnutrition must be recognised as a disease;
Malnutrition must be recognised as a social issue.

BIBLIOGRAFIA

1. ENHA, www.european-nutrition.org.
2. Wallace J.I., *Malnutrition and enteral/parenteral Alimentation* 1179-1192 in *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, W.H.Hazzard,) McGrawHill, 5th ed. 2003.
3. *Nutricia Clinical Care/ Doctors net uk*, 2005.
4. Pichard C., *Malnutrition within an agein population: state of evidence*. ENHA Conference, www.eurpeannutrition.org, 2005.
5. Wallace J.L. *id*.
6. Pirlich M et al. *Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients : impact of underlying disease*. In *Digestive Diseases N°21*, p 245-251, 2003.
7. Dupertuis et al, *Clin. Nutr.* 2003 Apr; 22(2) :113-114.
8. Dupertuis AD et al. *Clin Nutr* 2000 Dec; 19 (6): 445-459.
9. Suominem M. et al. *J.Nutr. Health Aging*, 2004; 8 (4): 234-238.
10. Tanchoco C.C. et al. *Food and Nutrition institute*, feb 2007-03-31.
11. Pepersack T., *J.Gerontol A Biol Sci Med sci*, 2005 Jun ; 60(-): 787-792.
12. Arnaud-Battandier F. et al., *Clin Nutr.* 2004 oct ; 23(5) :1096-1103.
13. Heyland DK et al., *JAMA*, 2001 aug 22-29 ; 286(8) : 944-953.
14. Elia M et al, 2005, <http://bapen.org.uk/>.

BASI TEORICHE E RAZIONALITÀ NELL'UTILIZZO DELL'ORMONE UMANO DELLA CRESCITA NELLA PREVENZIONE DELL'INVECCHIAMENTO

Zs.-Nagy I.

Università di Debrecen, Centro di Medicina e Scienze di Salute, POB 50, H-4012 Debrecen, Hungary

Riassunto: Recentemente un confronto insolitamente acceso tra l'American Medical Association (1) e "The American Academy of Anti-Aging Medicine" (A4M) (2), ha ribadito la mancanza completa del consenso dei gerontologi sulla natura di base del processo d'invecchiamento e sulle possibilità di intervento. Da una parte il JAMA Commentary (1) ha dichiarato che l'uso dell'ormone umano della crescita (hGH) per interventi "anti-aging" è illecito e non deve essere attuato. Dall'altra parte, la A4M (2) ha dichiarato che il "JAMA Commentary" (1) è "...pieno di riferimenti e di risultati di studi sbagliati, incorretti, contiene numerosi errori scientifici, con lo scopo apparente di danneggiare la attuazione della anti-aging medicine.". Ovviamente non è possibile affrontare in modo sintetico tutti gli aspetti di un problema così complesso, ma vengono citati i punti principali delle teorie che indicano la possibilità della terapia di sostituzione con hGH. Non c'è dubbio che tale terapia sostitutiva, pur in presenza di potenziali effetti collaterali, è in grado di realizzare vari effetti benefici contro il processo di invecchiamento.

Abstract: The unusually strong confrontation of views between the American Medical Association (1) and The American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) (2) called our attention once again to the problem of the lack of consensus of gerontologists, regarding the basic nature of the aging process. The style used in those two documents was really rough and unusual. On the one hand, according to the JAMA Commentary, (1) the replacement therapy with hGH for anti-aging interventions is illegal, criminal, and requires persecution. On the other hand, A4M (2) is of the opinion that the JAMA Commentary (1) is "...filled with incorrect, misplaced references and studies, and multiple basic scientific errors, in apparent attempt to damage the anti-aging medical profession...". Evidently, in a short lecture is impossible to treat all the relevant aspects of this problem, but this author will attempt to point out the main issues of theoretical feasibility of the human GH replacement therapy. There is no doubt that this replacement shows extensive beneficial effects against the aging process.

Introduzione

Nonostante gli sforzi enormi dedicati alla ricerca di base in gerontologia sin dagli anni cinquanta, quasi tutti i costrutti teorici sono finiti in una strada senza sbocco (3). Parallelamente, però, diversi aspetti della cosiddetta "anti-aging medicine" sono stati sviluppati, varie organizzazioni sono emerse, e molte conferenze sono state realizzate per promuovere l'idea che il processo d'invecchiamento possa essere rallentato usando vari interventi farmacologici o non-farmacologici. Una delle tendenze principali è sempre stata l'"hormone replacement therapy" (HRT) basata su certi osservazioni empiriche. Il punto di partenza di questo metodo generalmente accettato era il fatto che la produzione di tutti ormoni principali diminuisce con l'età, quindi sembrava logico che la sostituzione degli ormoni mancanti potesse essere utile. Infatti, numerosi interventi di questo tipo hanno migliorato alcune funzioni regolate dagli ormoni. Ma la mancanza di una base solida teorica per gli interventi "anti-aging" aveva causato un dibattito molto acceso tra i rappresentanti di varie "scuole".

Un esempio di confronto insolitamente acceso delle idee è accaduto recentemente tra l'American Medical Association (1) e The American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) (2) ed ha accentuato la mancanza completa di consenso teorico dei gerontologi sulla medicina antiaging. Da una parte, il JAMA Commentary (1) ha dichiarato che l'uso dell'ormone umano della crescita (hGH) per interventi di carattere "anti-aging" è illecito, criminale e deve essere condannato. Dall'altra parte, la A4M ha affermato che il JAMA Commentary (1) è sarebbe in mala fede ed avrebbe dei pregiudizi inaccettabili.

Questo conflitto molto acceso non è giustificato nel caso dell'hGH, perché: (a) numerose osservazioni empiriche dimostrano che l'uso dell'hGH come terapia sostitutiva è capace di produrre effetti benefici negli anziani; (b) c'è una solida base teorica per l'uso dell'hGH durante l'invecchiamento. Se questi due punti saranno compresi nella loro intima complessità dagli specialisti dell'antiaging, tale intervento potrà diventare molto utile per la popolazione umana che sta invecchiando.

2. Alcuni cenni sulla scoperta dell'ormone della crescita

Riassumendo molto brevemente (4), si possono distinguere le fasi seguenti:

- (i) È stato scoperto nel 1887 che i fenomeni dell'acromegalia sono sostenuti nella maggioranza dei casi dai tumori ipofisari. Tale relazione non venne accettata e riconosciuta immediatamente: e la letteratura riportò aspri dibattiti sull'argomento durante le i due decenni successive.
- (ii) Interventi chirurgici iniziarono nel 1908 con lo scopo di trattare (o curare) certi disordini della crescita, con pochissimi successi, ma hanno stimolato la ricerca di base, ed anche lo sviluppo delle tecniche di chirurgia, etc.
- (iii) La ricerca di base identificò nel 1922 l'ormone della crescita in estratti ipofisari, come un entità chimica specifica.
- (iv) Tale scoperta però non portò ai risultati sperati perché la base teorica era sbagliata. L'uso per scopi terapeutici o sperimentali di preparazioni di GH derivanti da diversi animali, come bue, cavallo, etc., porterà a risultati nulli, o ad effetti dannosi.
- (v) Il periodo di frustrazione durò circa 5 decenni ed

è finito intorno al 1957, quando è stato scoperto che il GH è un ormone di carattere peptidico, fortemente specie-specifico. Tale scoperta aprì la strada per esperimenti veramente significativi.

- (vi) Lo sviluppo tecnico della biochimica permetteva la determinazione della sequenza degli aminoacidi nei GH di varie specie, ed anche nell'uomo. Nel 1971 si ebbe l'identificazione del "GH-releasing factors", assieme con i componenti inibitori della secrezione del GH (somatostatina).
- (vii) L'uso del GH inizia nel 1982, quando lo sviluppo della tecnica ricombinante permetteva la produzione dell'ormone umano (hGH), della somatostatina, e di qualche analogo. Fu scoperto che il GH stimola la produzione di "insulin-like growth factor" (IGF) nel fegato (5), il cui livello nel siero diventa un metodo per indicare la presenza o l'assenza di GH (6). La presenza ubiquitaria dei ricettori di GH nella membrana cellulare di praticamente ogni tipo di cellula fu una scoperta di grossissimo significato, indicando l'esistenza di un ruolo regolatorio generale del GH in ogni cellula e tessuto. Gli studi più recenti hanno concluso che esiste una sindrome chiamata "adult growth hormone deficiency" (AGHD), che si può trattare con la terapia di sostituzione con hGH (7).

Un'altra scoperta importante è che l'invecchiamento non è altro che una specie di ADHD di variabile intensità. Ad esempio, Iranmanesh et al. (8) hanno descritto in maschi non obesi di 21-71 anni un decremento di 14% per decade della produzione del GH. Tale decremento della produzione viene ancora peggiorato dal fatto che l'emivita del GH decade con una velocità del 6% per decade.

Gli effetti principali della terapia sostitutiva con hGH sono: aumento della massa muscolare ed ossea, reidratazione dei tessuti, miglioramento di una vasta serie di parametri del corpo umano, decremento del contenuto di grassi, regolazione della composizione lipidica nel siero, aumento della capacità mentale, e numerosi altri. Jul and Jorgensen (9) hanno riassunto in un libro (la prima edizione: 1996; seconda edizione: 2000), i risultati degli studi di 46 autori somatizzano i concetti più importanti.

3. La natura vera dell'invecchiamento: l'ipotesi di membrana

La ricerca attribuisce un ruolo primario nella differenziazione ed invecchiamento delle cellule alla funzionalità della membrana cellulare. Non c'è dubbio che durante la vita si vedono varie alterazioni inevitabili nella membrane cellulare. Questo ruolo centrale della membrana nei processi di regolazione mitotica, la differenziazione ed invecchiamento sono generalmente conosciuti, ma la maggioranza degli esperti non arrivano a conclusioni definitive, nonostante che studi più approfonditi potrebbero portarci alla possibilità di intervenire

per prolungare la durata di vita. Ovviamente è impossibile spiegare tutti particolari della MHA, ma certi aspetti rilevanti all'argomento di questo lavoro devono essere almeno elencati.

La gerontologia sperimentale deve rispondere a due domande di base: (a) perché e come lo sviluppo ontogenetico termina con un progressivo, distruttivo, intrinseco ed universale deterioramento funzionale (10), che viene chiamato comunemente invecchiamento? (b) Perché l'asse di tempo dello sviluppo ontogenetico, compreso l'invecchiamento, è tanto diverso tra le varie specie animali?

I risultati ottenuti da varie ricerche negli ultimi 30 anni sono riassunti in una monografia che elenca anche le contraddizioni tra le varie teorie gerontologiche (3) ed i rapporti di MHA con la ricerca genetica molecolare sono stati ampiamente descritti (11). Comunque è bene enfatizzare i concetti più importanti i per l'applicazione nonché per la ricerca futura riguardanti la possibilità di terapia sostitutiva con sostituzione l'ormone hGH, considerato come un intervento "anti-aging".

3.1. I fondamenti teorici dell'MHA

Nonostante che sia stato sempre ovvio sulla base empirica che la velocità dello sviluppo ontogenetico delle specie è geneticamente determinato, i dettagli sono rimasti largamente sconosciuti. Secondo la definizione di Strehler (12), i possibili meccanismi genetici coinvolti nell'invecchiamento possono essere (a) la perdita del codice; (b) la perdita del "readout device"; (c) la perdita delle condizioni per "readout". Originariamente sembrava ovvio che tutte queste possibilità possono giocare un ruolo nell'invecchiamento, però gli esperimenti sulla possibilità per la perdita del codice, e neanche per la perdita del meccanismo della lettura del codice non hanno potuto trovare conferma, però alcune prove dimostrano il rallentamento dell'espressione genica non solo durante l'invecchiamento, ma anche durante la fase ultima dello sviluppo e della maturazione degli organismi viventi (3). Questi fatti ci hanno condotto alla conclusione che una perdita graduale delle condizioni per la lettura del codice genetico possa essere responsabile del rallentamento dell'espressione genica. Tale logica è stata completamente approvata dagli esperimenti.

Le differenze specie-specifiche nella velocità di maturazione ed invecchiamento non possono essere attribuite soltanto alle caratteristiche delle macromolecole che formano i vari sistemi biologici, come le proteine, acidi nucleici, lipidi e carboidrati, perché la natura fisicochimica di base di tale sostanze sono largamente simili tra le specie. Le differenze riscontrate nelle concentrazioni di comuni minerali, come Na, K, Ca, Mg, etc., non possono spiegare neanche le differenze della longevità di specie. Teoricamente parlando, differenze sostanziali devono esistere nell'organizzazione sopramolecolare dei componenti.

Partendo da queste e numerosi altre rilevanti

considerazioni, un'analisi dei principali parametri cellulari che agiscono sulla velocità dell'espressione genica è stata realizzata durante le ultime 3 decadi. Avevamo considerato principalmente i fattori fisicochimici che riescono ad influenzare la velocità di espressione genica anche se le concentrazioni degli enzimi, substrati ed i cofattori essenziali sono mantenuti nei limiti normali. L'MHA rappresenta un'approccio multidisciplinare biologico come un riassunto di ricerca di gerontologia sperimentale.

3.2. Il contenuto dell'MHA

L'MHA considera come i fattori principali che daneggiano le macromolecole (a) La produzione continua dei radicali liberi $\text{OH}\cdot$ (3). In tal senso l'MHA applica i concetti di base del cosiddetto "free radical theory of aging" (13, 14). Questo è giustificato da numerosi fatti che dimostrano gli effetti danneggianti di tali radicali su tutti tipi di macromolecole. però, l'MHA enfatizza che gli ossiradicali non possono essere considerati solo come fattori dannosi, perché la loro formazione continua è un attributo essenziale della vita (15, 16, 17). Allo stesso tempo, dal punto di vista della gerontologia sperimentale l'effetto dannoso di tali radicali rimane sempre di importanza essenziale (3, 11, 17, 18). Infatti, è stato ben evidenziato già da molto tempo, che l'emivita più breve appartiene tra tutte le proteine a quelle che sono localizzate nella membrana cellulare (19). (b) Oltre gli ossiradicali, un altro fattore dannoso molto serio è la cosiddetta produzione di calore residuale (20), che è assente nelle strutture intracellulari. Per la natura di tale fenomeno si fa riferimento alla letteratura (20, 21, 22). Nonostante la grande importanza, la maggioranza dei gerontologi non conosce l'esistenza di questo fenomeno.

Le alterazioni della struttura molecolare della membrana cellulare si manifestano in tutti i modelli cellulari studiati fino ad ora (3, 11, 23). Si può elencare qui (a) un aumento della microviscosità dei lipidi nella membrana; (b) un aumento del valore medio del peso molecolare delle proteine isolate dalle membrane sinaptosomiali; (c) l'esistenza di una correlazione negativa, altamente significativa, tra la diffusione laterale delle proteine e lipidi della membrana cellulare, misurata in vari tipi di cellule (23). Queste alterazioni della fisicochimica della membrana cellulare determinano il livello della capacità funzionale della membrana, inclusa anche la permeabilità ionica monovalente.

La permeabilità passiva della membrana cellulare, particolarmente quella per il K^+ diminuisce durante la maturazione ed invecchiamento, causando un'aumento del contenuto intracellulare del K^+ , Na^+ e Cl^- (3, 11, 21, 24), aumentando così la forza ionica intracellulare. Questo comporta una condensazione (aggregazione) dei colloidi intracellulari, che ha molteplici conseguenze: (a) Aumenta la probabilità di formazione dei "cross-links" in citosol, perché tale processo è fortemente densità-dipen-

dente. (b) I colloidi più condensati presentano una pressione colloidale diminuita, pertanto le cellule perdono acqua (3, 11).

Come si può dedurre dai modelli molecolari della cinetica enzimatica (25, 26), tutte le attività enzimatiche sono inversamente correlati con la densità fisica del sistema colloidale. Tale fenomeno può spiegare tutte le perdite funzionali durante l'invecchiamento, semplicemente perché gli enzimi fanno tutto (3, 11, 27). Di importanza vitale è che tale rallentamento coinvolge anche gli enzimi della sintesi di RNA e le proteine, in accordo con il fatto che l'espressione genica rallenta con l'età. L'accumulo della lipofuscina ("age-pigment") (28) è anche spiegabile con tali fenomeni senza alcuna contraddizione (29).

L'interrelazione tra l'MHA ed i risultati delle genetica molecolare vanno trattati separatamente (11). Dal punto di vista della gerontologia sperimentale ci sono alcuni aspetti molto importanti: (a) I prodotti di quasi tutti i geni conosciuti come regolatori del ciclo cellulare sono localizzati nella membrana cellulare. (b) Tali geni sono rimasti quasi completamente invariati durante l'evoluzione. (c) Teoricamente parlando, oltre i geni uguali, ci devono essere anche altri, che possono determinare le differenze specie-specifiche. Ed è a questo livello che il GH esercita un ruolo fondamentale.

La validità dell'MHA è stata provata tramite numerosi esperimenti farmacologici. Concettualmente l'MHA ha suggerito di usare "scavengers" degli ossiradicali liberi in un modo sito-specifico nella membrana cellulare, come ad esempio la centrofenossina (CPH), e suoi analoghi (30). Tali sostanze hanno dimostrato effetti "anti-aging" in esperimenti animali ed anche umani.

4. Conclusioni

Visto che l'hGH ha dimostrato effetti benefici su molti sintomi della sindrome AGHD, anche nelle persone anziane (9), l'interrelazione dell'MHA e dell'azione dell'hGH sulle membrane non si può più ignorare. La specificità del GH per la specie può essere il fattore regolatore che determina le differenze della longevità nelle varie specie. La produzione di GH, molto alta durante le fasi giovani della vita, può spiegare la velocità altissima della crescita, e più tardi, in età avanzata, quando la produzione diminuisce può essere uno dei fattori determinanti il rallentamento funzionale. Su questa base la HRT con GH può diventare un "anti-aging" di grandissima importanza. Sarà un questione di tempo, finché gli specialisti potranno acquisire le giuste conoscenze ed applicare tale metodo terapeutico più ampiamente e con maggior sicurezza. Questo potrà essere favorito dalla recente diminuzione dei costi dei preparati per la terapia sostitutiva, ma si dovranno raccogliere tutti i risultati dei futuri trials, con grande rigore scientifico, pur consapevoli che non vi è più un presupposto a negare in modo dogmatico tale terapia sostitutiva, come sostenuto erroneamente dal JAMA Commentary (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Perls T.T., Reisman R.R., Olshansky S.J.: Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": Clinical and legal issues. (JAMA Commentary). *J. Am. Med. Assoc.* 294, 2086-2090, 2005.
2. American academy of anti-aging medicine (A4M), Official Response to the JAMA Commentary on growth hormone. November 14, 2005. Available at: www.worldhealth.net
3. Zs.-Nagy I.: The Membrane Hypothesis of Aging. p. 207, CRC Press, Inc., Boca Raton, Fl, 1994.
4. Lindholm J., Growth hormone: Historical notes. *Pituitary* 9, 5-10, 2006.
5. Matthews L.S., Norstedt G., Palmiter R.D.: Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9343-9347, 1986.
6. Moller J., Jorgensen J.O.L., Lauersen T., Frystyk J., Naeraa R.W., Orskov H., Christi-Ansen J.S.: Growth hormone dose regimens in adult GH deficiency: effects on biochemical growth markers and metabolic parameters. *Clin. Endocrinol.* 39, 403-408, 1993.
7. Gibney J., Wallace J.D., Spinks T., Schnorr L., Ranicar A., Cuneo R.C., Lockhart S., Burnand K.G., Salomon F., Sonksen P.H., Russell-Jones D.: The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 2596-2602, 1999.
8. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J.D.: Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 1081-1088, 1991.
9. Juul A., Jorgensen J.O.G. (Eds.), *Growth Hormone in Adults. Physiological and Clinical Aspects. Second Edition.* Cambridge University Press, Cambridge, UK, p. 498, 2000.
10. Strehler B.L.: Origin and comparison of the effects of time and high energy radiations on living systems. *Quart. Rev. Biol.* 34, 117-142, 1959.
11. Zs.-nagy I.: The membrane hypothesis of aging: its relevance to recent progress in genetic research. *J. Mol. Med.* 75, 703-714, 1997.
12. Strehler B.L.: *Time, Cells and Aging.* First Edition, Academic Press, New York-London, 1962.
13. Harman D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 298-300, 1956.
14. Harman D.: The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 7124-7128, 1981.
15. Zs.-Nagy I.: A proposal for reconsideration of the role of oxygen free radicals in cell differentiation and aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 673, 142-148, 1992.
16. Zs.-Nagy I.: Semiconduction of proteins as an attribute of the living state: The ideas of Albert Szent-Györgyi revisited in the light of the recent knowledge regarding oxygen free radicals. *Exp. Gerontol.* 30, 327-335, 1995.
17. Zs.-Nagy I.: On the true role of oxygen free radicals in the living state, aging and degenerative disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 928, 187-199, 2001b.
18. Zs.-Nagy I.: Functional consequences of free radical damage to cell membranes. In: J. Miquel, A.T. Quintanilha, H. Weber (Eds.): *CRC Handbook of Free Radicals and Anti-oxidants in Biomedicine, Vol. I.*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, pp. 199-207, 1989.
19. Tauber R., Reutter W.: Turnover of plasma membrane proteins and glycoproteins in normal and regenerating liver and Morris hepatoma 7777. *Eur. J. Cell Biol.* 26, 35-42, 1981.
20. Ritchie J.M.: Energetic aspects of nerve conduction: the relationships between heat production, electrical activity and metabolism. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 26, 149-187, 1973.
21. Zs.-Nagy, I.: The role of membrane structure and function in cellular aging: a review. *Mech. Ageing Dev.* 9, 237-246, 1979.
22. De Loof A.: The electrical dimension of cells as a miniature electrophoresis chamber. *Internatl. Rev. Cytol.* 104, 251-352, 1986.
23. Zs.-Nagy I., Tanaka S.: And Kitani, K., Age-dependence of the lateral diffusion coefficient of Concanavalin-A receptors in the plasma membrane of ex vivo prepared brain cortical nerve cells of BN/BiRijHsd rats. *Exp. Brain Res.* 124, 233-240, 1999.
24. Zs.-Nagy I.: A membrane hypothesis of aging. *J. theor. Biol.* 75, 189-195, 1978.
25. Damjanovich S., Somogyi B.: A molecular enzyme model based on oriented energy transfer. *J. theor. Biol.* 41, 567-569, 1973.
26. Somogyi B., Damjanovich S.: Relationship between the lifetime of an ES-complex and the properties of molecular environment. *J. theor. Biol.* 51, 393-401, 1975.
27. Damjanovich S., Zs.-Nagy I., Somogyi B.: Application of a molecular enzyme kinetic model for aging cells and tissues. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8, 37-45, 1989.
28. Porta E.A.: Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12, 303-320, 1991.
29. Zs.-Nagy I.: The biological waste product formation in the light of the membrane hypothesis of aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 34, 329-341, 2002a.
30. Zs.-Nagy I.: Pharmacological interventions against aging through the cell plasma membrane: a review of the experimental results obtained in animals and humans. *Annal. N.Y. Acad. Sci.* 959, 308-320, 2002b.

COME INVECCHIARE BENE: UNA LEZIONE DA UN GERONTOLOGO

Cristianini G.

Specialista Geriatra, Docente di Gerontologia, Gorizia

La gerontologia studia i vari aspetti dell'invecchiamento umano e comprende la geroprofilassi, la gerontopatologia, la clinica geriatrica e certamente anche la gerontologia educativa (educational gerontology), com'è tradotto in certi paesi quel neologismo che da noi viene indicato con il termine di geragogia o di gerontologia.

Ma "geragogia" è ancora per noi un neologismo piuttosto enigmatico, nonostante che siano trascorsi più di trent'anni dalla sua comparsa in letteratura, quando A. Sordi introdusse questo nuovo termine in un suo capitolo del trattato di Geriatria di Antonini e Fumagalli.

Negli ultimi anni la locuzione di geragogia, che corrisponde a gerontologia educativa, è uscita dall'ambito circoscritto delle scuole di specializzazione in geriatria (nei cui programmi la disciplina figura tra gli insegnamenti tecnico-pratici del quarto anno) per interessare in modo più diretto una piccola "élite" di studiosi, che dal nuovo insegnamento hanno preso lo spunto per farne argomento di qualche pubblicazione e di alcuni convegni scientifici, senza che peraltro ne sia derivata, sino ad oggi, una ricaduta apprezzabile sul mondo sanitario.

Per "geragogia" la scuola fiorentina voleva intendere un'educazione all'invecchiamento sulla base di indagini psicopedagogiche condotte sugli anziani, ai quali insegnare un nuovo stile di vita che si dimostrasse idoneo alla vecchiaia. In altre parole la geragogia è una disciplina che dovrebbe educare già il soggetto in età presenile ad acquistare un modo "vecchio" di esistere, nel senso di adatto, idoneo alla vecchiaia, training questo che in realtà servirebbe paradossalmente a diffondere un modo "nuovo" di intendere e di vivere l'età senile.

In sostanza anche se ci siamo adoperati, prima d'invecchiare, a far sì che l'ultimo atto del nostro dramma individuale potesse venire recitato nel modo migliore, certamente non riusciremo tutti, arrivati alla cosiddetta terza età, ad interpretare la parte del vecchio nella maniera più idonea. È facile che i più dovranno accontentarsi di un'interpretazione discreta o appena sufficiente, mentre quelli che si saranno fatti, per tempo, un buon copione da recitare e da impersonare, potranno godere di una ragionevole libertà da molti fastidi, di fare molte cose che piacciono e di avere meno motivi per essere costretti a subire quelle che piacciono meno. Un po' di spirito e di humour ci aiuterebbero senz'altro a sopportare alcune delle seccature che senz'altro ci

troveremo di fronte in quella evenienza. E tutto ciò sarebbe stato più facile da realizzare se ci fossimo preparati meglio all'invecchiamento fin da giovani, ma anche a partire dall'età adulta presenile, guardando alla vecchiaia non come a qualcosa di temibile, ma semplicemente come ad un nostro personale problema da risolvere. E se saremo stati noi stessi a costruirci un copione migliorato ed a mantenere le più idonee condizioni fisiche e psichiche, ci potremo permettere non soltanto una vita più serena, dignitosa e piacevole, ma saremo anche doppiamente ammirati non soltanto per la buona interpretazione della nostra vecchiaia, ma anche per avere scritto un ultimo atto tanto bello.

Ma torniamo alla geragogia, che è il tema di questa relazione, e ripetiamo ancora che di questa disciplina possono essere date due diverse interpretazioni. Secondo la prima la geragogia o gerontologia educativa dovrebbe essere tale da consentire all'adulto di adattarsi con successo ad un genere di vita in continua evoluzione, per la quale gli occorrerebbe un riciclaggio permanente nei settori più svariati che vanno da quello professionale a quello delle nuove attività educazionali in grado di migliorare le condizioni di vita ed il suo stesso processo d'invecchiamento, vale a dire la geragogia intesa come momento pedagogico della profilassi o gerontologia preventiva e quindi come prevenzione dell'invecchiamento usuale o secondario o patologico, attraverso la protezione, la salvaguardia dai suoi fattori ambientali, siano essi operanti nell'ambiente esterno o interno all'organismo.

Oggi nella nostra realtà sociale non si fa ancora una vera e propria prevenzione in campo gerontologico, ma ci si limita soltanto all'assistenza sociale, sanitaria e riabilitativa, che pure rappresenta un notevole passo in avanti rispetto al passato anche recente. Difatti l'orientamento attuale è quello d'intervenire in modo precipuo nel campo assistenziale per individuare i bisogni e soddisfare di conseguenza le richieste degli anziani. Le Aziende Sanitarie si preoccupano giustamente di reperire i fondi necessari e di potenziare il più possibile la rete dei servizi, ma senza impegnarsi in programmi di gerontologia educativa che prevedano, appunto, l'educazione, la formazione e la preparazione di chi è anziano o di chi anziano ancora non è ma si accinge a diventarlo. Mi riferisco quindi all'adulto presenile. L'intera politica assistenziale che lo Stato ha attuato in questi ultimi anni nei riguardi dei cittadi-

ni e in particolare, di quelli in età geriatrica deve necessariamente considerarsi in una fase di revisione critica. Non è concepibile, infatti, un programma sociale che preveda soltanto interventi sanitari e medico - specialistici, ma si impongono piuttosto, e con urgenza, operazioni di tipo educativo che permettano di aprire strade nuove e di assumere orientamenti inediti di "taglio" psicopedagogico nel quadro di un progetto di formazione permanente dell'uomo.

Secondo questa sua prima interpretazione la geragogia è senz'altro un momento importante nella prevenzione senile, che si deve naturalmente accettare, ma il significato più vero di geragogia, secondo noi, è quello che le ha dato, a suo tempo, la Scuola di Firenze, secondo cui per geragogia si vuole intendere il momento educativo della prevenzione anti aging, e cioè una vera e propria educazione all'invecchiamento, ovverosia l'insegnamento diretto all'adulto, ma anche al giovane, affinché impari e riesca ad invecchiare con successo. Si distingue quindi dalla prima interpretazione (che somiglia troppo all'educazione sanitaria) in quanto si propone d'insegnare all'anziano un nuovo orientamento interiore di gestire la sua esistenza e cioè, come abbiamo già detto, di fare adottare all'anziano, attitudini "da vecchio" per assumere condotte "nuove". In definitiva la geragogia, intesa in questo senso, si propone d'insegnare un nuovo stile di vita che si dimostri idoneo alla vecchiaia.

E questo compito spetta anche e soprattutto alla comunità, la quale non può limitarsi all'assistenza medica e sociale dell'anziano e di coloro che si preparano a diventarlo, ma deve pedagogizzare prima sé stessa, deve intervenire con vari mezzi per ritardare il processo di senescenza ed istruire le masse degli anziani a conoscere l'invecchiamento ed a vivere proficuamente la propria età. In definitiva: la gerontologia educativa non dovrà occuparsi solo di igiene, di fattori di rischio, di alimentazione, di farmaci, dell'attività fisica, ecc... ma soprattutto di fornire all'anziano nuovi scopi esistenziali che gli consentano ancora di vivere da protagonista e non relegato fuori ruolo, come uno spettatore triste e mortificato della vita. Ed è specialmente questa seconda lettura della specialità geragogica che, in questi ultimi anni, è uscita dall'ambito ristretto delle scuole di specialità per interessare una certa élite di studiosi, di gerontologi medici e non, di psico-pedagogisti, di sociologi, di amministratori aziendali, ecc..., che ne hanno fatto argomento di qualche pubblicazione e di convegni scientifici, senza però che ne sia derivata, come abbiamo già osservato, una ricaduta apprezzabile sul mondo sanitario e tanto meno su quello politico. È forse ipotizzabile che sia stata male interpretata o forse intesa come un sottotipo della vera concezione geragogica, vale a dire come una manomissione della pedagogia, per indicare una nuova didattica educativa che deve essere estesa anche all'adulto, superando l'antico insegnamento puerocentrico,

per affermare soltanto la necessità di un'educazione permanente nel clima della "life long education". Ma non si tratta qui semplicemente di neoscolarizzare l'anziano, anche se l'epoca che stiamo vivendo, aperta a mutamenti così profondi ed incalzanti nella vita di giovani e vecchi, ha contribuito per certi versi a portarci un po' tutti ad una concezione globale della formazione dell'uomo, che oggi deve abbracciare la sua intera esistenza.

Ed è probabile che da questa avvertita necessità di una educazione totale siano scaturite le due diverse definizioni di geragogia, alle quali abbiamo accennato nell'affrontare questo argomento. Se vogliamo ripeterci possiamo dire che la prima interpretazione si fonda su un nuovo genere di vita in continua evoluzione, che induce la necessità di adeguarsi ad un riciclaggio permanente nei settori più svariati, da quello professionale sino alla prevenzione antiaging, mentre la seconda, per la quale la geragogia va intesa soprattutto come educazione al naturale invecchiamento, punta principalmente a divulgare un modo nuovo di diventare e poi di essere vecchi. Da un punto di vista pratico la gerontologia educativa deve preoccuparsi di istruire il soggetto che invecchia a saper riconoscere ed accettare il proprio mutamento, vale a dire a saper adattare il proprio sé modificato all'extrasogettività che va ugualmente e rapidamente modificandosi. Per invecchiare con successo, perché ogni anno non s'invecchi di un anno, come si usa dire, e perché la vita non scorra a nostra insaputa è necessario avvalersi di una tempestiva e idonea formazione all'invecchiamento, oltre che di una adeguata prevenzione attiva antisenile.

Ma sul piano attuativo ed operativo quali dovrebbero essere le proposte concrete per una buona programmazione geragogica? In sostanza cosa si deve fare per impostare un progetto geragogico? Innanzi tutto va specificato che l'intervento educativo della geragogia si deve rivolgere non solo all'individuo, ma anche a tutta la società nel suo insieme, proponendosi anzitutto come scopo il superamento delle attuali immagini e concezioni negative che la comunità societaria ha del vecchio e della vecchiaia in genere. Quel modo di concepire, cioè, o punto di vista, che qualcuno chiama anche ageismo o anzianismo.

Infatti se vogliamo attribuire alla società una funzione formativa nei riguardi dell'anziano e, soprattutto, di chi si appresta a diventarlo, dobbiamo pensare in primo luogo all'attuazione concreta di una formazione geragogica rivolta ovviamente all'adulto e all'anziano, ma che deve prevedere ed attuare in precedenza una formazione educativa che sia indirizzata in modo specifico agli operatori del comparto socio-sanitario. Solo in questo modo, come sostiene I. Richini, è possibile concepire un intervento di sostegno alla persona anziana, avendo già ben chiaro in mente un modello di sviluppo umano che includa la parte più avanzata dell'esistenza. Inoltre, nella sua attuazione pratica, la disci-

plina geragogica non deve essere assolutamente catalogata nel novero di quegli ammaestramenti che curano soprattutto l'erudizione del vecchio. L'intervento geragogico non è, non può essere e non vuole essere una sorta di neoscolarizzazione dell'anziano (o di chi anziano ancora non è, ma si appresta a diventarlo), non deve cioè essere assolutamente un riciclaggio culturale, ma deve in particolare venire inteso nell'accezione metonimica di una vera e propria educazione all'invecchiamento, al progredire dell'età.

Un rischio che non deve essere corso dal geragogo è la propensione ad una didattica che sia soltanto fine a sé stessa! La tendenza ad un nozionismo senza implicazioni geragogiche rappresenta una scelta che conduce fatalmente ad una semplice robotizzazione delle conoscenze nel soggetto anziano. Bisogna avere cura di non accrescere solo il patrimonio sapienziale, ma di provvedere ad operare una rifondazione culturale della vecchiaia che giunga a coinvolgere tutto il complesso sociale.

Ed intendiamo proprio riferirci a tutta la comunità societaria, come abbiamo già detto, perché è appunto sull'educazione di massa che si deve fondare necessariamente anche tutta la gerontologia preventiva, dato che l'educazione rappresenta sempre il momento iniziale della profilassi. E ci riferiamo a qualsiasi prevenzione gerontologica, sia essa primaria, secondaria ed anche terziaria, quest'ultima connessa strettamente alla riabilitazione per molti aspetti, come sappiamo.

Si comprende quindi come la geragogia non possa assolutamente trascurare tutti quei sussidi sociali (tra cui i "mass media" ed, in particolare, il mezzo televisivo, oltre agli altri mezzi di comunicazione...) che meglio si prestano ad una corretta, puntuale ed efficace azione geragogica sull'intero complesso sociale nella sua globalità. Si vuole a questo punto significare che la migliore educazione

all'invecchiamento non può essere diretta solo al singolo individuo, giovane o anziano che sia, ma è quella che coinvolge globalmente tutti coloro che convivono con esso, siano loro i membri dello stesso nucleo familiare o i componenti dell'intero complesso antropologico in cui l'anziano è inserito. E questa strada dev'essere seguita affinché tutti i membri della comunità sociale, di qualunque età essi siano, possano apprendere in modo collettivo e graduale a convivere, intanto, con i vecchi di oggi, con i loro vecchi, ed imparare nel contempo a realizzare - essi stessi - una propria senescenza il più possibile fisiologica e ad entrare nel modo migliore - quando verrà il momento - nel ruolo esistenziale di persona anziana. Che sarebbe quello, già menzionato, di adottare "un modo vecchio di esistere" come scriveva Angiolo Sordi qualche decennio fa, modo che è anche un metodo "nuovo" di vivere la vecchiaia o, meglio, l'invecchiamento dell'uomo.

Abbiamo già rilevato che per ora il discorso geragogico, vale a dire l'educazione all'invecchiamento, è ancora una specie di omelia riservata a pochi fedeli oppure, se preferite, il gergo riservato ad una piccola élite, senza che sino ad oggi si sia osservato alcun reflusso tra il pubblico comune o, come sarebbe augurabile, almeno tra quello medico. Il pianeta senile - scrivevo qualche anno fa - è fatto di uomini che attendono una seconda redenzione ed il geragogo dovrà occuparsi non solo d'igiene sanitaria, di prevenzione, di fattori di rischio, di nutrizione, di farmaci e di esercizio fisico, come da parte di alcuni si continua a proporre, ma principalmente ed anzitutto di fornire all'anziano nuovi scopi esistenziali che gli consentano di vivere ancora da comprimario o, meglio, da protagonista, come abbiamo ripetuto abbastanza, e non di essere confinato in veste precaria e transitoria ai margini del complesso sociale, in ultima fila, come uno spettatore triste e umiliato della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Antonini F.M., Fumagalli C., *Geriatrics e Gerontologia*, 2° vol., Wassermann, Milano, 1976.
2. Cristianini G., *Lezioni di Geragogia*, Scuola di Geriatrics e Gerontologia Università di Padova, CIESSEDI s.r.l., Milano, 1992.
3. Cristianini G., *Psicopedagogia per la terza età*, Medical Tribune, 7 marzo 1987.
4. Crosti P.F., *L'educazione alla salute nella scuola dell'obbligo come preparazione ad una migliore vecchiaia*, *Giorn.Gerontol.*, 34, 912, 1986.
5. Erikson H.E., *I cicli della vita*, trad. Vita e Pensiero, 1992.
6. Giori D., *Vecchiaia e società*, Ed. Il Mulino, Bologna, 1984.
7. Havighurst R.J., *L'invecchiare con successo*, *Longevità*, 6, 134, 1960.
8. Mazzetti G., *Invecchiare è un'arte*, *Medicina Geriatr.*, 24, 439, 1982.
9. Oliviero A., *Saper invecchiare*, Esitori Riuniti, Roma, 1984.
10. Richini I., *Geragogia: riferimenti teorici per un'azione educativa di prevenzione nell'adulto e nell'anziano*, *Geragogia.net*, Editoriale n.13, 2005.
11. Riso D.R. e Hudson R., *The wisdom of the enneagram*, Bantam Books, New York, 1999.
12. Sherler A., *Evolution de l'image sociale du vieillard dans le mass media*, *Giorn. Gerontol.*, XXX, 549, 1982.