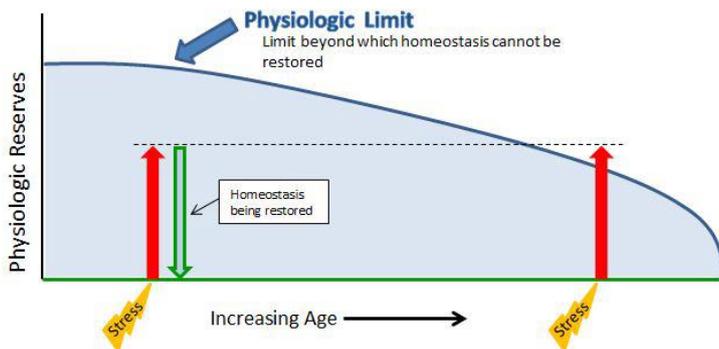


*Identifica almeno tre cambiamenti fisiologici durante l' invecchiamento di organi ed apparati e il loro impatto sul paziente; indica il loro contributo alla omeostenosi cioè la diminuzione età-correlata dei meccanismi di riserva omeostatica*

I cambiamenti età-correlati di organi e tessuti sono ampiamente descritti in molti siti facilmente consultabili come : <https://medlineplus.gov/ency/article/004012.htm> ; <http://ageing-map.org/> .

Durante l' invecchiamento si verificano cambiamenti anatomo-fisiologici nell' organismo che spiegano non solo la progressiva riduzione della efficienza delle prestazioni, ma anche le manifestazioni cliniche frequentemente atipiche delle malattie nel soggetto anziano. L' associazione fra età del soggetto ed emergenza delle malattie croniche è certa; le malattie croniche sono spesso multiple (multipatologia) e condizionano la crescente vulnerabilità e fragilità dell' anziano: esse comportano riduzione delle riserve funzionali degli organi; ne consegue precarietà della omeostasi che si evidenzia quando aumenta la richiesta funzionale; lo scompenso funzionale che ne può conseguire è causato dall' omeostenosi; insieme portano alla diminuzione delle riserve funzionali e di autoregolazione; così l' anziano è esposto alla disidratazione, alla ipotermia e alla ipoglicemia, al disequilibrio durante il cammino, ecc. Si parla di omeostenosi quando la riduzione delle riserve funzionali di organi e sistemi compromette le capacità omeostatiche dell'anziano aumentandone la suscettibilità a diverse patologie e alle sindromi geriatriche. La resilienza complessiva dell' individuo non dipende soltanto dalle riserve organiche e funzionali. La resilienza fisica dell' organismo è la capacità che si evidenzia nel recupero dopo aver subito uno stress acuto. Anche i cambiamenti psicologici e sociali che si verificano nel corso della vita hanno un forte impatto sulla qualità della vita e anche sulla emergenza delle malattie ; ricordiamo la perdita di parenti ed amici, la solitudine, le difficoltà economiche e di comunicazione, la depressione e i pensieri suicidi, lo stress che comportano gli eventi esistenziali, la memoria incerta, il supporto sociale inadeguato. Ricerche sulla psicologia dell'età senile e sulla qualità della vita degli anziani dimostrano che l' invecchiamento non è processo uniforme ed omogeneo essendo influenzato complessivamente da numerosi fattori: patrimonio genetico, potenzialità creative , clima relazionale, educazione ed esperienze vissute, perdite e disadattamenti : Non si deve dimenticare che la progressiva riduzione delle funzioni degli organi ed apparati con diminuzione della loro riserva dipende in buona parte della senescenza delle cellule (CS) che li costituiscono: la CS è causa importante della emergenza delle malattie croniche dell' anziano: Le modificazioni fisiologiche delle funzioni degli organi con l' età fanno parte dell' insegnamento della fisiologia umana e pertanto non dovrebbero essere omessi nella didattica di questa disciplina nel corso di laurea di medicina

L' omeostasi prevede meccanismi che provvedono a mantenere l' equilibrio complesso degli organi e anche dell' intero organismo; l' aging riduce le riserve fisiologiche necessarie a mantenere la funzionalità in occasione di aumentate richieste (movimento per esempio). Con omeostenosi si indica il declino delle riserve funzionali dell' organismo; è tipica dell' anziano; essa aumenta la vulnerabilità degli organi alle malattie; un organo omeostenotico non è necessariamente malato, ma indica invecchiamento. La figura indica l' intervento della omeostasi in occasione dell' esercizio fisico o di qualsiasi sforzo:



lo stress attiva l'omeostasi che ripristina le funzioni. Se le riserve fisiologiche sono ridotte come nel vecchio (parte destra della figura) si può raggiungere un limite oltre il quale l'omeostasi non è adeguata e la funzione non è più ripristinata a cause della diminuzione delle riserve fisiologiche: si è in presenza di omeostenosi. Il soggetto ottantacinquenne ha ridotta tolleranza allo sforzo così che quando fa le scale presenta dispnea da sforzo; la cause sono molteplici: il suo cuore omeostenotico perché le pareti ventricolari sono più spesse, calcificazioni possono essere presenti nelle valvole cardiache, nel miocardio aumenta il tessuto fibroso e c'è deposito di lipofuscina, il riempimento diastolico del ventricolo è più lento e anche ridotto in alcune condizioni; ma anche la ventilazione, la perfusione e la diffusione polmonare sono ridotte così come la massa muscolare e la forza..

Il sistema nervoso autonomo è coinvolto in molte risposte omeostatiche come la pressione arteriosa (riflesso barocettivo), continenza urinaria, funzionalità gastroenterica. I livelli plasmatici degli ormoni dello stress come il cortisone e la norepinefrina sono spesso più elevati nell'anziano rispetto al giovane; i sistemi di risposta allo stress sono persistentemente attivati nel vecchio. Lo stress cronico si fa sentire sul sistema cardiocircolatorio aumentando la frequenza del cuore con possibili aritmie, la richiesta di ossigeno è maggiore, l'attività respiratoria più frequente.

Nella figura che segue sono ricordati schematicamente le funzioni di organi ed apparati che subiscono variabili, ma sensibili riduzioni durante la vita.

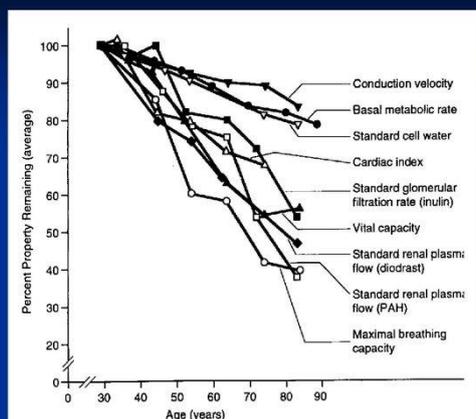
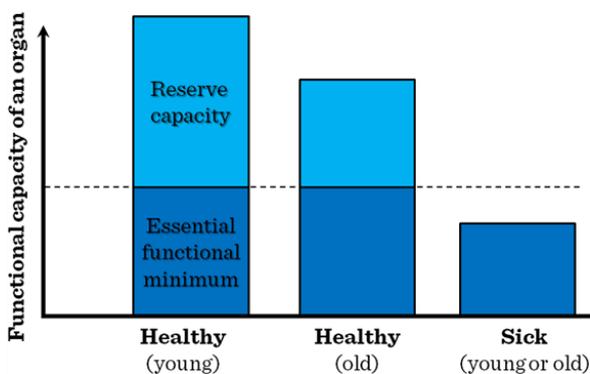


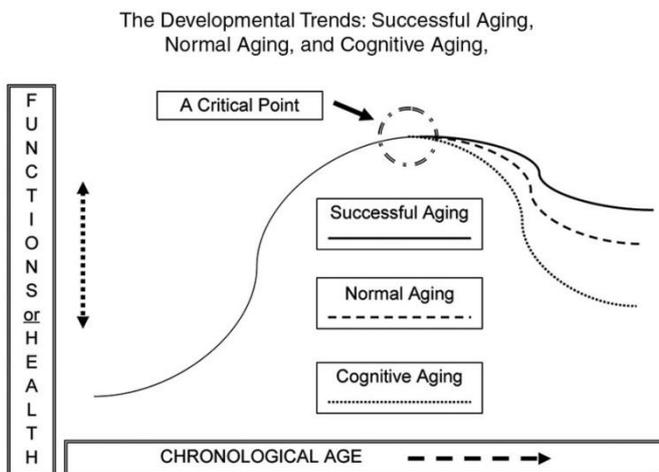
FIG. 1.4. Age changes in human physiological systems based on cross-sectional studies. [Figure prepared by Shock (115). Reproduced with permission.]

La regolazione termica del corpo è compromessa nell'anziano con possibili episodi di ipotermia la cui rilevazione richiede l'impiego di termometri con scala da 32°C oppure di termometri elettronici. Ma come è segnalato nella figura molte fondamentali funzioni subiscono forti diminuzioni durante l'invecchiamento:

La riserva degli organi diminuisce con l'età; si ritiene che a 85 anni sia ridotta al 50% rispetto ai valori iniziali; di solito il declino funzionale di organi ed apparati non è oggetto di particolare attenzione clinica; il filtrato glomerulare e la capacità ventilatoria possono influenzare nettamente anche i risultati delle terapie e degli interventi chirurgici. Il concetto di vulnerabilità è rilevante; si pensi alla maggior incidenza di delirium dell'anziano nel periodo postoperatorio rispetto ai giovani e anche alla maggior probabilità di episodi di caduta in seguito ad eventi disturbanti l'equilibrio durante il cammino. L'invecchiamento fa parte dello sviluppo umano; il suo pattern varia notevolmente fra gli individui; ognuno ha le proprie caratteristiche. Gli organi hanno la capacità di riprendersi da perturbazioni temporanee anche importanti recuperando la normale funzione rapidamente (omeostasi): come già si è detto ciò richiede che la riserva dell'organo colpito sia sufficiente (vedi figura)



Le modificazioni strutturali degli organi concorrono alla riduzione della loro riserva funzionale. Le modificazioni tessutali e degli organi durante l'invecchiamento sono dovute a complesse interazioni genetiche, nutrizionali, da stress per fattori ambientali, stili di vita scorretti; ben poco si sa delle modificazioni istologiche e citologiche attribuibili all'invecchiamento e non legate a patologie specifiche. Di certo i profili dell'invecchiamento facendo riferimento alle capacità funzionali variano assai: si parla di invecchiamento usuale o normale e di invecchiamento di successo (successful) (vedi figura); il declino può manifestarsi variamente come età di insorgenza e come entità.



Le conoscenze dei processi di invecchiamento consentirà di promuovere interventi dietetici, genetici e anche farmacologici per ritardarli; così facendo si ritiene che si potrà

anche incidere sulla comparsa delle malattie croniche che hanno nell' invecchiamento un importante fattore di rischio.

Alla alterazione della omeostasi può essere attribuita la disabilità iatrogenica meglio definita dall' hospital associated disability (HAD) che si manifesta nel 30-40% degli anziani ricoverati in ospedale; è agevolmente diagnosticabile a condizione che il paziente sia valutato funzionalmente prima e dopo il ricovero (per esempio il Barthel score prima e dopo il ricovero) ; questa entità compromette i risultati delle cure e dell' assistenza in occasione dei cambiamenti di setting del malato; richiede attenzioni preventive che per ora non sono realizzate anche se variamente enunciate.

Norma e normalità . Durante l'invecchiamento l' organismo subisce dei cambiamenti di carattere anatomico che ne modificano la struttura e la funzionalità; nella pratica medica è fondamentale distinguere ciò che nell'anziano è normale, cioè presente in tutti gli individui di quella determinata fascia di età, da ciò che è nella norma, cioè di comune riscontro in quegli stessi soggetti, ma non in tutti. Il problema è distinguere l'invecchiamento normale dalla multipatologia. Essere edentuli in età avanzata è nella norma e non nella normalità, in quanto si trova in queste condizioni la maggior parte della popolazione anziana anche se non la totalità. Al contrario, essere presbinti in età avanzata è normale poiché la presbiopia è costante nell'anziano.

Saper distinguere nell'anziano ciò che è normale da ciò che è soltanto nella norma, è per il Medico di fondamentale importanza; ogni anziano va infatti valutato in base a ciò che è normale per la sua età e non in base a ciò che è nella norma; altri esempi sono : la cataratta, l'osteoporosi, l'ipertensione sistolica isolata di comune riscontro nell'anziano, pertanto nella norma, ma restano comunque patologie. Conoscere la differenza tra norma e normalità fa sì che si possa applicare correttamente il principio base del Geriatra che così recitava: "se è doveroso trattare la malattia, imperdonabile è curare la vecchiaia"; ora però si parla delle possibilità di "curare" l' invecchiamento e di rallentarne la sua inesorabile traiettorie con adeguate misure preventive di vario tipo..

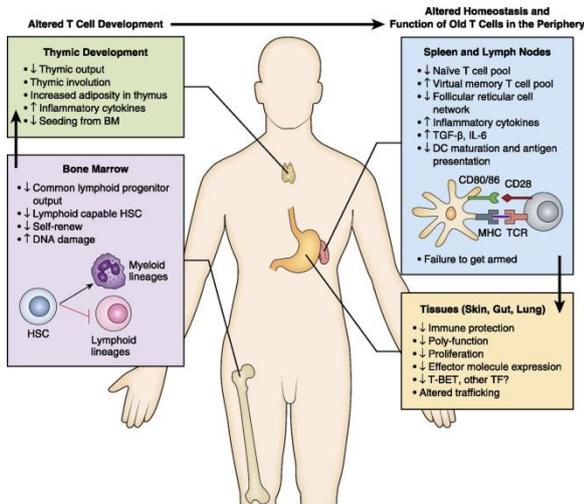
Le modificazioni che si verificano durante l' invecchiamento sono influenzate dagli stili di vita del soggetto, dalla sua alimentazione e dalla qualità dell' ambiente di vita abituale, dalla genetica e dalla epigenetica. La malattia soprattutto nell' anziano non ha soltanto la componente biomedica (DISEASE) e la componente soggettiva (ILLNESS), ma considera anche la malattia intesa come problema sociale sociale. Mentre la malattia ha un carattere individuale, la sua esperienza acquisisce caratteristiche sociali, in quanto gli individui interagiscono nel tempo con l' ambiente fisico e sociale. Questa terza dimensione prende il nome di SICKNESS: la persona si sente male (ill), il medico certifica la sua malattia (disease) e la società gli attribuisce l' etichetta di malato (sick). Queste precisazioni sono particolarmente appropriate in Geriatria.

Da ricordare gli scompensi a cascata : il deficit funzionale di un organo trascina anche altri organi : esempio lo scompenso cardiaco che coinvolge la funzionalità renale, la circolazione periferica, l'attività respiratoria, quella cerebrale; i sintomi sono condizionati dalla riserva funzionale presente nei vari organi.

In genere le prestazioni degli organi ed apparati sono age-related: dai 30 anni inizia il lento declino delle funzioni degli organi ed apparati alle quali concomitano alterazioni anatomiche e istologiche ancora poco studiate. Le alterazioni degli organi ed apparati sono ricordate in questo atlante di libera consultazione <http://ageing-map.org/> . Segue un elenco delle più rilevanti:

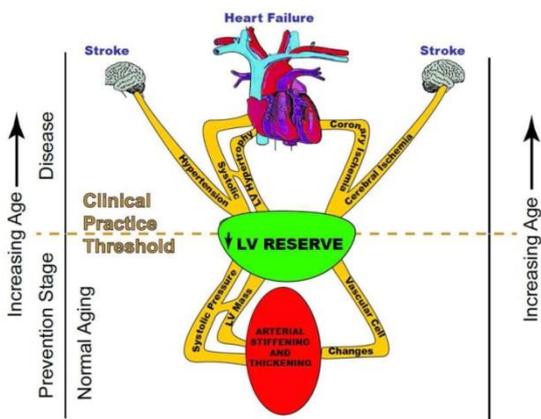
Composizione corporea	<p>diminuisce la massa muscolare con ridotta produzione di creatinina</p> <p>Diminuisce la massa ossea; aumenta la massa grassa (l'adipe si trova anche all'interno degli organi (per esempio del muscolo); il contenuto idrico è squilibrato fra settore intracellulare ed extracellulare : più frequente è la disidratazione ; il volume plasmatico si riduce con l'età in modo proporzionale alla riduzione del volume idrico. Il cervello è per i due terzi formato da acqua; il senso della sete diminuisce nel vecchio.</p> <p>Le alterazioni della composizione corporea modificano la distribuzione dei farmaci:</p> <p>la diminuzione della massa magra e della quota idrica, associata all'aumento della massa totale lipidica, fa sì che nei pazienti anziani i farmaci idrosolubili abbiano un minor volume di distribuzione (aumenta la concentrazione plasmatica), mentre quelli liposolubili presentano un maggior volume di distribuzione.</p>
sistema nervoso centrale	<p>diminuiscono la massa cerebrale e i neuroni, aumenta la glia e il volume dei ventricoli cerebrali. Diminuiscono i recettori della dopamina e aumenta la risposta <math>\alpha</math>-adrenergica. L'anziano presenta spesso segni di parkinsonismo con ridotta oscillazione delle braccia durante il cammino, aumenta il tono muscolare</p>
sistema nervoso	<p>diminuiscono le fibre a conduzione veloce; la conduzione dei nervi rallenta a causa della degenerazione della guaina mielinica (strati di tessuti intorno ai nervi che accelerano la conduzione degli impulsi). La degenerazione avviene perché, con l'avanzare dell'età, il flusso sanguigno diminuisce, le ossa circostanti crescono in modo eccessivo e premono sui nervi compromettendone la funzionalità.</p>
periferico e autonomo	<p>si riduce la risposta barocettiva in particolare quella <math>\beta</math>-adrenergica per diminuzione del numero dei recettori; si riduce la risposta parasimpatica muscarinica. Così c'è tendenza alla ipotensione ortostatica con o senza sincope. Ci può essere risposta esagerata ai farmaci anticolinergici</p>
Polmone	<p>diminuiscono la capacità vitale, l'elasticità, il FEV1; si modificano i rapporti fra ventilazione, perfusione e diffusione; aumenta il volume residuo. Ne consegue la comparsa di "fiato corto" in occasione di esercizio vigoroso perché l'ossigenazione del sangue è processo più lento anche per la ridotta superficie alveolare. Anche la diminuzione della forza dei muscoli respiratori diminuisce come l'efficienza del riflesso della tosse. Le infezioni polmonari sono più frequenti nell'anziano.</p>
Immunità	<p>le capacità funzionali delle cellule B e T diminuiscono: così aumenta la suscettibilità alle infezioni; è ridotta la produzione di</p>

anticorpi dopo vaccinazione; aumenta la produzione di autoanticorpi (e anche la possibilità di malattie autoimmuni)



## Cuore

diminuisce la frequenza cardiaca intrinseca (attività cronotropa) così come la conduzione atrio-ventricolare (attività dromotropa); c'è fibrosi del miocardio, anche sede possibile di deposito di sostanze proteiche (amiloide per esempio). È ridotta la velocità del riempimento ventricolare: più frequente lo scompenso diastolico. L'incidenza di fibrillazione atriale aumenta con l'età. È frequente la calcificazione delle valvole cardiache in particolare della valvola aortica. Complessivamente le modificazioni che si verificano nella vita nel cuore e nelle arterie predispongono alla comparsa dello scompenso cardiaco, malattia molto frequente nell'anziano.

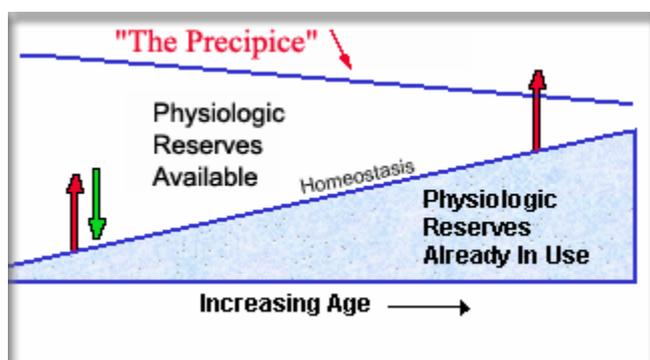


## Arterie

perdono elasticità; infiltrazione della parete media da parte di cellule ematiche e di lipoproteine; calcificazione diffusa. Aumenta la pressione arteriosa differenziale e la sistolica. Sono più frequenti gli aneurismi. Importante la misurazione dell'indice di Winsor per valutare la differenza della pressione arteriosa fra arti superiori e inferiori.

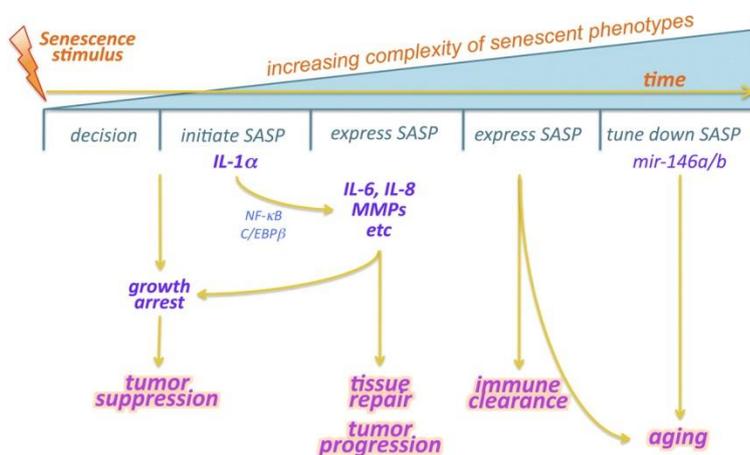
Fegato	diminuisce la sua massa e anche il flusso ematico al fegato. Ridotta è l'attività dell'enzima CYP 450 che metabolizza anche i farmaci
Rene	la massa renale si riduce del 20-25% fra i 30 e gli 80 anni; diminuisce il flusso ematico ai reni con diminuzione del filtrato glomerulare; diminuisce anche il riassorbimento e la secrezione dei tubuli e si riduce la capacità di eliminare un carico senza acqua (ipostenuria alla prova di concentrazione); ciò concorre alla frequente disidratazione dell'anziano. La clearance della creatinina va rapportata all'età; il calcolo del Filtrato glomerulare corretto è agevole con le applicazioni su smartphone e anche consultando il sito : <a href="http://www.cardiolink.it/index.php?option=com_content&amp;id=10659&amp;Itemid=340">http://www.cardiolink.it/index.php?option=com_content&amp;id=10659&amp;Itemid=340</a>
Apparato digerente	diminuisce il flusso splancnico e si prolunga il tempo di transito intestinale con stipsi
Orecchio	perdita della percezione dei toni ad alta frequenza; presbiacusia molto frequente
Occhio	ridotta flessibilità del cristallino che ha alterata composizione; cataratta frequente; allungamento dei riflessi pupillari; la presbiopia è normale
Articolazioni	degenerazione delle cartilagini articolari; fibrosi, glicosilazione del collagene che va incontro a crosslinking. Perdita di elasticità e di mobilità. Artrosi.
Muscoli	Il numero delle fibre che si contraggono più velocemente diminuiscono molto di più delle fibre che si contraggono lentamente: complessivamente i muscoli non sono più in grado di contrarsi rapidamente. Sarcopenia con forza muscolare ridotta progressivamente con l'età.
Cute	perdita di elasticità della cute che risulta secca e con rughe evidenti con problematiche estetiche; più frequente la skin failure piaghe da decubito

Come si rileva l'invecchiamento di un organo ? : con la morfologia macro e microscopica e soprattutto facendo riferimento alle prestazioni e funzioni ; gli esami di laboratorio possono essere significativi



ma non sempre aiutano a valutare la riserva funzionale ed anatomica degli organi ed apparati; già si è detto che nella persona anziana il recupero dopo gli stress di vario tipo è ritardato.

La senescenza cellulare (CS) è uno stato in cui la cellula non è più in grado di proliferare (senescenza replicativa), con perdita della funzione fisiologica; diventa più resistente all'apoptosi e da varie modifiche cellulari come l'aumento del volume citoplasmatico, alterazioni mitocondriali, diminuzione del reticolo endoplasmico rugoso, e la presenza di doppi nuclei in alcuni tipi di cellule e deposito di lipofuscina. Tra i possibili stimoli per il fenotipo senescente vi sono: consumo dei telomeri dovuto alle numerose duplicazioni; alterazione della cromatina e forti segnali mitogenetici, incapacità del DNA alla riparazione. La cellula senescente è di norma fagocitata dai macrofagi. Le lipofuscine sono composte di residui dell'ossidazione di lipidi, proteine e residui di carboidrati; la sua non degradabilità è dovuta alla presenza di peptidi legati a ponte da aldeidi in strutture simili alle materie plastiche. Le cellule eliminano le lipofuscine con la proliferazione, attraverso la quale esse vengono "diluite"; se le cellule sono in attiva replicazione possono fronteggiare adeguatamente l'accumulo di lipofuscine; il destino delle cellule postmitotiche (che non proliferano) è invece l'apoptosi con danni progressivi dell'organo e tessuto di cui fanno parte.



La senescenza cellulare è indotta da diversi meccanismi (vedi figura) come lo stress ossidativo, attivazione di oncogeni, accorciamento dei telomeri, alterazione del DNA, ecc; le cellule senescenti hanno uno specifico profilo secretorio denominato senescence-associated secretory phenotype (SASP) fatto di fattori di crescita, citochine proinfiammatorie, enzimi che degradano la matrice extracellulare; così con SASP, le CS comunicano anche con il sistema immunitario orchestrando così anche il loro allontanamento o clearance e stimolando le cellule staminali locali con l'obiettivo di rigenerare il tessuto; SASP condiziona anche la diffusione del processo dell'aging nel tessuto sano. La compromessa clearance delle CS e la cronica esposizione a SASP inducono l'accumulo di CS e possono favorire la tumorigenesi. L'identificazione delle CS non è agevole nelle procedure cliniche; sui preparati istologici si identificano con una colorazione specifica con Sudan Nero B e Biotina che evidenzia la lipofuscina, componente tipico di queste cellule.