



GERIATRIA EXTRAOSPEDALIERA

ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI



VOLUME XVIII n.3 Dicembre 2023

Periodico quadrimestrale online - Napoli (Italy) - Aut. Trib. Napoli n.70 del 24 giugno 2003

IL SALUTO DALL'EDITOR IN CHIEF

Cari lettori e cultori della nostra rivista, questo è l'ultimo numero che mi vede come Editor della stessa. Dall'inizio del 2024 ho ceduto il compito al Prof. Enzo Canonico, grande esperto di divulgazione e organizzazione scientifica oltre che Geriatra di larga fama e lunga data. E ciò per assumere il nuovo impegno che mi è stato affidato ovvero quello di Presidente dell'Associazione Geriatri Extraospedalieri - Geriatria Territoriale (AGE) di cui la rivista è l'organo ufficiale.

Per quanto mi riguarda in questi anni ho sempre cercato di svolgere al massimo il compito che mi aveva affidato a suo tempo in nostro Presidente Onorario, dott. Salvatore Putignano, vedendo nella mia persona colui che poteva dare vigore ad una rivista che non veniva più pubblicata da alcuni anni. Chi mi conosce sa che preso un impegno non demordo e cerco sempre, nei limiti del possibile, di raggiungere l'obiettivo.

E così è stato. La rivista non ha mai smesso la sua pubblicazione. Credo pertanto di poter dire, giunto al mio saluto a tutti voi in qualità di Editor, che l'obiettivo di mantenere GERIATRIA EXTRAOSPEDALIERA in tutti questi anni viva e vegeta è stato raggiunto.

Ringrazio tutti coloro che mi hanno supportato e dato coraggio a proseguire anche nei momenti di difficoltà, ringrazio tutti gli autori molti dei quali ancora attivamente partecipano alla vita della nostra Associazione, ringrazio i vari sponsor che in questi anni si sono succeduti, ringrazio l'editore Benjoy con cui il rapporto è sempre stato fattivo e costruttivo, ringrazio ovviamente voi lettori che, tramite mail di ritorno all'invio delle varie riviste che ho sempre effettuato personalmente, non mi avete mai fatto mancare il vostro gradimento e la vostra stima. Grazie davvero.

Sono certo che, attraverso il lavoro del Prof. Canonico, stante la sua grande esperienza e la sua grande cultura geriatrica, la nostra rivista migliorerà, proseguirà nel suo sviluppo organizzativo e sarà per tutti voi ancora più soddisfacente.


Un caro saluto

Giovanni Gelmini



SOMMARIO

DALL'INTESTINO AL CERVELLO: DISBIOSI INTESTINALE E SALUTE NELL'ANZIANO	6
PLATIPNEA ORTODEOSSIA E FORAME OVALE PERVIO	14
LONGCOVID E FRAGILITÀ NELL'ANZIANO: UNA NUOVA REALTÀ!	17
NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI NEL DIABETE ANZIANO	21
LA MALATTIA DI ALZHEIMER: PASSATO, PRESENTE E FUTURO	23



ORGANIGRAMMA DELLA RIVISTA

Direttore Responsabile
Saverio Marino

Editor in Chief
Giovanni Gelmini

Coordinatori Editoriali
Gianluca Isaia, Nicola Veronese

Comitato di Redazione
Francesco Badagliacca, Cristina Basso, Laura Calcara, Julie Lidia Citarella, Luigi Forgione, Attilio Giacummo, Flavio Gissi, Morena Pellati, Giuseppe Pistoia

Comitato Scientifico
Giuseppe Abate, Giuseppe Andreis, Fabrizio Arrigoni, Luisa Bartorelli, Roberto Bellavigna, Piero Angelo Bonati, Gianpaolo Boccongelli, Maria Cristina Bollini, Renato Bottura, Carmine Cafariello, Vincenzo Canonico, Andrea Capasso, Giuliano Cerqua, Alberto Cester, Robin Chattat, Andrea Corsonello, Antonino Maria, Cotroneo, Domenico Cucinotta, Luigi Di Ciocco, Silvana Maria Di Placido, Domenico Gambatesa, Pietro Gareri, Gianbattista Guerrini, Pasqualina Insardà, Francesco Landi, Vincenzo Leoci, Marcello Maggio, Massimiliano Massaia, Luigi Oddo, Ernesto Palummeri, Giuseppe Paolisso, Immacolata Pavese, Gabriele Peperoni, Francesco Perticone, Alberto Pilotto, Giuseppe Provenzano, Salvatore Putignano, Franco Romagnoni, Francesco Santamaria, Umberto Senin, Francesco Torres, Marco Trabucchi, Orazio Zanetti

Foto di copertina
A cura della redazione

CONSIGLIO DIRETTIVO NAZIONALE

Presidente
Raffaele Contorti

Past President
Pietro Gareri

Presidente Onorario
Salvatore Putignano

Vice Presidente
Antonino Maria Cotroneo

Segretario
Lucia Iallorano

Tesoriere
Giovanni Veneziano

Comitato Scientifico
Responsabile Pietro Gareri
Membri Antonino Maria Cotroneo, Luigi Forgione, Nicola Veronese.

Responsabile Scientifico Pubblicazioni e Volumi Monografici
Attilio Giacummo

Rapporti con RSA
Responsabile Carmine Cafariello
Membri Flavio Gissi, Alba Malara

Responsabile Rapporti con le Società Scientifiche
Gianluca Isaia

Responsabile newsletter
Giuseppe Pistoia

DELEGHE

Delega rapporti con SUMAI e Ministero della salute
Gabriele Peperoni

Delega per i rapporti con le Istituzioni ed i Distretti Socio-Sanitari
Luigi Oddo

Delega per i rapporti con le altre figure professionali del sanitario e socio-sanitario
Morena Pellati, Luigi Forgione

DALL'INTESTINO AL CERVELLO

DISBIOSI INTESTINALE E SALUTE NELL'ANZIANO

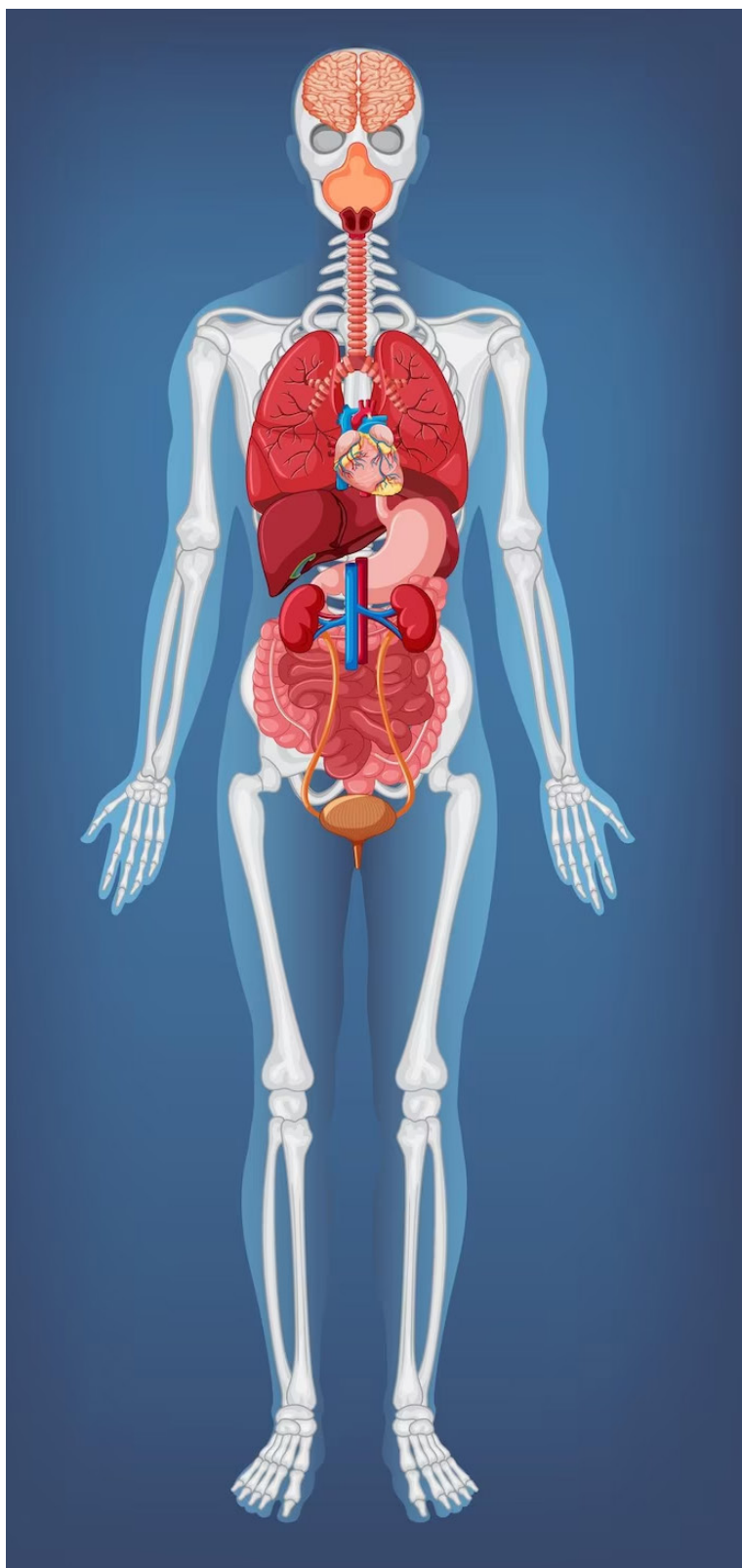
Carlo Casamassima *Medico di Medicina Generale e Gastroenterologo*
San Ferdinando di Puglia – ASL Barletta Andria Trani

ABSTRACT

Nonostante la sua diffusione e gli elevati costi cui dà origine, la Malnutrizione Proteico-Calorica (MPC) viene ancora oggi poco valutata, sia in ambito sanitario che assistenziale. Tale Patologia presenta un'elevata incidenza nella popolazione anziana, aumentando in caso di ospedalizzazione od istituzionalizzazione. Politerapia, comorbidità, condizioni psico-fisiche, sociali ed economiche rappresentano le principali cause di malnutrizione, variamente integrate tra di loro.

Attualmente l'Albuminemia viene riconosciuta come il parametro più utilizzato per la semplicità di esecuzione laboratoristica, potendo indicare il carico nutrizionale proteico relativo agli ultimi 20 giorni.

Questo nostro contributo, basato sulle correlazioni tra Albuminemia e svariati Parametri Clinico-Funzionali e Laboratoristici in una Casistica di 5.000 Pazienti Anziani Fragili ricoverati in Regime di Post-Acuzie Medica, ha valutato i Fattori predittivi della MPC e gli eventuali eventi avversi che la stessa è in grado di provocare nel corso della degenza.



Microbiota e Microbioma

Il Microbiota intestinale ha assunto le caratteristiche e l'importanza, nel dibattito scientifico, di vero e proprio organo aggiuntivo al servizio dell'organismo dei viventi, con una centralità la cui portata e dimensioni funzionali probabilmente ancora sfuggono, in gran parte, alla conoscenza ed alla sensibilità collettive.

Quell'abbondante chilogrammo di microrganismi (fra cui batteri, virus, protozoi e funghi) che si insedia a partire dalla nascita (e probabilmente a cominciare già dalle fasi precedenti il parto) nel canale intestinale dell'uomo condiziona in maniera determinante tutta una serie di funzioni che non attengono solo al canale intestinale ma, a partire da lì, influenza e controlla l'assetto complessivo dell'organismo, decidendo, non infrequentemente, stati di scostamento dalla omeostasi biologica e procurando l'insorgenza di disturbi o vere e proprie malattie¹.

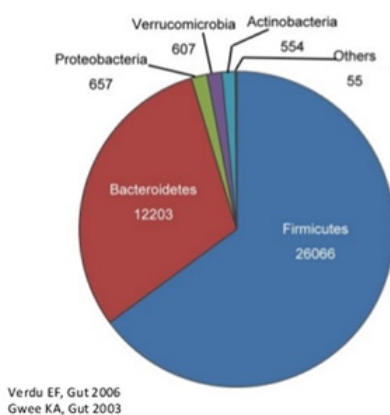
Sapiens in particolare: una co-evoluzione che ha consentito nel tempo una sorta di armonizzazione operativa fra le popolazioni microbiche presenti nell'organismo e l'ospite stesso, il quale ha imparato, nel corpo del tempo, a fruire di una serie di funzioni in alcuni casi energeticamente troppo impegnative in altri casi difficilissime se non impossibili. Si è realizzata così e gradualmente una sorta di "esternalizzazione" di operazioni, delegate ad un mondo di microrganismi che, in cambio di un ambiente di vita sicuro e protetto, ricambiano l'ospitalità con una attività costante e preziosa al termine della quale la produzione di energia vitale (o di una cospicua parte di quella generata) viene messa a disposizione del padrone di casa. Il cibo introdotto dai mammiferi nel proprio canale alimentare viene quindi sottoposto ad un complesso trattamento trasformativo da parte del microbiota al termine del quale, ad esempio, la fermentazione di carboidrati e proteine dà luogo alla formazione di Acidi Grassi a Catena

introdotta nel canale intestinale rappresenta uno dei meccanismi più importanti tramite il quale la stimolazione immunologica e quindi la competenza immunitaria che ne consegue rendono possibile l'adattamento dell'ospite al mondo e la possibilità di sopravvivenza in un ambiente carico di continue e imprevedibili insidie.

Il Viroma (l'insieme del materiale genetico virale), il Micobioma (l'insieme di quello fungino) ed il Microbioma (il genoma appartenente ai batteri) creano quell'ecosistema di eccezionale complessità ma anche di irrinunciabile utilità che ha reso possibile la vita dei mammiferi nelle caratteristiche che conosciamo, al punto che animali resi privi alla nascita di tale componente microbica (germ free) presentano deficit funzionali sostanzialmente incompatibili con la vita (o con una vita biologicamente "normale") I dati via via accumulati nel

MICROBIOTA INTESTINALE

Alberga più del 70% dei microbi del nostro organismo



> 90% 2 ceppi dominanti
(Bacteroidetes, Firmicutes)

< 10% 5 sub-dominanti ceppi
(Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria and Verrucomicrobia)

Le specie commensali (patogene e non) presenti nel corpo umano si sono evolute assieme all'organismo ospite, recando con sé una esperienza di vita biologica che precede di miliardi di anni la comparsa dei Mammiferi e dei

Corta (SCFA), H₂ e CO₂, fenoli, ammoniaca, amine e soprattutto energia. Il continuo contatto fra il mondo esterno e l'organismo ospite, che avviene a livello della parete intestinale ed è mediato dal cibo e da ogni sostanza che venga



tempo ed acquisiti a partire dallo sviluppo dello Human Microbiome Project hanno reso evidente la irrinunciabilità funzionale dell'ecosistema intestinale ai fini della salute dell'ospite ed hanno consentito di chiarire sempre più sia la peculiarità biologica dei microrganismi presenti sia la loro tipicità funzionale².

Lungi dall'essere semplicisticamente abitanti passivi delle viscere umane essi svolgono funzioni metaboliche (dalla sintesi delle vitamine a quella degli aminoacidi, dalla

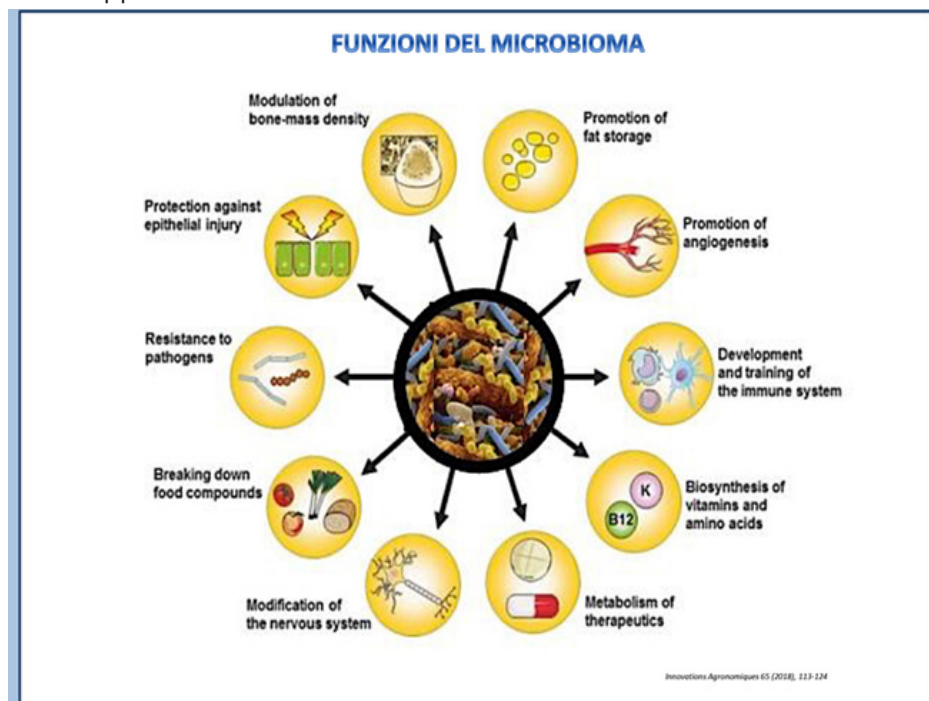
trasformazione degli acidi biliari alla fermentazione di substrati altrimenti non digeribili), funzioni strutturali (al servizio della parete cellulare intestinale e di regolazione dell'attività delle tight junctions oltre che della modulazione della quantità di muco) e funzioni protettive (contro altre popolazioni microbiche potenzialmente invasive, sia occupando ogni spazio disponibile e quindi sottraendolo alla disponibilità di patogeni sia con la produzione di antimicrobici e la stimolazione della formazione di citochine infiammatorie). Lo sviluppo ed il continuo

conosciamo senza la presenza, l'azione e l'equilibrio di un mondo incredibilmente complesso che, all'interno del nostro tubo digerente, lavora in maniera oscura e infaticabile al nostro servizio ma esponendosi, nel contempo, ad una serie di perturbazioni non infrequenti³.

Microbiota e Microbioma

La Disbiosi intestinale, intesa appunto come alterazione quali quantitativa non tanto di un Phylum o di una Specie particolare di microrganismi presenti nel tubo

fra Gram+ e Gram -, la presenza o meno di patobionti e la ricerca di microrganismi potenzialmente associati alla incentivazione probiotica sono solo alcuni degli elementi con i quali si deve sempre più fare i conti per scoprire condizioni associate alla insorgenza o al mantenimento di stati di malattia⁴. Un contesto di enorme complessità, di sicuro, ma portatore di elementi di grande suggestione scientifica e di sicura ricaduta operativo-gestionale in una medicina che abbia uno sguardo lucido e diretto al futuro prossimo.



In questo senso certamente la medicina così come è stata vissuta sino ad oggi ha scontato e sconta sul tema i ritardi tipici di una visione più tradizionalista e minimalista secondo cui in fondo parlare di microbiota aveva un senso solo in occasione di eventi acuti ed estemporanei (la gastroenterite o l'assunzione di antibiotici) o in un contesto di sintomi o quadri più complessi (dalla Sindrome dell'Intestino Irritabile alle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali) più spesso demandate, per la loro gestione, allo specialista gastroenterologo il quale, peraltro, non aveva gli strumenti per trasformare una suggestione diagnostica in visione particolareggiata e nosograficamente specifica dei contesti microbiotici del singolo caso.

aggiornamento del sistema immunitario non potrebbero prescindere dalla incessante attività di riconoscimento, processazione e distruzione di elementi estranei effettuata dal microbiota già a partire dagli strati immediatamente contigui la parete cellulare intestinale. Quando si dice che contengono moltitudini e che siamo il nostro microbioma si prende atto che la storia recente dei mammiferi prima e dei Sapiens dopo non avrebbe potuto svilupparsi così come la

digerente bensì dell'equilibrio complessivo di quell'ecosistema entra in gioco in dinamiche che solo ora cominciamo a conoscere in maggiore dettaglio e finezza.

L'alterazione della biodiversità di questa popolazione, l'alterazione del rapporto di composizione microbica fra Firmicutes e Bacteroidetes, la conoscenza dei taxa batterici presenti, l'abbondanza o meno di Prevotella in rapporto alla quantità di Bacteroides, la caratterizzazione in Enterotipo, il bilanciamento

Non infrequentemente, quindi, le dinamiche mediche dovevano arrestarsi alla proposizione di una integrazione probiotica spesso indicata in modo sommario e generico senza la conoscenza di quale realmente fossero le condizioni biologiche di partenza e lasciando al caso (ed all'azione di probiotici spesso non specifici

e quindi non sempre appropriati) l'outcome delle problematiche del paziente.

Microbiota, intestino ed organismo

Abbiamo compreso col tempo che, invece, il ruolo del Microbiota nella vita biologica dell'individuo e la correlazione fra Disbiosi e insorgenza di moltissime patologie sono tasselli fondamentali nelle dinamiche che investono innanzitutto l'intestino stesso ma anche l'intero organismo.

Sia le patologie funzionali intestinali (GIFD) che quelle organiche (MICI, celiachia, diverticoliti, neoplasie), passando per tutte le condizioni di alterazioni specifiche dell'assetto microbiotico gastrointestinale (dall'infezione da *Helicobacter Pylori* alla Small Intestinal Bacterial Overgrowth) trovano un elemento assolutamente non irrilevante nella alterazione disbiotica gastrointestinale che deve/dovrebbe essere considerata, studiata e possibilmente corretta sin dall'inizio della evidenza dei disturbi⁵.

Ma non solo di questo si deve parlare; non solo, cioè, di correlazione fra disbiosi e patologie gastrointestinali (cosa che già, in effetti, sarebbe un bel passo in avanti): l'influenza dell'alterazione ecosistemica del canale digerente si abbatte in maniera decisiva su molti organi, apparati e funzioni e deve essere tenuta in considerazione, già a partire dall'ambulatorio del Medico di Medicina Generale, in presenza di quasi tutti i quadri clinici che si presentano quotidianamente alla sua attenzione.

Dal diabete alle sindromi

metaboliche, dalle forme allergiche a quelle reumatiche, dalle condizioni di autoimmunità a quelle di decadimento mentale, dall'obesità alle infezioni recidivanti delle vie urinarie, dalle vulvovaginiti ricorrenti a molte forme di infertilità, dalle condizioni di depressione al Parkinson alle diverse espressioni cliniche dell'autismo, tutte mostrano una affascinante e suggestiva correlazione con quadri disbiotici intestinali⁶ e dovrebbero spingere i medici ad avere una mente aperta nel trattamento di queste malattie, sia con un occhio attento allo stile alimentare e di vita del singolo paziente sia con la volontà di approfondire la eventuale presenza di fattori di alterazione dell'equilibrio ecosistemico intestinale, per il quale spesso una inappropriata farmacologia non trascurabile (dall'uso improprio di antibiotici all'abuso di inibitori della secrezione acida gastrica) entrano in gioco nella determinazione di disbiosi prima e di alterazioni sistemiche poi.

Microbiota dell'anziano e disbiosi

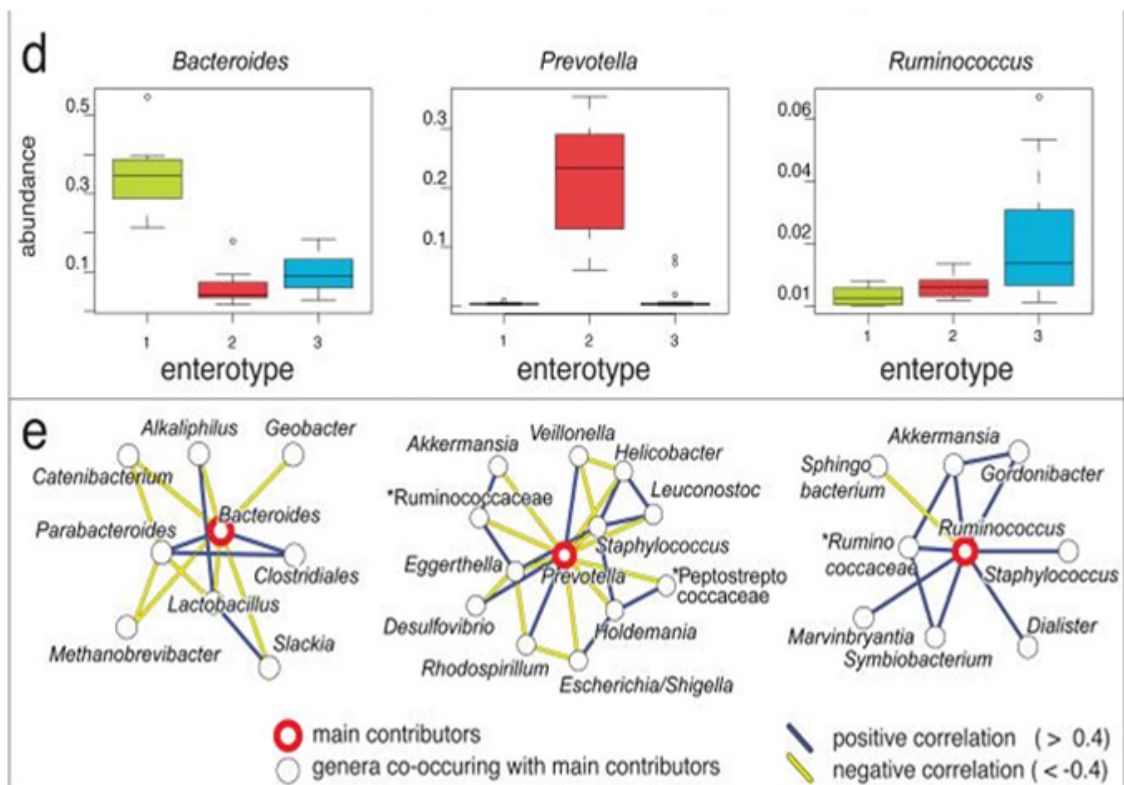
In questo contesto è assolutamente considerevole la mole di riflessioni che possono e devono essere svolte in ordine all'equilibrio complessivo di salute, ed in particolare di quella neurologica e cerebrale, dei pazienti anziani i quali per moltissime ragioni rappresentano, dal punto di vista del microbiota e dei suoi squilibri, una popolazione assolutamente specifica ed unica.

Il Microbiota intestinale comincia ad organizzarsi alla nascita e tende a stabilizzarsi attorno ai tre anni di vita, risentendo per la propria caratterizzazione, di una serie di variabili decisive fra le quali il tipo

di parto (se naturale o cesareo), il tipo di alimentazione (se al seno o artificiale), lo stile di vita e l'uso di farmaci oltre che la genetica, la razza e l'etnia⁷.

Se subito dopo la nascita, ed in particolare grazie all'allattamento materno, le popolazioni microbiche sono determinate da un numero prevalente di Lattobacilli e Bifidobatteri, col tempo questa fisionomia è destinata a mutare in relazione ad una vasta serie di determinanti: proprio ai Lattobacilli, primi colonizzatori dell'intestino del neonato, si associa una decisiva funzione di primo presidio contro l'attacco di patogeni mentre presenza ed attività dei Bifidi correla con l'efficienza della risposta immunitaria. Con la crescita il microbiota è destinato ad aumentare fortemente il proprio grado di complessità sia per il numero di batteri presenti che per ciò che riguarda i taxa rappresentati anche con la delineazione di tre Enterotipi prevalenti a seconda che prevalgano *Bacteroides* e *Roseburia* (enterotipo 1, caratteristico di alimentazione prevalente in carboidrati e proteine quale la dieta occidentale sostanzialmente povera di vegetali), *Prevotella* (enterotipo 2, per un'alimentazione basata su carboidrati e polisaccaridi vegetali come accade per una dieta maggiormente vegetariana) o *Akkermansia*, *Alistipes* e *Ruminococcus* (enterotipo 3, carboidrati e fibre per una dieta di tipo misto)⁸.

ENTEROTIPI



Arumugam M et al, *Enterotypes of the human gut microbiome*. Nature 2011

Il microbiota degli anziani torna, un po' come quello dei neonati, a farsi meno vario: la minore ricchezza nella tipologia dei cibi, a volte la scarsità dei principi nutrizionali, le difficoltà di masticazione, la forte riduzione del consumo di frutta e verdura, l'uso di farmaci (fra cui antibiotici ed inibitori della secrezione acida gastrica), la riduzione dell'attività fisica finiscono per creare oltre che una oggettiva condizione di malnutrizione (generale o selettiva) anche un forte elemento di perturbazione del microbiota, con una riduzione significativa, ad esempio, dei microrganismi produttori di acidi grassi a catena corta ed un deficit di competenza

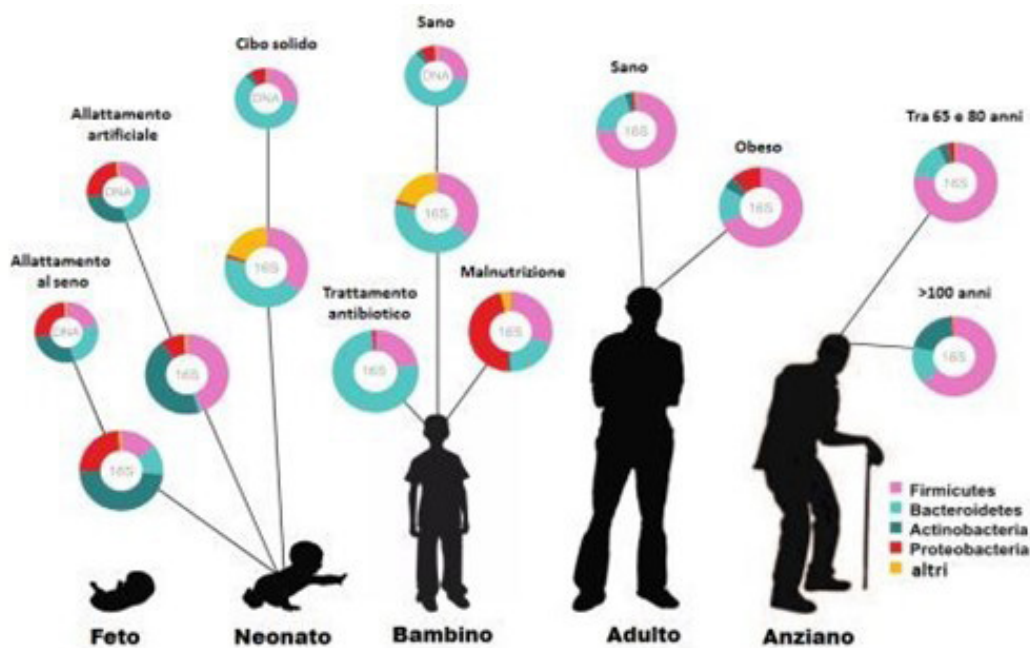
immunitaria, entrambi cause di molteplici vettori di rischio⁹.

Quello stesso anziano che potrebbe sembrare superficialmente ben nutrito sulla base del consumo di alimenti ripetitivi e monotoni in realtà finisce così per decadere in uno stato di fragilità ulteriore, di cui età e malattie precedenti sono solo una causa parziale, in ragione della carenza di metaboliti dell'attività microbica ormai assenti per l'assottigliamento delle specie produttrici. L'aumento della permeabilità intestinale che ne consegue e la condizione di Low-Grade Inflammation delle pareti (correlate ad esempio alla riduzione di *Faecalibacterium Prausnitzii* ed all'aumento di *Enterobacteriaceae*)

condizionano processi patologici che si evidenziano nei più svariati distretti, a partire proprio da quello cardiovascolare con riflessi negativi sull'attività del cuore e sulla omeostasi pressoria.

Dall'intestino al cervello dell'anziano

Non si deve infine sottovalutare la vasta sequela di effetti che la disbiosi produce a livello di attività neurologica e mentale del paziente anziano che peraltro già si trova a dover fare i conti con un processo di decadimento mentale proprio dell'età e reso quindi ancor più pesante da un alterato dialogo fra intestino e cervello.



La fitta rete di relazioni anatomiche e funzionali fra i due organi, iconicamente descritti con il concetto di Brain Gut Axis, è impegnata in una comunicazione bidirezionale continua ed incessante: alla visione di un sistema complesso in cui il cervello fornisce indicazioni e stimoli per l'attività gastrointestinale attraverso un sofisticato apparato di tipo neuro endocrino (controllo Top-Down) bisogna sostituire quella di una complessità ancora maggiore nella quale trova spazio la continua produzione di messaggi a partenza intestinale e destinati non solo al cervello in quanto organo bersaglio ma anche ad esso in quanto organo funzionale, che può svolgere una parte delle proprie attività solo utilizzando neurotrasmettitori che trovano nell'intestino la propria sede di formazione proprio ad opera di un microbiota equilibrato. Il sistema Button-Up a partenza intestinale provvede esattamente a questo: al continuo rifornimento di neuromediatori cerebrali grazie all'attività metabolica dei batteri del canale digerente, senza cui serotonina, dopamina, melatonina (tutti a partenza dal triptofano introdotto con

gli alimenti e processato dalle parie specie microbiche presenti) finirebbero per scarseggiare a livello encefalico (triade Microbiota-Intestino-Cervello).

Le conseguenze di una alimentazione scorretta o inadeguata, sommate a quelle di un microbiota disbiotico ed incapace quindi di produrre neuromediatori indispensabili per le funzioni nervose sono pertanto tragicamente catastrofiche in tutta una serie di condizioni patologiche tipiche della terza età, dal decadimento senile al Parkinson, dall'Alzheimer alle sindromi depressive. Un anziano che dia l'impressione di mangiare a sufficienza può in realtà maturare o aggravare, in condizioni di disbiosi, un quadro neurologico di severa entità legato sostanzialmente, oltre che all'aumento della permeabilità intestinale ed alla condizione di low grade inflammation, anche al deficit di neuropeptidi ad attività cerebrale, senza i quali l'efficienza mentale si perde, il tremore si acuisce, la depressione si aggrava, la memoria si confonde. Se mangiare a sufficienza, in ogni caso ha sempre un senso metabolicamente rilevante,

mangiare adeguatamente e in maniera completa, facendo caso ai vari componenti della dieta ed allo stato di equilibrio del microbiota ha, in questi casi, ancor più rilevanza, pena l'accentuazione di uno stato di fragilità dell'anziano.

Siamo insomma di fronte ad sfida importante per la Medicina ed una sfida altrettanto importante per la Medicina Generale, per i neurologi ed i geriatri i quali, tutti insieme, possono e devono avere un protagonismo sinergico nella individuazione precoce di quelle dinamiche che possono portare, se non affrontate precocemente, a quadri più complessi, strutturati e problematici: in questo ambito possono svolgere un ruolo determinante le metodologie di analisi genomica del microbiota basate sulla Next Generation Sequencing NGS che, ormai alla portata di ciascun operatore sanitario, possono da un lato aiutare a conoscere l'assetto microbiomico/microbiotico intestinale dall'altro ad evidenziare l'efficacia dei provvedimenti adottati, sia in termini di scelte alimentari che di eventuale integrazione probiotica¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Lozupone CA, Stombaugh JJ, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-30.
2. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9.
3. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1433-6.
4. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013; 14: 685-90.
5. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 1433-6.
6. Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and development of intestinal defense. *Funct Food Rev* 2009; 1: 13-9.
7. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007; 5: 1556-73.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
10. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duches-neau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71-86.

ARS MEDICA

**LONGEVITY CENTER
SERVIZIO DI GERIATRIA
PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLA 3° ETÀ.**

Negli
ultimi anni
abbiamo assistito ad un
considerevole aumento della
spettanza di vita con conseguente
incremento della popolazione anziana.

Il Centro Geriatrico dell'Ars medica, attivo tutti i giorni feriali, con servizio di reperibilità festiva e notturna, offre assistenza nella prevenzione, diagnosi e cura delle più comuni patologie della terza età, avvalendosi della collaborazione di tutti gli specialisti coinvolti.



Per informazioni e prenotazioni
06. 36208923 - 06. 36208924

PLATIPNEA ORTODEOSSIA E FORAME OVALE PERVIO

QUANDO UNA CONDIZIONE CONGENITA VIENE DIAGNOSTICATA IN GERIATRIA.

F. Padulo 1, A. Di Stefano 1, P. Sapone 1, R. Carlucci 1, E. Martinelli 1, S. Mondino¹, L. Schiara 1, A. Abbaldo 1, E. Maina 1, C. Natale 2, E. Calvi 1, A.M. Cotroneo 1.

1 ASL Città di Torino, Torino. 2 Libero Professionista, Torino



SCOPO DEL LAVORO

La sindrome platipnea-ortodeossia è una condizione rara, caratterizzata da dispnea e ipossiemia posizionali, descritta per la prima volta nel

1949 (1,2), la cui fisiopatologia non è ancora completamente chiarita. Si distingue per la comparsa di dispnea e desaturazione in ortostatismo con attenuazione dei sintomi all'assunzione della

posizione supina. Questa sindrome si verifica più frequentemente negli anziani e in particolare nelle donne. Si possono riconoscere 4 principali cause di POS: shunt intracardiaco, shunt polmonare, mismatch ventilazione-perfusione o una combinazione di questi (3,4)

MATERIALI E METODI

Z.D. accede in PS per ripetute cadute a domicilio, episodi di disorientamento, allucinazioni e cianosi. In APR: ipertiroidismo, ipertensione arteriosa, linfedema ed erisipela recidivante degli AAIL, disturbo neurocognitivo maggiore a genesi verosimilmente vascolare, afasia espressiva e lieve emiparesi dx in esiti di pregressi episodi ischemici cerebrali, osteoporosi complicata da cedimenti vertebrali multi-plici, SAD. In PS, alla TC encefalo: esiti lacunari in sede talamica sx, già rilevabili in un precedente RM, ipodensità gliotico-malacica cortico-sottocorticale. Somministrato O₂ in MV 50%, successivamente ridotto a 4L/min in CN. Per sospetta EP eseguita TC torace con mdc: assenza di versamento pleuro pericardico e di significative linfadenopatie mediastiniche, non TEP. Avviata terapia con Ceftriaxone e

EBPM profilattica, ricovero per insufficienza respiratoria di tipo I. EO: MV ridotto, toni cardiaci ritmici, parafonici, ipotrofismo muscolare, linfedema inveterato agli AAIL. Tentato lo svezzamento dall'02 trp, impedito dalla comparsa improvvisa di platipnea ortodeossia. L'ossiemia risultava scarsamente responsiva all'incremento massimale della FiO2 somministrata (SpO2 85% in MR, all'EGA in MV 40% eseguito in posizione seduta: pH 7.58, pO2 33, PCO2 32.9, So2 70%). Ripetuta angio TC torace negativa per TEP, valutazione ecocardiografica con riscontro di FE 50% in quadro di ipo-acinesia medioapicale settale, disfunzione diastolica I grado, pressioni di riempimento ventricolare nei limiti; atri regolari, setto interatriale con aneurisma della fossa ovale in assenza di shunt visualizzabili. Nel sospetto clinico di POS di origine cardiaca eseguita ecocardiografia con microbolle con dimostrazione di shunt dx-sin verosimilmente attraverso il forame ovale pervio, in assenza di segni di ipertensione polmonare e di eccessiva dilatazione delle sezioni destre del miocardio.

RISULTATI

La diagnosi di POS in forame ovale pervio risulta compatibile anche con l'anamnesi della paziente caratterizzata da pregressi episodi ischemici cerebrali. Alla luce della fragilità del quadro clinico e dell'aumentato rischio operatorio, in accordo con i Cardiologi e con i familiari della paziente si è soprasseduto ad ulteriore approfondimento diagnostico-terapeutico richiedente esami ed interventi in-vasivi. Alla dimissione la signora Z.D. risultava in condizioni generali discrete, vigile, discretamente orientata, eupnoica in O2 con 4 l/min CN h 24, trascorrendo la maggior parte del tempo a letto, talvolta mobilizzata seduta.

CONCLUSIONI

La fisiopatologia della POS non è ancora ben chiarita, si ritiene che fattori meccanici e fisiologici legati all'età siano in grado di agire su una preesistente comunicazione interatriale congenita determinando uno shunt interatriale dx-sin. Lo shunt diverrebbe più cospicuo con l'assunzione della posizione eretta per la presenza di forze di tethering in grado di rendere più ampia la comunicazione fra i due atri. Nella maggior parte dei pazienti con POS di origine cardiaca però, la pressione in atrio dx non è elevata (5,6). È quindi necessario considerare la possibilità di POS per ogni paziente con dispnea e desaturazione in ortostatismo, soprattutto quando la sintomatologia risulta scarsamente re-sponsiva all'O2 trp e si allevia con l'assunzione della posizione supina. Va fermamente indagata la presenza di difetti interatriali, spesso suscettibili di trattamento per via percutanea o chirurgica con risoluzione della sintomatologia (7-11). Nei pazienti in cui la POS è dovuta a cause extracardiache, a seconda della patogenesi, il trattamento può essere rappresentato dall'embolizzazione arteriosa delle malformazioni artero-venose polmonari, dalla chirurgia/trapianto polmonare e nei casi di sindrome epato-polmonare dal trapianto.

BIBLIOGRAFIA

1. Burchell HB. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypotension. *Am J Physiol* 159 (3):563-4 (n.d.).
2. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: Rare or under-diagnosed syndrome? 3 case reports and a literature review; *Cardiovascular Revascularization Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.06.002>
3. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and management. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47(1):64-6.
4. Chen GP, Goldberg SL, Gill EA Jr. Patent foramen ovale and the platypnea-orthodeoxia syndrome. *Cardiol Clin* 2005;23 (1):85-9
5. Zanchetta M, Rigatelli G, Ho SY. A mystery featuring right-to-left shunting despite normal intra-cardiac pressure. *Chest*. 2005; 128:998-1002. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.998>.
6. Homma S, Mess SR, Rundek T, Sun Y-P, Franke J, Davidson K, et al. Patent foramen ovale. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:15086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.86>.
7. Knapper JT, Schultz J, Das G, Sperling LS. Cardiac platypnea-orthodeoxia syndrome: an often unrecognized malady. *Clin Cardiol*. 2014;37:645-9. <https://doi.org/10.1002/clc.22301>.
8. Guérin P, Lambert V, Godart F, Legendre A, Petit J, Bourlon F, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28:164-8. <https://doi.org/10.1007/s00270-004-0035-3>.
9. Kay JD, O'Laughlin MP, Ito K, Wang A, Bashore TM, Harrison JK. Five-year clinical and echocardiographic evaluation of the Das AngelWings atrial septal occluder. *Am Heart J* 2004;147:361-8.
10. Neill J, Lin H. A review of transcatheter closure of patent foramen ovale. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2017;13:152-9.
11. Rao PS, Palacios IF, Bach RG, Bitar SR, Sideris EB. Platypnea-orthodeoxia: management by transcatheter buttoned device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54(1):77-82.

LONGCOVID E FRAGILITÀ NELL'ANZIANO: UNA NUOVA REALTÀ!

P. Sapone¹, E. Martinelli¹, R. Carlucci¹, F. Padulo¹, A. Distefano¹, S. Mondino¹, E. Calvi¹, L.A.M. Schiara¹, C. Natale², E. Maina¹, L. Gareri³, P. Gareri³, A.M. Cotroneo¹

1 ASL Città di Torino - 2 Libera Professionista, Torino - 3 ASP Catanzaro



INTRODUZIONE:

A distanza dall'inizio della pandemia da Covid-19 risulta chiaro come le conseguenze dell'infezione persistano anche oltre le 12

settimane dalla guarigione dall'infezione, condizione clinica ad oggi definita "Long-Covid". Tra le manifestazioni più frequenti, oltre all'astenia e alle problematiche cardiorespiratorie, vi è la

persistenza di sintomi psichiatrici come ansia, depressione e deficit cognitivo, caratterizzato dalla compromissione di memoria, attenzione, funzioni esecutive e linguaggio, "brain fog" e disturbi del sonno, sintomi che impattano fortemente sull'autonomia e indipendenza funzionale dei pazienti, precorrendone la fragilità clinica e in taluni casi favorendo l'insorgenza di disabilità. I meccanismi biologici e biochimici che mediano e sostengono il LongCovid sono da ricondurre 1) al potenziale diretto del virus mediante il legame al recettore ACE2 che provoca una diminuzione dell'attività dell'enzima a sostegno del propagarsi dello stimolo infiammatorio; 2) all'intensificazione della malattia dovuto ad anticorpi: il sistema immunitario ne risulta iperattivato con rilascio massivo di mediatori vasoattivi e proinfiammatori denominato "storm citochinico" che comporta esacerbazione del danno virale; 3) alla presenza di autoanticorpi mediante meccanismo definito del "mimetismo molecolare"; 4) alla disregolazione del sistema immunitario e neuroinfiammazione con rilascio a livello cerebrale di citochine, chemochine e mediatori dell'infiammazione che concorrono alla down-regulation di SIRT1 e alla up regulation di PLA2. L'Ambulatorio della Fragilità, unico a Torino, presente nella SC Geriatria, OMV-BdV prende in carico i bisogni clinici dei pazienti

comorbidi e con polifarmacoterapia con obiettivo di tutelarne l'autonomia funzionale e ridurre la vulnerabilità agli stressors che è proprio nella definizione di paziente fragile. Con il termine fragilità si definisce quindi una sindrome multidimensionale caratterizzata da una riduzione delle riserve funzionali ed aumentata vulnerabilità.

SCOPO DEL LAVORO:

Il fenomeno è prevalentemente osservabile nella fascia degli ultrasessantacinquenni e non solo, dove la cronicità, la comorbilità, la compromissione funzionale, la polifarmacoterapia e le problematiche di tipo socio-economico-sanitario giocano un ruolo determinante. L'intervento medico è mirato a tutelare la salute del paziente che si presenti con sintomi attribuibili al Long COVID senza che siano spiegabili da altre condizioni cliniche ed è questa la sfida e l'obiettivo dell'ambulatorio di Fragilità.

MATERIALI E METODI:

Questo progetto si prefigge di misurare la fragilità dei pazienti in esame avvalendosi di strumenti clinici e valutativi (MMSE, MOCA, ADL, IADL, Scala di Pittsburgh, GDS, Handgrip strenght, SPPB), di monitorarla nel tempo e di attuare interventi terapeutici mirati.

RISULTATI:

I dati iniziali riguardano pazienti ultras65 arruolati da febbraio 2023 presso l'ambulatorio della Fragilità-S.C. Geriatria, OMV-BdV, nell'ambito del progetto Ambulatorio Long COVID in collaborazione con la SC di Infettivologia OAS, e che verranno rivalutati a 4-6 mesi. I soggetti finora valutati sono 28, di cui 15 maschi e 13 femmine, con età media di 78 aa. La totalità è stata infettata solo una volta da SARS-CoV2, di questi 27 erano vaccinati, solo 1 non aveva acconsentito alla vaccinazione. Le comorbidità pre-COVID evidenziate sono neoplasie (14%), cardiopatia ischemica (18%), insufficienza cardiaca cronica (7%),

disturbo neurocognitivo (21%), ansia (7%), depressione (14%), diabete mellito (18%) ipertensione arteriosa (28%). Per quel che riguarda la sintomatologia, quelli maggiormente riferiti sono affaticamento persistente (93%), deflessione del tono dell'umore (36%), brain-fog (50%), difficoltà di concentrazione (46%), disturbi della memoria (43%) e del sonno (39%). Anche le alterazioni dell'equilibrio (32%), come le alterazioni del gusto (14%) e dell'olfatto (14%) sono stati rilevate con percentuali significative.

L'impatto di tali sintomi dal punto di vista psicogeriatrico e funzionale è stato rilevato con le scale MMSE - media 24,9/30, GDS media 5,71, Scala di Pittsburg per il sonno media 9,2, ADL media di funzioni conservate 4,9, IADL media di funzioni conservate 8,8, MCR media 1,5. Per quel che riguarda la fragilità la scala SHARE-FI ha evidenziato 13 soggetti fragili, 3 pre-fragili e 12 non fragili. Da questi dati preliminari emerge una

Tabella n° 1 Interventi farmacologici proposti

CARATTERISTICHE	NUMERO
INDICAZIONE AD IPNOINDUCENTI	2
INDICAZIONE A PRESCRIZIONE OTL	1
INDICAZIONE A TERAPIA CORTISONICA	1
SOSPENSIONE FARMACI	3
INDICAZIONE ad I-AchE-Memantina	3
INDICAZIONE AD ANTIDEPRESSIVI	8
PRESCRIZIONE INTEGRATORI	
CITICOLINA	7
COLINA ALFOSCERATO	3
MELATONINA	2
ACIDO ALFA LIPOICO	1
INTEGRATORI POLIFUNZIONALI	2

Tabella n° 1 Interventi farmacologici proposti

CARATTERISTICHE	NUMERO	CARATTERISTICHE
ESAMI del SANGUE	9	VISITA ORL + RIABILITAZIONE
RMN ENCEFALICA	5	SUPPORTO PSICOLOGICO
TEST NEUROPSICOLOGICI DI II LIVELLO	6	VISITA FISIATRICA + RIABILITAZIONE MOTORIA
ESAMI STRUMENTALI	11	PRESCRIZIONE DI AUSILI
VISITE SPECIALISTICHE	5	VISITA DIETOLOGICA
INDICAZIONI SUPPORTO SOCIALE	8	INDICAZIONE A VARIAZIONI STILE DI VITA
PROGRAMMATA RIVALUTAZIONE		

popolazione ancora cognitivamente e funzionalmente attiva, ma in una percentuale importante fragile, a rischio di sviluppare disabilità.

Dunque sono stati messi in atto delle strategie diagnostiche e terapeutiche, quali la prescrizione di esami strumentali, laboratoristici, visite specialistiche per discriminare se i sintomi lamentati siano effettivamente ascrivibili a Long-COVID syndrome o siano secondari ad altre patologie, con particolare attenzione all'aspetto psicogeriatrico. A tal proposito sono stati prescritti citicolina, colina alfoscerato, antidepressivi specifici, integratori alimentari polifunzionali o è stata rivista la terapia nell'ottica di un deprescribing funzionale. Infine sono stati attivati o indicati supporti sociali, psicologici a sostegno dei pazienti e dei caregiver (tabella 1 e tabella 2).

CONCLUSIONI:

Il Progetto è in fase di implementazione ed ha la finalità di valutare l'impatto che il Long-COVID ha sui soggetti ultra65enni, sia sul piano funzionale-cognitivo, sia sociale e di qualità della vita.

Sicuramente tale progetto rappresenta una sfida sia dal punto di vista diagnostico (non sempre è semplice discriminare tra sintomi legati al long-Covid e altri disgiunti da esso, forieri di altre patologie), sia terapeutico, per cui attendiamo gli sviluppi e gli esiti dei controlli longitudinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Putignano S., Cester A., Gareri P., (2012), *Geriatria nel territorio un metodo per i vecchi, per i medici e per il futuro...CMP Critical Medicine Publishing*
2. Cester A., (2010), *Cronicità: lessico e paradigma, come preservare la vita sociale nella cronicità.*
3. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb;9(2):129.
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Dec;11(1):16144.
5. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374:n1648.
6. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID; *Front Immunology* 2023; 14: 1117464.
7. Dent E., Chapman I., Howell S., Piantadosi C. Visvanathan R. Frailty and functional decline indices predicts poor outcomes in hospitalised older people. *Ageing* 2014; 43:477-484
8. Morrow A. et al. Prevention and early treatment of the long term physical effects of COVID 19 in adults: design of a randomized controlled trial of resistance exercise-CISCO-21. *RCT* 2022

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI NEL DIABETE ANZIANO

**CONGRESSO REGIONALE A.G.E. - FISCIANO (SA)
13/10/2023**

Dott. Claudio Lambiase *Diabetologo*

Il diabete mellito 2 (DMT2) rappresenta una malattia ad alto rischio cardiovascolare e la definizione della Fisher è : uno stato di malattia vascolare come segno iperglicemia cronica. (1) Già nel 1552 A.C. nel papiro di Ebers si descrivevano persone con una sete così intensa tale da prosciugare le acque del Nilo. Nel mondo attualmente ci sono circa 300 milioni di diabetici e la proiezione per il 2035 è di 600 milioni.

In Italia attualmente vi sono 4 milioni di diabetici e la proiezione nel 2035 è di circa 6 milioni. (2) La prevalenza del DMT2 in Italia è del 4%, nella fascia anziana 70-85 anni sale al 15%. (3) Quindi il DMT2 è da considerarsi una vera e propria pandemia. La prevenzione del DMT2 è

molto importante per ridurre i costi sanitari. C'è da dire a tale proposito che i costi sono molto più alti per accesso al pronto soccorso per ipoglicemia e ricoveri e complicanze.(4)

Parliamo del 50% della spesa in confronto al 6.5% per la prescrizione dei farmaci ipoglicemizzanti e quindi è evidente che la prevenzione permette un enorme risparmio rispetto alle complicanze acute e croniche di tale patologia. L'ipoglicemia rappresenta un problema molto serio nei pazienti anziani perché va a peggiorare le condizioni cognitive crea problemi di circolazione cerebrale e può essere causa di aritmie cardiache serie anche ventricolari che possono portare all'exitus. (5). Va ricordato che il target della

HbA1c è in funzione dell'età e quindi la terapia deve essere personalizzata. (6)

Oggi quindi abbiamo farmaci molto sicuri nel mantenere sotto controllo la glicemia evitare le ipoglicemie ed essere protettivi per l'apparato nefro cardio vascolare.

Farmaci dell'asse incretinico (inibitori del DPPIV, GLP1 A.R.) ed inibitori del SGLT2 (gliofzine). Gli inibitori DPPIV agiscono bloccando un enzima che va a degradare il GLP1 nativo .



Le molecole sono

alogliptin, saxagliptin, vildagliptin, sitagliptin, linagliptin.

Tali molecole sono singole o in associazione precostituite con metformina.

Hanno una risposta sul calo della HbA1c dello 0.8 – 1 % neutre sul peso corporeo.

GLP1 agonisti recettoriali

Molecole

liraglutide lixisenatide (short actin) exenatide, dulaglutide semaglutide (long actin) sono iniettivi, semaglutide anche orale hanno un effetto sulla riduzione della HbA1c di 1.5 % hanno una funzione sulla beta cellula pancreatica riducono l'apoptosi e quindi la beta cellula dura più a lungo. Inoltre bloccano alfa cellula pancreatica quindi riducono il glucagone.

Agiscono sul centro dell'appetito riducendolo (calo ponderale) e danno una protezione cardiovascolare.

Glifozine o inibitori di SGLT2 a livello del tubulo contorto prossimale del nefrone

Molecole

canaglifozin, dapaglifozim, empaglifozine, ertuglifozin cp in associazione precostituita anche con metformina e con DPPIV i.

Riducono velocemente la glicemia con calo della glicata di 1% Sono glicosurici riducono il peso, la pressione.

Hanno un effetto positivo sullo scompenso cardiaco e sulla malattia renale riducendo l'albuminuria. (7)

Essendo diuretici va ricordato al nostro anziano di bere almeno 1 litro di acqua die cosa già difficile.

In conclusione:

le linee guida delle società italiane di diabetologia S.I.D. e A.M.D. raccomandano:

dopo le modifiche dello stile di vita:

metformina, se GFR > di 60 se inferiore di 60 ridurre il dosaggio che in media è di 2 gr die, sotto i 30 la metformina non si può dare.

Allo stesso livello ci sono GLP1 A R e SGLT2 i

Va ricordato che questi due farmaci possono essere dati insieme e che entrambi hanno un effetto positivo sull'apparato nefro cardio vascolare.

GLP1 A.R. nei pazienti con malattia aterosclerotica

SGLT2 i nei pazienti con scompenso cardiaco e /o I.R.C. (8)

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher B.M. *diab.med* 1998 15-725
2. WHO. *Diabetes Action Now 2004*; Wild et al. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53; King et al. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31
3. *IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, 2013*
4. *National Diabetes Audit Executive Summary. Available at: <http://www.ic.nhs.uk>. Accessed: 16 Jan 2012.*
5. *ADA standards Diabetes Care vol 45 gennaio 2022*
6. *Modificata da Pozzilli P, et al. Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 239-244
7. *Studio EMPA-REG*
8. *Davies MJ management of hyperglycemia in type 2 ADA EASD 2018*

LA MALATTIA DI ALZHEIMER: PASSATO, PRESENTE E FUTURO.

CINZIA COPPOLA *Unità Operativa Complessa di Neurologia II, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche avanzate, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli".*

La malattia di Alzheimer (AD) è la più comune forma di demenza neurodegenerativa dopo i 60 anni ed è ormai riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, come una priorità della salute pubblica globale. Il primo caso di questa malattia fu descritto nel 1901 da Alois Alzheimer che interrogando una sua paziente di 51 anni, l'oramai famosa Auguste D., nel mostrare differenti oggetti e chiedendole di denominarli, osservò che vi era in lei una difficoltà nel ricordare. Tale comportamento, inizialmente, fu registrato dallo studioso come "disordine da amnesia di scrittura", ma la signora Auguste D. fu la prima paziente a cui venne diagnosticata quella che in seguito (1910) sarebbe stata conosciuta come malattia di Alzheimer. I marcatori neuropatologici dell'AD sono la neurodegenerazione che rappresenta la perdita sinaptica ed assonale evidenziabile macroscopicamente come atrofia, le placche amiloidi che hanno localizzazione extracellulare e sono composte dai frammenti di proteina amiloide mal conformata A β 40 e A β 42 (A β 42 > A β 40) ed i grovigli neurofibrillari a localizzazione intracellulare e composti da filamenti elicoidali appaiati di proteina tau iperfosforilata. Secondo la stadiazione di Braack del 1991 la progressione patologica dell'amiloide e della tau è differente così come il coinvolgimento delle diverse aree cerebrali. Infatti, negli stadi I e II i grovigli neurofibrillari

sono confinati principalmente nella regione transentorinale del cervello, negli stadi III e IV vi è anche il coinvolgimento delle regioni limbiche come l'ippocampo, negli stadi V and VI vi è un esteso coinvolgimento della neocortex. Il grado di coinvolgimento delle placche senili progredisce in modo differente. In passato un ruolo principale nella patogenesi della malattia era dato alle placche amiloidi e quindi all'amiloide fibrillare. Oggi si sa che le specie più tossiche di amiloide sono gli oligomeri abeta solubili che creano il danno in modo differente. Oligomeri abeta solubili purificati da cervelli di pazienti deceduti per AD e messi in coltura, sono in grado di determinare inibizione dell'LTP, danno sinaptico e delle spine dendritiche, morte neuronale ed essi stessi sono in grado di determinare l'iperfosforilazione della proteina tau causando la distrofia dei neuriti. Bateman RJ et al, nel 2012, nel loro importante studio su portatori di mutazioni in un gene causativo di AD evidenziarono che tutti questi cambiamenti nel cervello avvengono circa 20 anni prima dell'inizio dei primi sintomi. Quindi, oggi possiamo distinguere una fase preclinica dell'AD in cui si possono avere dei disturbi lievi senza alterazioni dell'autonomia obiettivamente con i comuni test e parlare di Mild Cognitive Impairment (MCI) oppure non obiettivamente e parlare di Disturbo Cognitivo Soggettivo. Grazie all'introduzione di biomarcatori

quali il dosaggio liquorale di abeta 1-40, 1-42, tau totale e fosfo-tau nonché la PET amiloide, è possibile stabilire, in vivo, con un certo grado di probabilità se alla base di un MCI vi sia una patologia amiloidea. In quest'ultimo caso parleremo di "MCI due to AD". Clinicamente possiamo distinguere una forma tipica di AD in cui il disturbo della memoria episodica, cioè di tipo ippocampale, è il disturbo prevalente all'inizio della malattia. Esistono anche delle forme atipiche in cui i disturbi prevalenti all'esordio non sono la memoria. Queste forme sono: la variante frontale di AD (disturbo comportamentale prevalente all'esordio), la variante posteriore distinta in occipito-temporale e biparietale (disturbi prassici, gnosici, visuo-percettivi prevalenti all'esordio), la variante logopenica (disturbo del linguaggio dominato da una difficoltà nella ripetizione, prevalente all'esordio) ed una variante di AD nell'ambito della sindrome di Down (il cambio comportamentale da docile ad aggressivo indica l'inizio dell'AD). Oggi è possibile individuare anche forme miste di AD con quadri di sovrapposizione di AD con demenza vascolare o con demenza a corpi di Lewy. Dal punto di vista del protocollo diagnostico non è cambiato nulla perché per raggiungere una diagnosi di probabilità è necessario effettuare: esame neuropsicologico esteso, dosaggio ormoni tiroidei, vitamina B12 e folati, sierodiagnosi per lue, RM encefalo (per escludere

altre patologie, stabilire il carico vascolare ed individuare eventuali segni predittivi di AD quale un'atrofia simmetrica temporale mediale), EEG e PET cerebrale con FDG (ipometabolismo nelle aree parieto-temporali, cingolo posteriore e precuneo). I biomarcatori sia liquorali che PET amiloide possono essere utilizzati solo per fini di ricerca. Dal punto di vista terapeutico i farmaci approvati in Europa per l'AD sono ancora gli inibitori delle colinesterasi centrali e la memantina. Negli Stati Uniti, invece, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato per il trattamento dell'AD in fase lieve due anticorpi monoclonali (aducanumab e lecanemab). Questi anticorpi monoclonali agiscono riducendo il carico di amiloide nel cervello. La situazione in Europa, per gli anticorpi monoclonali è che l'EMA (agenzia europea del farmaco) ha bocciato l'utilizzo dell'aducanumab sostenendo che "anche se Aduhelm riduce l'accumulo di Beta-amiloide nel cervello, il legame tra questo effetto e il miglioramento clinico non è ancora stabilito", mentre per il lecanemab si esprimerà nel corso del 2024. Attualmente un altro anticorpo monoclonale, il donanemab, è al vaglio dell'FDA. Un ulteriore spiraglio sulla terapia per l'AD deriva da uno studio condotto in Italia presso l'IRCSS C. Besta di Milano. Tale studio è iniziato con la scoperta di una mutazione nel gene APP (proteina precursore dell'amiloide) che si comporta in modo differente se presente in eterozigosi (protettiva) o in omozigosi (causativa di una grave forma). Di Fede G. et al hanno evidenziato, su modello animale, come la somministrazione intranasale del peptide Aβ1-6A2V, derivante dalla forma in eterozigosi, era in grado, innanzitutto di

distribuirsi nelle principali aree cerebrali (corteccia cerebrale, ippocampo, putamen, caudato e cervelletto) persistendo in corteccia 48 ore dopo l'ultimo trattamento, ma cosa fondamentale era in grado di inibire la genesi di oligomeri, la formazione di fibrille, l'accumulo di amiloide ed, inoltre, invertire la sinaptopatia indotta da Aβ nei neuroni ippocampali.

BIBLIOGRAFIA

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
Lancet Neurol. 2014;13(6):614-629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
2. A. Alzheimer, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe, in *Histologische und Histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*
3. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012 Aug 23;367(8):780]. *N Engl J Med.* 2012;367(9):795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
4. Catania M, Colombo L, Sorrentino S, et al. A novel bio-inspired strategy to prevent amyloidogenesis and synaptic damage in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5227-5234. doi:10.1038/s41380-022-01745-x
5. Di Fede G, Catania M, Morbin M, et al. A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science.* 2009;323(5920):1473-1477. doi:10.1126/science.1168979
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):757].



**GERIATRIA
EXTRAOSPEDALIERA**

ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI