

Modificazioni anatomiche e funzionali nell'invecchiamento fisiologico

- L'invecchiamento è un processo che nel singolo individuo si accompagna a cambiamenti anatomico-strutturali a carico dei diversi tessuti che modificano la struttura, la morfologia e la funzionalità degli organi, sistemi ed apparati. Da qui la difficoltà di distinguere nell'anziano ciò che è da ricondurre alle modalità con cui ciascun individuo è arrivato all'età senile da quelli che sono segni e/ o sintomi di malattia incipiente ed a capire dove finisce l'una condizione ed inizia l'altra.

Normalità e Norma

- *Normale* in gerontologia è ciò che è presente in tutti gli individui di una determinata età; nella *norma* è invece ciò che è di comune riscontro in quegli stessi soggetti, ma non presente in tutti.
- Essere in età avanzata privi della maggior parte dei denti è nella *norma* e non nella *normalità*, in quanto è la maggioranza della persone anziane ad essere in questa condizione e non la totalità di esse.

- Essere in età avanzata presbiopi è *normale* in quanto la presbiopia è una costante dell'invecchiamento.
- Si comprende quindi quanto importante sia conoscere e saper distinguere ciò che nell'anziano è nella *norma* e ciò che è *normale*, perché ciò che normale non si può né curare né prevenire.

- Diversamente dalla *normalità*, la *norma* è soggetta a variazioni in rapporto all'epoca storica: la presenza di aterosclerosi negli anziani è di riscontro abituale nelle società industriali, cioè nella *norma*; non così in quelle degli inizi del secolo.
- L'anziano quindi deve sempre essere valutato in base a ciò che è *normale* per la età e non in base a ciò che è nella *norma* in quanto potrebbe essere anche espressione di patologia.

Variabilità intra e interindividuale

- La velocità di invecchiamento è differente da un organo all'altro nello stesso individuo e molto variabile tra un individuo e l'altro. Pertanto la dispersione dei valori dei parametri biologici rispetto alla media è molto più ampia rispetto a quella dei soggetti più giovani.

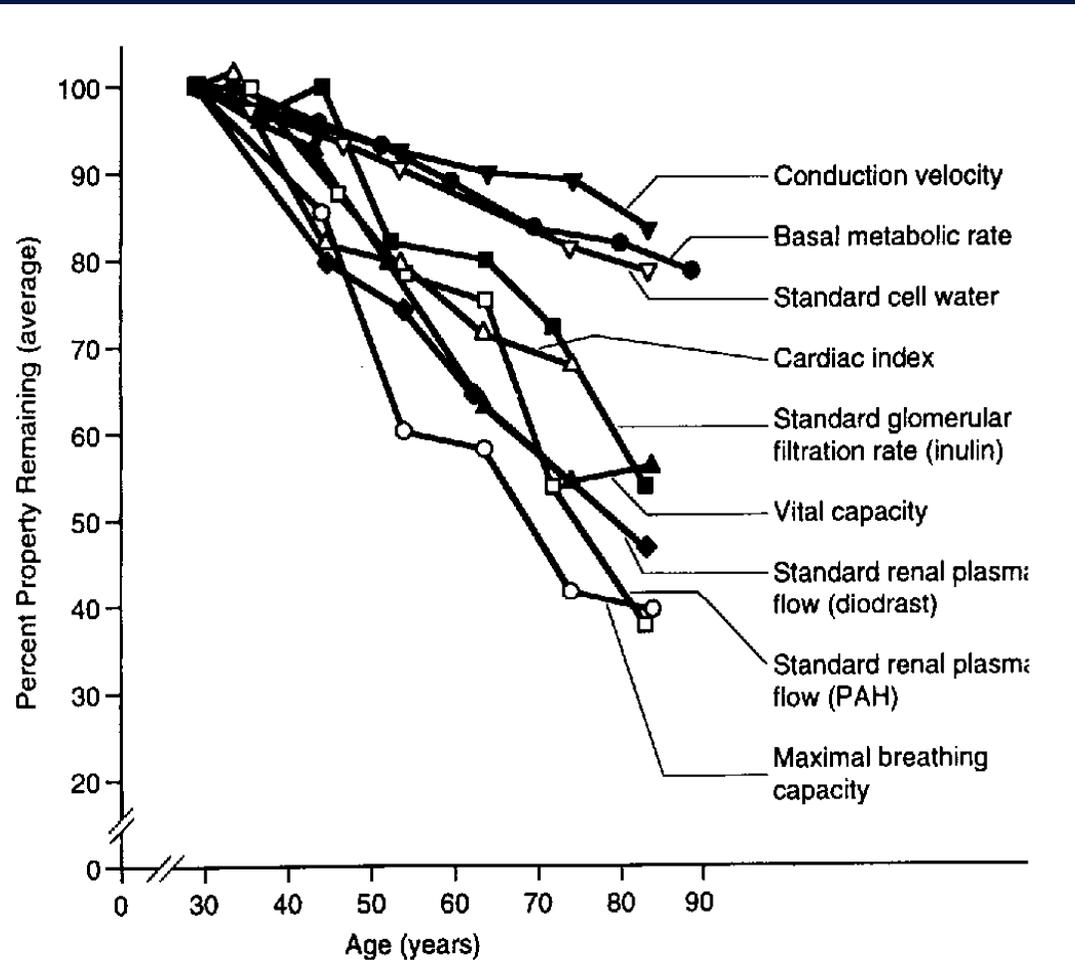


FIG. 1.4. Age changes in human physiological systems based on cross-sectional studies. [Figure prepared by Shock (115). Reproduced with permission.]

L'omeostasi nell'invecchiamento

- La principale conseguenza dell'invecchiamento è la riduzione delle capacità di omeostasi dell'organismo, che rende l'anziano particolarmente vulnerabile ad eventi “stressanti”, quali ad esempio condizioni patologiche anche di lieve entità, variazioni marcate della temperatura ambientale ecc.

Questa minore capacità omeostatica può essere ricondotta principalmente a due fattori:

- riduzione delle riserve funzionali dei vari organi, sistemi ed apparati a causa dell'invecchiamento di per sé (*invecchiamento intrinseco*), dell'ambiente in cui l'individuo ha vissuto e dallo stile di vita (*invecchiamento estrinseco*);
 - minore efficienza dei grandi sistemi di integrazione (nervoso, endocrino, immunitario) a cui compete il ruolo di coordinare la risposta omeostatica.

Modificazioni fisiche

- Le modificazioni fisiche del soggetto che invecchia riguardano la statura, il peso corporeo e la composizione corporea.

1. *Statura* – la statura tende a ridursi in modo variabile dopo un lieve incremento che interviene intorno ai 40 anni.. La riduzione diviene è più marcata dopo i 50 anni. Le principali cause di tale fenomeno sono:

a) atteggiamenti viziati;

b) modificazioni vertebrali: le vertebre si riducono in altezza a causa del rallentamento fisiologico del turnover osseo dei corpi vertebrali;

Modificazioni fisiche

c) la riduzione degli spazi articolari: tale riduzione riguarda soprattutto le grandi articolazioni (ginocchio) e i dischi intervertebrali. Questi ultimi si riducono per la perdita di acqua e per la progressiva degenerazione del nucleo polposi. La riduzione dei dischi intervertebrali è il fattore maggiormente responsabile della riduzione della statura delle persone anziane;

d) cedimento della volta plantare del piede: è responsabile della riduzione della statura di 1 o 2 cm.

Per i motivi menzionati, la diminuzione di statura delle persone anziane può arrivare anche a 20 cm.

Modificazioni fisiche

2. *Peso corporeo* Il peso corporeo tende a ridursi nelle persone anziane. Negli uomini si osserva un incremento fino all'età di 50 anni cui fa seguito un calo ponderale progressivo che si accentua dopo i 70 anni. Nelle donne il peso tende ad aumentare fino ai 60 anni e successivamente a ridursi. L'incremento post-menopausale è determinata principalmente dalla marcata riduzione degli ormoni sessuali che determina un forte rallentamento del catabolismo generale. Anche la ridotta attività fisica e l'incrementato apporto calorico sono responsabili dell'aumento di peso.

3. *Composizione corporea* Nell'anziano il rapporto massa magra/massa grassa si modifica a favore della massa grassa che aumenta mediamente del 30 %. Il tessuto adiposo aumenta prevalentemente a livello addominale negli uomini e a livello dei fianchi nelle donne. Visceri e ossa tendono a ridursi di peso.

Modificazioni fisiche

La causa più importante di tali modificazioni è di natura ormonale.

Nella donna la perdita di estrogeni ovarici e degli androgeni surrenalici ha effetti metabolici più marcati rispetto agli uomini in seguito alla diminuzione degli androgeni testicolari e surrenalici.

Nella donna il calo ormonale induce anche un deficit quantitativo di tessuto osseo che clinicamente si manifesta come osteoporosi.

Nell'uomo il fenomeno dell'osteoporosi è più raro.

Per quanto riguarda la composizione in acqua e sali, negli anziani si osserva una riduzione del volume dei liquidi intracellulari e diminuzione della quota di potassio scambiabile. Il volume dei liquidi extracellulari rimane, invece, immutato o si riduce di poco. L'acqua connettivale non subisce modificazioni. Pertanto il mantenimento dell'omeostasi idro-elettrolitica può più facilmente essere compromessa.

Invecchiamento ed apparato tegumentario

- Con l'età la cute ed i suoi annessi (terminazioni nervose, ghiandole, peli ed unghie) vanno incontro ad importanti modificazioni strutturali, morfologiche e funzionali come risultato dell'invecchiamento di per sé (*invecchiamento intrinseco*) e dell'esposizione ai raggi solari (*fotoinvecchiamento*)

Invecchiamento ed apparato tegumentario

- Con l'età la cute ed i suoi annessi (terminazioni nervose, ghiandole, peli ed unghie) vanno incontro ad importanti modificazioni strutturali, morfologiche e funzionali come risultato dell'invecchiamento di per sé (*invecchiamento intrinseco*) e dell'esposizione ai raggi solari (*fotoinvecchiamento*)

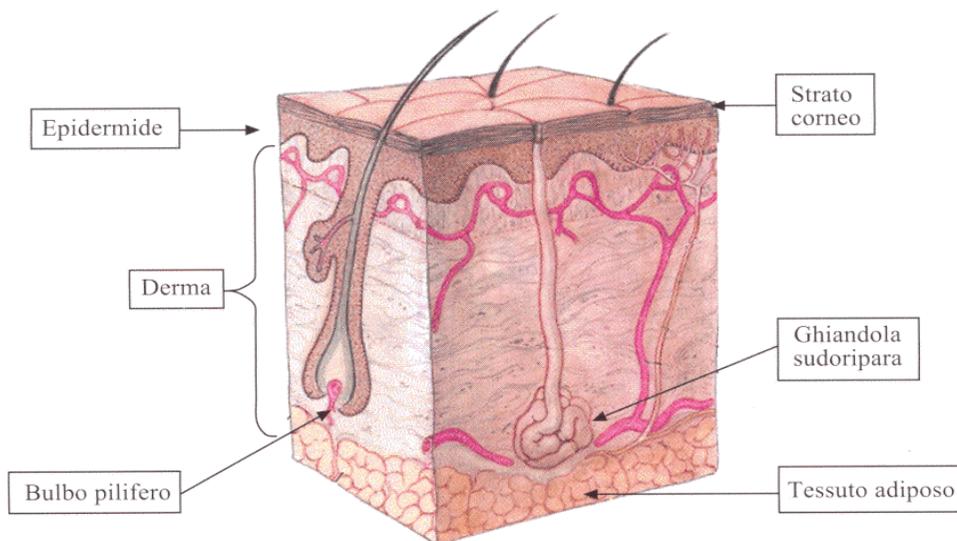


FIGURA 4.3.1 Componenti della cute e loro modificazioni con l'età.

Epidermide: appiattimento della giunzione dermo-epidermica; variazione nelle dimensioni, forma, spessore e proprietà di colorazione dei cheratinociti; minore numero di cellule di Langerhans; minore numero di melanociti.

Derma: riduzione dello spessore da atrofia; della cellularità e della vascolarizzazione con riduzione delle fibre di elastina e del numero di fibroblasti e mast-cellule; riduzione delle terminazioni nervose specializzate.

Tessuto adiposo sottocutaneo: diminuzione globale e diversa distribuzione.

Annessi: riduzione del numero ed alterazione strutturale delle ghiandole sudoripare, dei melanociti, dei bulbi piliferi (depigmentazione pilifera) e dei follicoli piliferi (calvizie); alterazione del piatto ungueale.

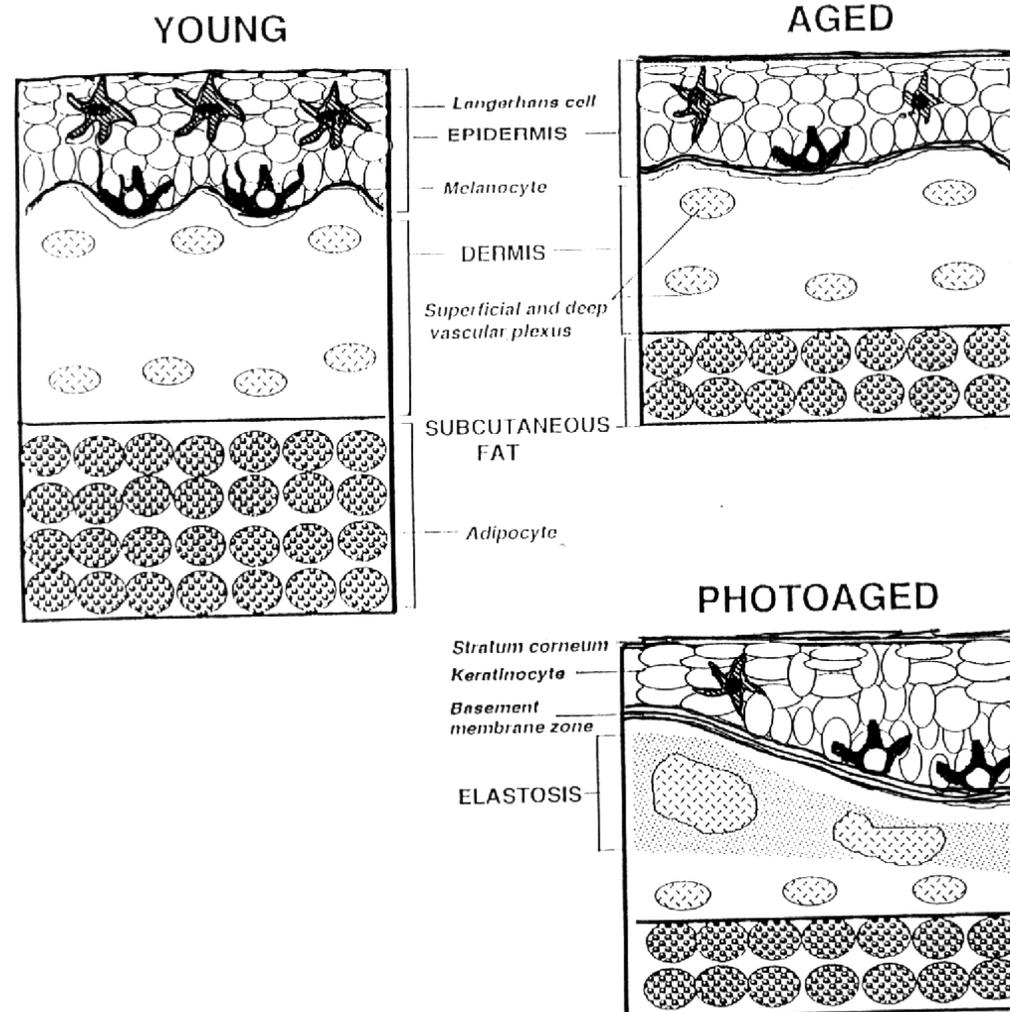
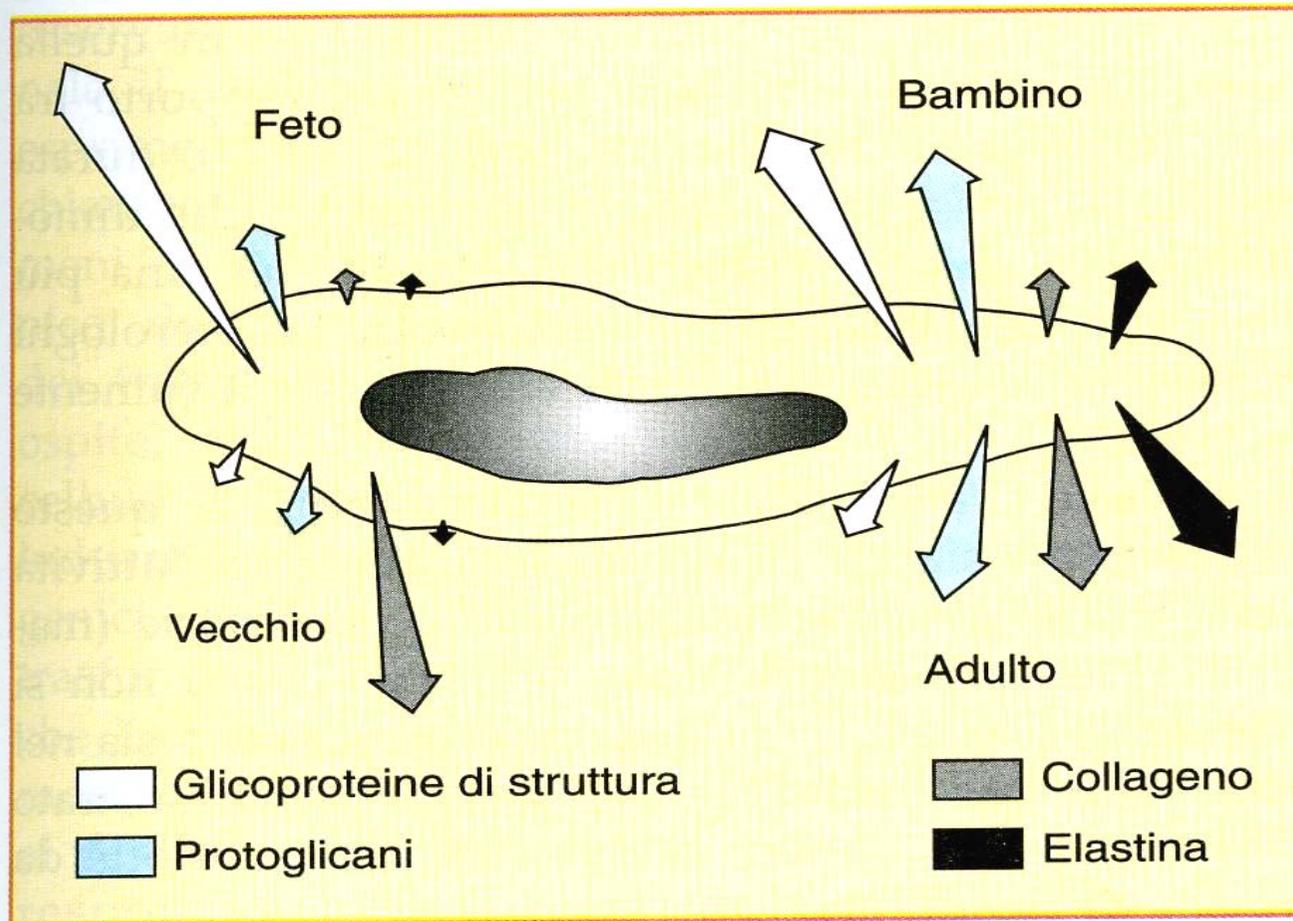


FIG. 11.1. Schematic drawings of young, aged, and photoaged skin. With aging alone, the interface between the dermis and the epidermis becomes flatter due to loss of the rete ridges. There is also a loss of Langerhans cells (suprabasilar dendritic cells) and melanocytes (dendritic pigment-producing cells) in basal layer and reductions in dermal thickness, vascularity, and subcutaneous fat. In photoaged skin there is variable epidermal atrophy and hyperplasia, a further reduction in Langerhans cells, and an increase in melanocytes compared to age-matched sun-protected skin. Vessels in the superficial dermis are dilated, and there is a striking change in the quality of the dermal elastic tissue that is termed "elastosis." Overall, aging alone results in skin that is less cellular and relatively atrophic, while photoaged skin may display either compensatory hypertrophy or further atrophy, depending on the severity of the cumulative UV injury. [Modified from Gilchrist (48) with permission.]



■ **Figura 9.4 - Rappresentazione delle variazioni quantitative della sintesi da parte del fibroblasto dei costituenti molecolari del connettivo in rapporto all'invecchiamento.**

TABELLA 4.3.1 Invecchiamento ed apparato tegumentario: manifestazioni morfologiche

- Cute sottile, secca, fragile, depigmentata
- Presenza di rughe, lentiggini solari (soprattutto nelle parti foto-esposte)
- Porpora senile di Bateman
- Unghie secche, fragili, con creste longitudinali ed estremità sdoppiate o a strati
- Capelli e peli grigi, radi (calvizie)

TABELLA 4.3.2 Invecchiamento ed apparato tegumentario: manifestazioni funzionali

- Ridotta sudorazione
- Minore capacità termoregolatoria
- Ridotta funzione barriera
- Ridotte difese immunitarie
- Aumentata suscettibilità alle infezioni
- Aumentata soglia del dolore
- Ridotta capacità riparazione ferite
- Ridotta sintesi vitamina D
- Ridotto assorbimento transcutaneo dei farmaci idrofili
- Aumentata penetrazione di preparati topici

TABELLA 4.3.3 Invecchiamento ed apparato tegumentario: patologie di più comune riscontro nell'anziano

- Onicomicosi ed onicogrifosi (o unghia a corno d'ariete)
- Prurito, lesioni da grattamento, intertrigine
- Angiomi a ciliegia
- Lichen simplex
- Cheratosi attinica
- Carcinoma intraepidermoidale ed a cellule squamose (basalioma)
- Complesso angiodermitico postflebitico ulcerato e/o eczematizzato



A



B



C



D

FIGURA 4.3.2 A) Onicomicosi; B) onicogrifosi; C) porpora senile di Bateman; D) lesioni da grattamento.

Invecchiamento e Muscolo Scheletrico

- L'invecchiamento del muscolo scheletrico è caratterizzato da una progressiva diminuzione della massa muscolare che viene definita *sarcopenia*.
- Essa comporta una diminuzione della forza muscolare e determina inoltre una riduzione della capacità di mantenimento dell'equilibrio con l'aumento del rischio di cadute e fratture.
- La *sarcopenia* ha anche conseguenze sul trofismo osseo, la termoregolazione, la produzione basale di energia, la regolazione della composizione corporea e l'omeostasi glucidica.

Modificazioni anatomo-strutturali

- Il muscolo scheletrico è costituito da fibrocellule muscolari (miociti), da tessuto connettivale di sostegno e da tessuto adiposo.
- Le cellule muscolari possono essere di due tipi:

fibre di tipo I

fibre di tipo IIa e IIb

TAVOLA I Classificazione delle fibrocellule muscolari striate

| | TIPO I | TIPO IIa | TIPO IIb |
|--|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Attività ossidativa mitocondriale | elevata | intermedia | bassa |
| Attività glicolitica | bassa | intermedia | elevata |
| Risposta contrattile alla stimolazione | lenta | veloce | veloce |
| Attività motoria controllata | movimenti ampi e prolungati | movimenti rapidi, fini, precisi | movimenti rapidi, fini, precisi |

Nell'anziano si verifica una modificazione della composizione corporea, con incremento della componente grassa e diminuzione di quella magra da ricondurre principalmente al calo della muscolatura scheletrica.

Parallelamente all'atrofia muscolare si verifica un aumento del tessuto connettivo e di quello adiposo all'interno del muscolo.

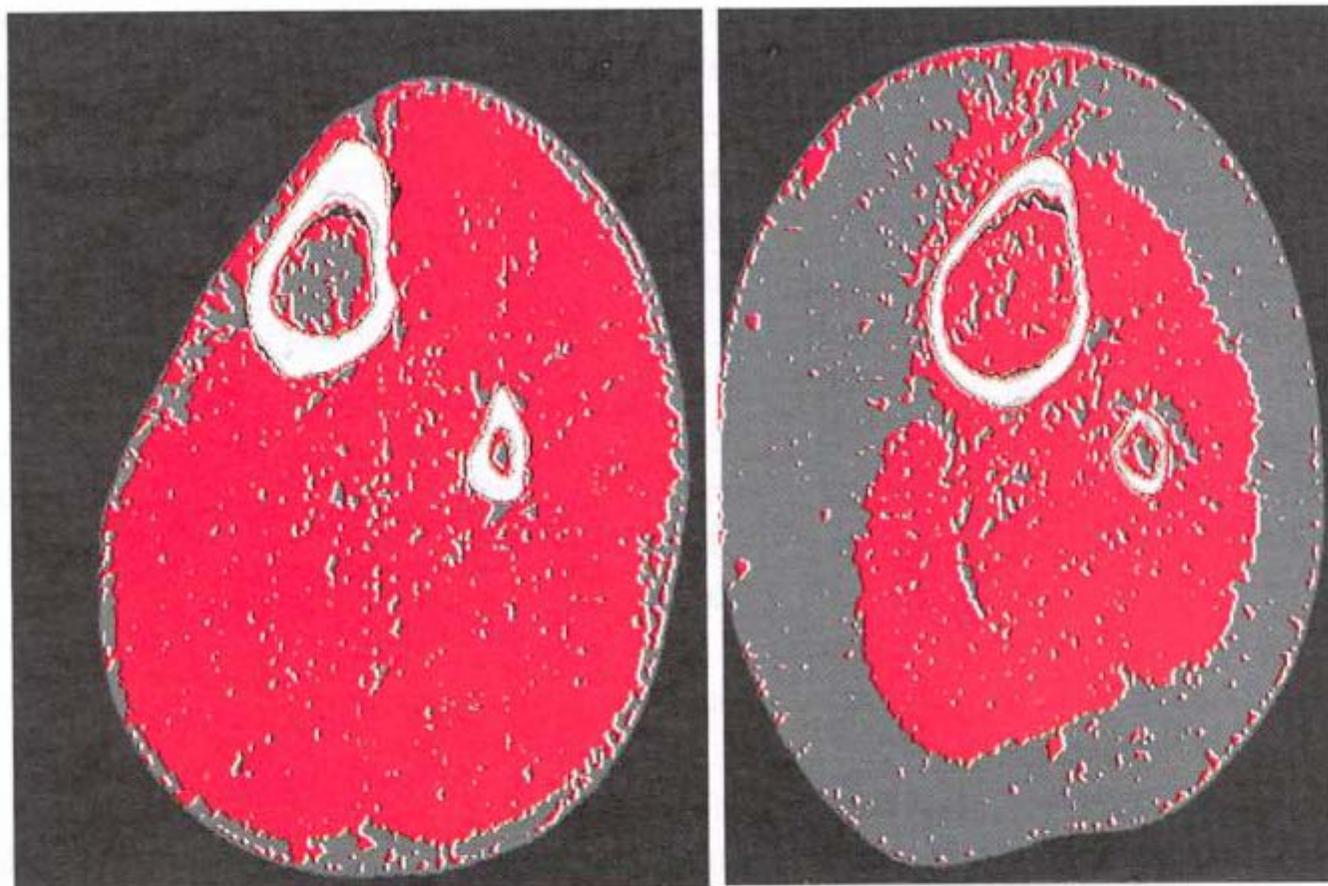


FIGURA 4.6.1 Studio Invecchiare in Chianti-Toscana: tomografia assiale computerizzata della gamba destra in una donna di 25 anni (A) ed in una di 80 anni (B). Si osserva una marcata riduzione della massa muscolare (in rosso) e un aumento del tessuto adiposo e connettivo (in grigio). *(Per gentile concessione del Prof. Luigi Ferrucci).*

La *sarcopenia* è determinata principalmente un diminuzione del numero di fibre muscolari, anche se è stata documentata un contemporanea riduzione delle dimensioni di quelle residue.

Altro elemento che caratterizza la *sarcopenia* è la perdita di miofilamenti, la loro disorganizzazione, nonché l'accumulo di pigmenti di lipofuscine.

Cause della sarcopenia

- Sono state proposte varie teorie sull'origine della *sarcopenia* e soprattutto che tale origine non sia esclusivamente a livello muscolare.
- La teoria che gode maggior consenso è quella che chiama in causa la degenerazione dei motoneuroni spinali (diminuzione del 50% rispetto al giovane nel midollo sacrale)
- Un altro meccanismo che può contribuire alla *sarcopenia* è il declino età dipendente dei livelli di ormoni, come androgeni, estrogeni, ormone della crescita ed insulina, che sono importanti per il mantenimento della massa muscolare.

Un'ipotesi recente propone che causa della *sarcopenia* sia uno sbilanciamento fra fattori lesivi e capacità di riparazione del muscolo. I fenomeni coinvolti nel danno muscolare sono il danno ossidativo e l'infiammazione.

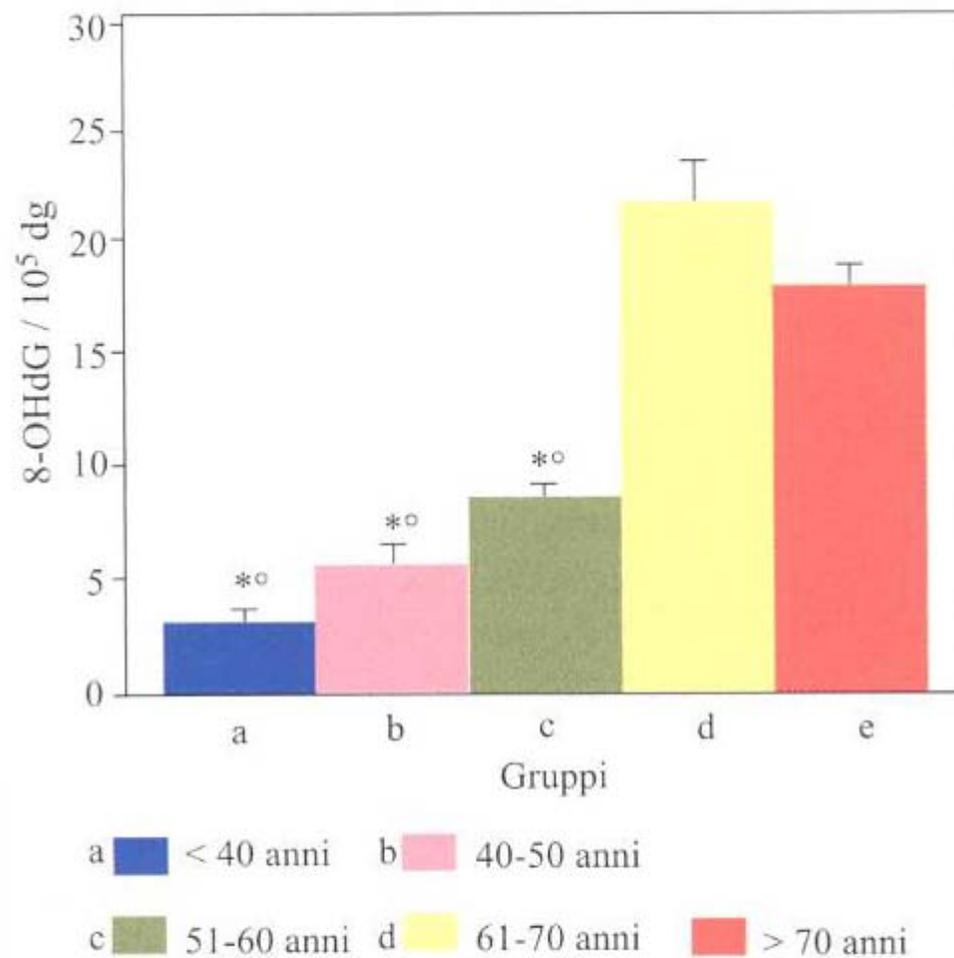


FIGURA 4.6.2 Livelli di 8-idrossidesossoguanosina (8-OHdG), (indice di danno ossidativo del DNA), a livello del tessuto muscolare in individui di differente età (Mecocci P. et al., 1999).

* p<0,001 vs d

° p<0,001 vs e

Aspetti Funzionali

- Conseguenza primaria della *sarcopenia* è la riduzione della *forza muscolare*, intesa come forza massima che può essere sviluppata da un muscolo.
- Almeno tre ipotesi sono state formulate per spiegare tale osservazione:
 - la presenza di un'incompleta attivazione volontaria della contrazione muscolare;
 - la sostituzione di tessuto muscolare con tessuto adiposo o fibroso;
 - una modificazione del rapporto esistente tra i diversi tipi di fibre muscolari.

La maggior parte degli studi fissa l'esordio della *sarcopenia* in corrispondenza della quinta decade.

Studi trasversali indicano che la forza muscolare si riduce gradualmente nel corso della vita adulta del 12-15% per decade fino ai settanta anni.

Quelli longitudinali indicano una diminuzione ancora più consistente, pari anche al 60% ad 80 anni.

La diminuzione della forza muscolare interessa entrambi i sessi, anche se sembra realizzarsi in misura percentualmente inferiore in quello femminile.

Anche la *potenza muscolare* – definita come prodotto della forza muscolare per velocità – subisce un declino con l'età, che è ancora più importante rispetto a quello della forza, dal momento che entrambi i fattori che la determinano risultano diminuiti.

Gli studi circa le variazioni della *resistenza muscolare*, definita come la capacità di un muscolo o di un gruppo muscolare di mantenere la forza o la potenza muscolare per un certo periodo di tempo, hanno raggiunto conclusioni non univoche.

Da quanto detto appare evidente che la *sarcopenia* determina un'importante riduzione della funzionalità muscolare con conseguente aumento del rischio di disabilità. In una ricerca le donne con *sarcopenia* marcata avevano una prevalenza di disabilità di tre volte e mezzo superiore rispetto a quelle con minor perdita di massa muscolare, mentre negli uomini con *sarcopenia* la prevalenza era quattro volte superiore.

Conseguenze extra-muscolari della sarcopenia

■ Sarcopenia e composizione corporea

Il metabolismo basale diminuisce con l'età, anche se il declino non è lineare in quanto subisce una progressiva accelerazione dopo i 40 anni negli uomini ed i 50 nelle donne. Tale comportamento è stato attribuito principalmente alla modificazione della composizione corporea con l'età ed in particolare alla sarcopenia. Esso è però dovuto anche ad altri fattori, come ad esempio la riduzione dell'attività metabolica della massa magra.

■ Sarcopenia e tessuto osseo

Il carico meccanico esercitato dall'attività fisica sull'osso attraverso la contrazione muscolare è un fattore fondamentale nel condizionarne l'attività metabolica.

La diminuzione della massa muscolare sarebbe una delle cause della *osteopenia* da invecchiamento.

Il fatto che la massa ossea sia maggiore nei soggetti fisicamente attivi rispetto ai coetanei sedentari supporta tale ipotesi. In un recente studio condotto su uomini anziani la sarcopenia è stata correlata positivamente con la riduzione della massa ossea e con l'assottigliamento della corticale.

■ Sarcopenia e tolleranza glucidica

Dal momento che il tessuto muscolare è il principale responsabile dell'utilizzazione del glucosio dopo test di carico orale, potrebbe sembrare plausibile l'ipotesi che la sarcopenia rappresenti un fenomeno coinvolto nella patogenesi di intolleranza glucidica di frequente riscontro nell'anziano. In realtà, i più recenti studi hanno dimostrato che il fattore responsabile della riduzione della capacità di utilizzazione del glucosio è una condizione di insulino-resistenza, conseguente ad aumento del tessuto adiposo a livello addominale ed allo stile di vita sedentario. Quindi il ruolo della sarcopenia è verosimilmente piuttosto modesto.

■ Sarcopenia e termoregolazione

La diminuzione della massa muscolare nell'anziano si ripercuote in misura significativa sulla capacità dell'organismo di adattarsi alle variazioni della temperatura, cioè sulla termoregolazione.

La sarcopenia dell'anziano comporta una variazione delle proprietà fisiche del corpo umano con aumento del calore specifico, cioè dell'entità dell'aumento di temperatura corporea in rapporto ad un innalzamento di quella ambientale.

La diminuzione con l'età del contenuto corporeo di acqua, localizzata principalmente a livello della massa magra, determina inoltre una diminuzione del volume ematico effettivo, a cui consegue una minore capacità di aumentare la gittata cardiaca quando, in rapporto ad un'elevata temperatura, si realizza una vasodilatazione cutanea che richiede un maggior afflusso di sangue. Per tale motivo l'anziano ha una ridotta capacità di disperdere calore a livello cutaneo.

TAVOLA II Conseguenze ed implicazioni cliniche della sarcopenia nell'anziano

| CONSEGUENZE | IMPLICAZIONI CLINICHE |
|---|--------------------------------------|
| ↓ Forza, potenza e resistenza muscolare | ↓ Autonomia funzionale, ↑ disabilità |
| ↓ Massa ossea | ↑ Osteoporosi |
| ↓ Equilibrio | ↑ Rischio cadute, ↑ rischio fratture |
| ↓ Isolamento corporeo | |
| ↓ Produzione basale di calore | ↑ Rischio ipotermia |
| ↑ Calore specifico | |
| ↓ Contenuto corporeo di acqua | |
| ↓ Capacità dispersione cutanea calore | ↑ Rischio ipertermia |
| ↓ Metabolismo base | ↑ Tessuto adiposo |
| | ↑ Rischio cardiovascolare |



FIGURA 18.3.2 Dati stimati sulla mortalità in Italia nei soggetti di età ≥ 65 anni, nel periodo 16 luglio-15 agosto 2003 nei capoluoghi censiti. Rispetto allo stesso periodo del 2002 sarebbero morti 4175 individui in più, pari ad un incremento del 14%, che ha interessato nell'89% dei casi gli ultrasessantacinquenni (*Istituto Superiore di Sanità, 2003*).

Tavola XII Impatto delle alte temperature ambientali sull'anziano fragile: fattori di rischio ambientali (Greco D. et al., 2005)

- Ondate di calore (*3 o più giorni consecutivi con temperatura ambientale superiore a 32.2° C*)
- Assenza di remissione notturna delle alte temperature
- Elevata umidità relativa: la maggiore umidità dell'aria porta ad una riduzione dell'evaporazione del sudore
- Assenza di refrigerazione o climatizzazione
- Residenza in zone urbane con più di 30.000 abitanti e/o in pianura: "effetto isola di calore urbana"
- Residenza in periferie urbane
- Vivere agli ultimi piani di condomini

Tavola XI Impatto delle alte temperature ambientali sull'anziano fragile: fattori di rischio individuali (Greco D. et al., 2005)

DEMOGRAFICI E COMPORTAMENTALI

- Età >65 anni
- Scarsa attività fisica o attività fisica "pesante" durante le ore più calde
- Abuso di alcol
- Insonnia
- Inadeguata assunzione di liquidi e cibo
- Comportamenti non idonei a fronteggiare il caldo (es. abbigliamento non adeguato)

SOCIO-ECONOMICI

- Solitudine
- Povertà
- Istituzionalizzazione

CLINICI

- Patologie cardiovascolari (*ipertensione, scompenso, infarto del miocardio*)
- Ictus
- Patologie respiratorie croniche (*asma, BPCO*)
- Insufficienza respiratoria
- Disabilità

- Patologie neuropsichiatriche (*demenza, psicosi*)
- Disidratazione
- Distiroidismi
- Stati febbrili
- Diabete mellito
- Obesità
- Malnutrizione calorico-proteica

FARMACOLOGICI

- Anticolinergici (*blocco della sudorazione, aumento della frequenza cardiaca*)
- Antipsicotici (*alterazione dei meccanismi di regolazione della temperatura*)
- Diuretici e lassativi (*alterazione dell'equilibrio idro-salino*)
- Antiipertensivi (*vasodilatazione ed ipotensione arteriosa*)
- Analgesici minori ed oppioidi (*riduzione della sensibilità al caldo*)
- Antidepressivi triciclici (*aumento della frequenza cardiaca, effetti pro-aritmici*)

Tavola XXI Fattori che giustificano la particolare suscettibilità al freddo dell'anziano e relativi meccanismi (Gemmell I. et al., 2000; Mallet M.L., 2002; Biem J. et al. 2003, Kenney W.L., Munce T.A., 2003)

GENERALI

Invecchiamento:

- ↓ Termogenesi basale, circa il 20% dai 30 ai 70 anni, da sarcopenia
- ↓ Produzione di calore da alterato meccanismo del brivido in presenza di freddo
- ↑ Dispersione di calore per insufficiente vasocostrizione periferica e ↓ isolamento corporeo

Comportamenti non idonei: es. abbigliamento non adeguato, mancato riscaldamento domestico per scarsa consapevolezza del pericolo

Povertà, isolamento sociale

Alcolismo: alterata capacità di giudizio, inibizione del brivido e conseguente ridotta termogenesi, ipoglicemia, vasodilatazione periferica, abbassamento del livello soglia della termoregolazione

PATOLOGIE

Ipotiroidismo, insufficienza surrenalica, ipopituitarismo, ipoglicemia, malnutrizione, inattività, immobilizzazione: ↓ produzione di calore

Patologie del sistema nervoso centrale (*ictus ischemico o emorragico, traumi, tumori o infezioni del SNC, malattie degenerative, Parkinson, sclerosi multipla, sindrome di Wernicke*) e **patologie del sistema nervoso periferico** (*neuropatie, danno midollare*): alterata termoregolazione

Miscellanea: sepsi (↓ risposta ipotalamica, vasodilatazione periferica), shock, malattie cardiovascolari, pancreatite, acidosi, uremia, carcinomatosi

FARMACI

Sedativi: alterata capacità di giudizio, scarsa adozione di comportamenti idonei

Alfa-bloccanti: inibizione del meccanismo del brivido

Neurolettici (in particolare fenotiazine): alterata termoregolazione, inibizione vasocostrizione periferica

Invecchiamento e Tessuto osseo

L'osso è un tessuto costituito principalmente da una *matrice organica* (collagene e proteine non collageniche), da una *componente minerale* (cristalli di idrossiapatite) e da cellule specializzate: *osteoclasti* con funzione riassorbitiva; *osteoblasti* con funzione osteosintetica; *osteociti*, probabilmente implicati nella trasduzione del segnale meccanico che deriva dal carico; *cellule di rivestimento* con un ruolo determinante nell'iniziazione del riassorbimento osseo; *cellule stromali* che regolano l'osteoclastogenesi.

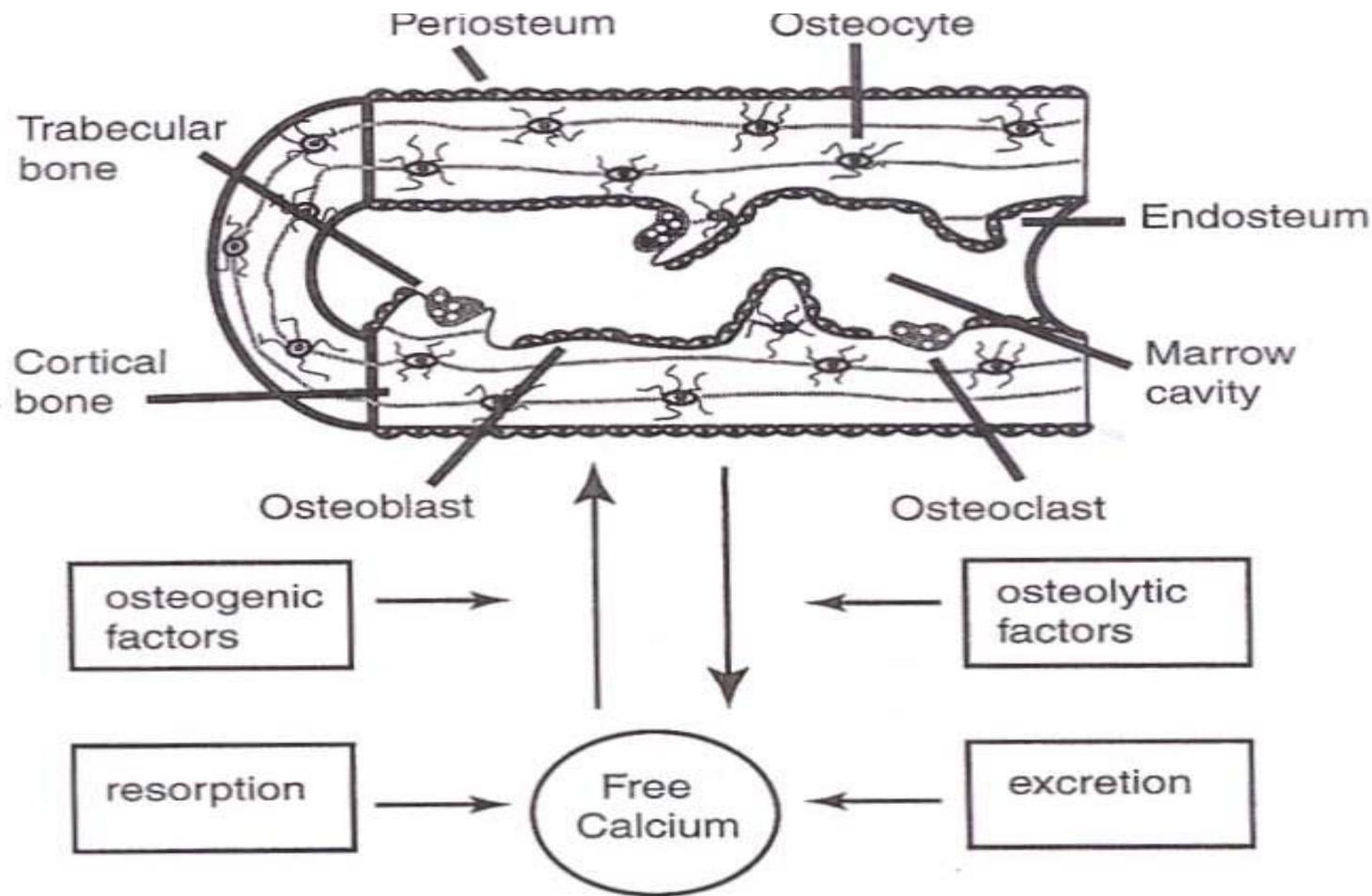


FIGURE 21.1 Factors responsible for maintenance of bone structure. Calcium in bone is derived from circulating free calcium which depends on calcium absorption and excretion. Formation of new bone (osteogenesis) depends on osteoblasts, and destruction of all bone (osteolysis) depends on osteoclasts. New bone is continuously formed in the periosteum and endosteum. Active bone is formed of osteocytes, which are part of the cortical and trabecular bone. Blood cells are continuously produced in the bone marrow.

Caratteristica dell'osso è quella di essere sottoposto ad un continuo processo di rimodellamento, risultante dall'interazione tra riassorbimento e neoformazione ossea, il cui scopo è quello di consentire l'adattamento ottimale ai mutevoli carichi cui è continuamente sottoposto.

L'osso svolge una triplice funzione: di *sostegno* o di "impalcatura" dell'apparato locomotore; *metabolica*, in quanto costituisce la riserva di calcio per l'intero organismo; di *supporto* per il midollo osseo.

Nel corso della vita l'osso passa attraverso tre fasi:

1. fase dell'accrescimento nella quale prevalgono i processi neoformativi su quelli distruttivi, che comunque non supera la terza decade della vita, epoca in cui si raggiunge il cosiddetto picco di massa ossea;
2. fase della durata di pochi anni, in cui la massa ossea rimane a valori sostanzialmente stabile (fase di plateau);
3. fase del lento ma inesorabile depauperamento del patrimonio osseo che, nella donna, subisce una brusca accelerazione in epoca perimenopausale in rapporto alla caduta del tasso estrogenico.

Invecchiamento dell'osso trabecolare e corticale

Lo scheletro è composto da due comparti ossei distinti dal punto di vista strutturale e metabolico: quello *trabecolare*, prevalentemente rappresentato a livello dello scheletro assiale, delle ossa piatte e delle epifisi delle ossa lunghe; quello *corticale*, presente nello scheletro appendicolare, nelle diafisi delle ossa lunghe.

Ciascuno di questi comparti subisce l'invecchiamento in misura diversa nei due sessi.

Il raggiungimento del picco di massa ossea entro i 30 anni e la sua riduzione dopo i 40 sono fenomeni universali, ma variabili da individuo ad individuo.

TAVOLA III Invecchiamento dell'osso

NELLA DONNA

Osso trabecolare:

- ↓ del 20-25% entro 5 anni dalla menopausa
- ↓ 1% annuo, successivamente

Osso corticale:

- ↓ del 10% entro 5 anni dalla menopausa
- ↓ 1% annuo successivamente

NELL'UOMO

Osso trabecolare:

- ↓ <1% annuo, lenta e costante

Osso corticale:

- ↓ 0,2-0,3% annuo

IMPLICAZIONI CLINICHE

- ↑ rischio fratture con l'età

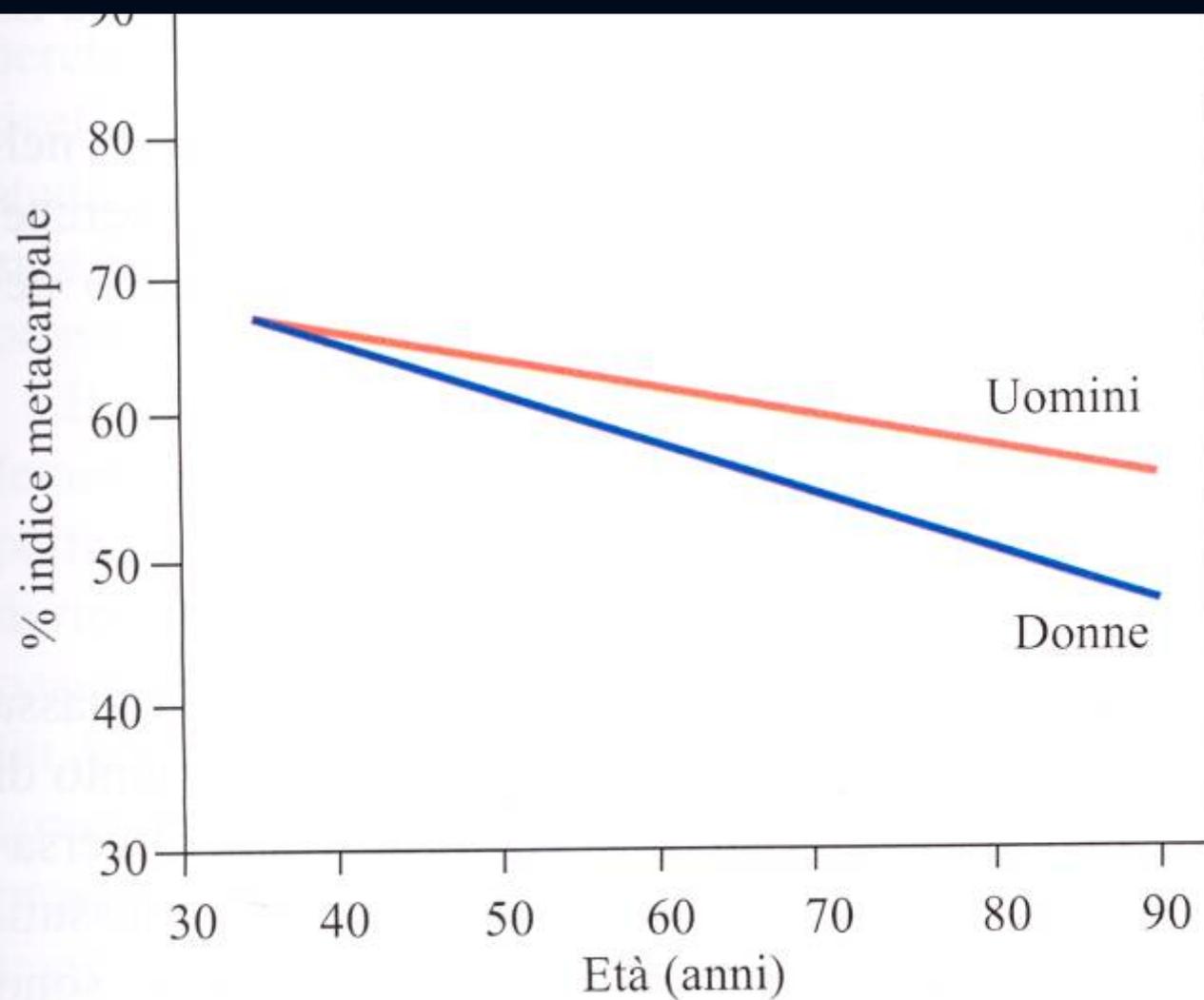


FIGURA 4.7.1 Comportamento dello spessore dell'osso corticale al metacarpo con l'età nei due sessi (Maggio D. et al, 1997).

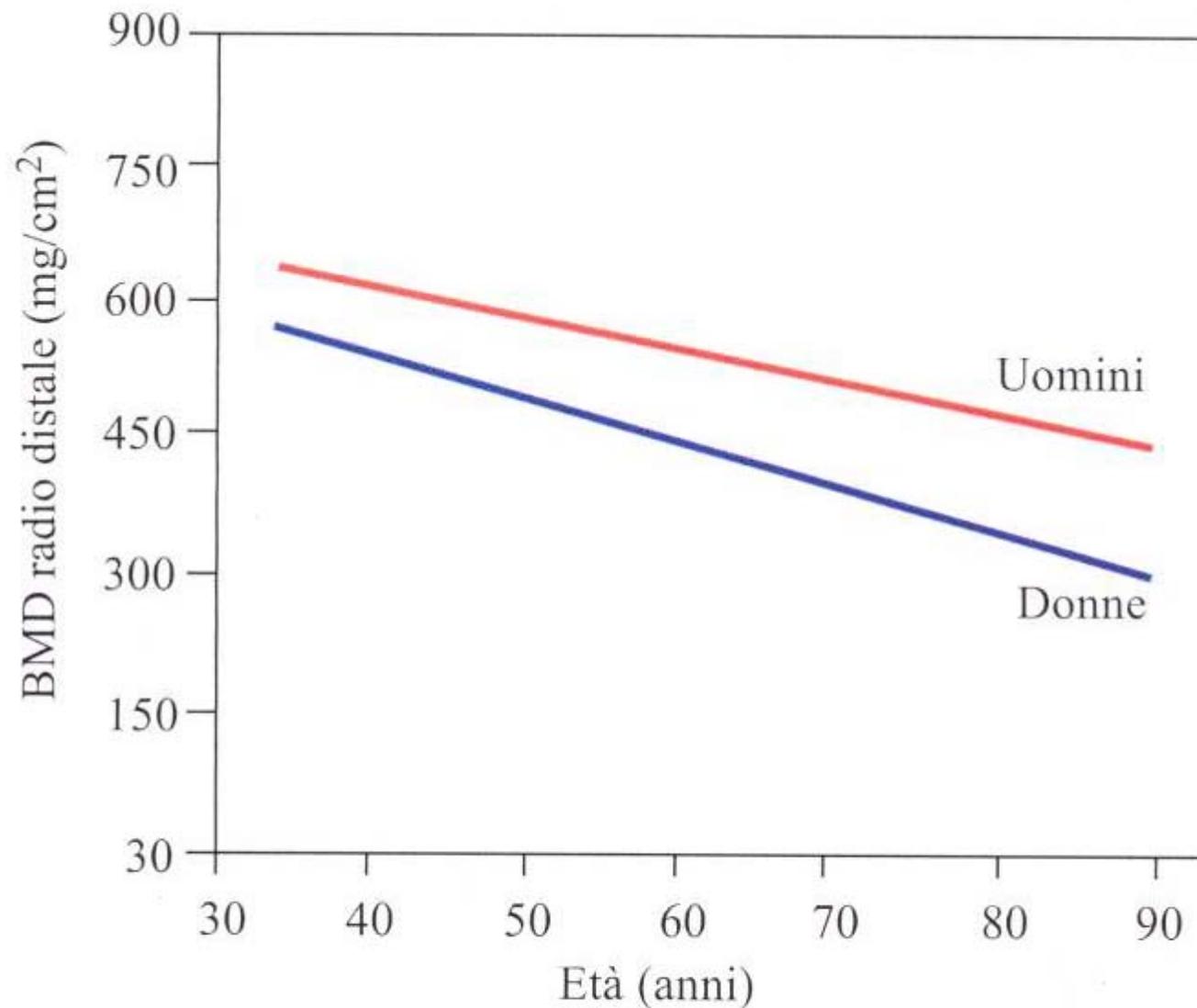


FIGURA 4.7.2 Comportamento della massa ossea al radio distale con l'età nei due sessi (Maggio D. et al, 1995). BMD = Bone Mineral Density

Modificazioni strutturali dell'osso con l'età

L'osso, in rapporto alle funzioni finalizzate al movimento, presenta caratteristiche strutturali solo apparentemente contrastanti tra di loro: di *rigidità e forza* da un lato, di *elasticità e leggerezza* dall'altro.

La *rigidità*, assicurata dai cristalli di idrossiapatite che rafforzano la struttura a triplice elica del collagene di tipo I, protegge l'osso dall'azione deformante esercitata dalle sollecitazioni connesse al movimento, così come dai traumi di natura compressiva, torsionale e curvativa.

L'*elasticità*, riconducibile alla componente collagenica dell'osso, gli consente di assorbire, neutralizzandola, l'energia che si libera durante l'applicazione di una forza che tende a deformarlo (ad esempio la contrazione muscolare).

Relativamente alle altre due proprietà dell'osso, quelle di *forza* e *leggerezza*, esse sono garantite, nelle ossa lunghe, dalla particolare conformazione tubulare dei segmenti scheletrici. E' alla cavità centrale diafisaria che accoglie il midollo osseo che si deve la *leggerezza*; alla prevalente distribuzione eccentrica (corticale) della massa ossea, la sua *forza*.

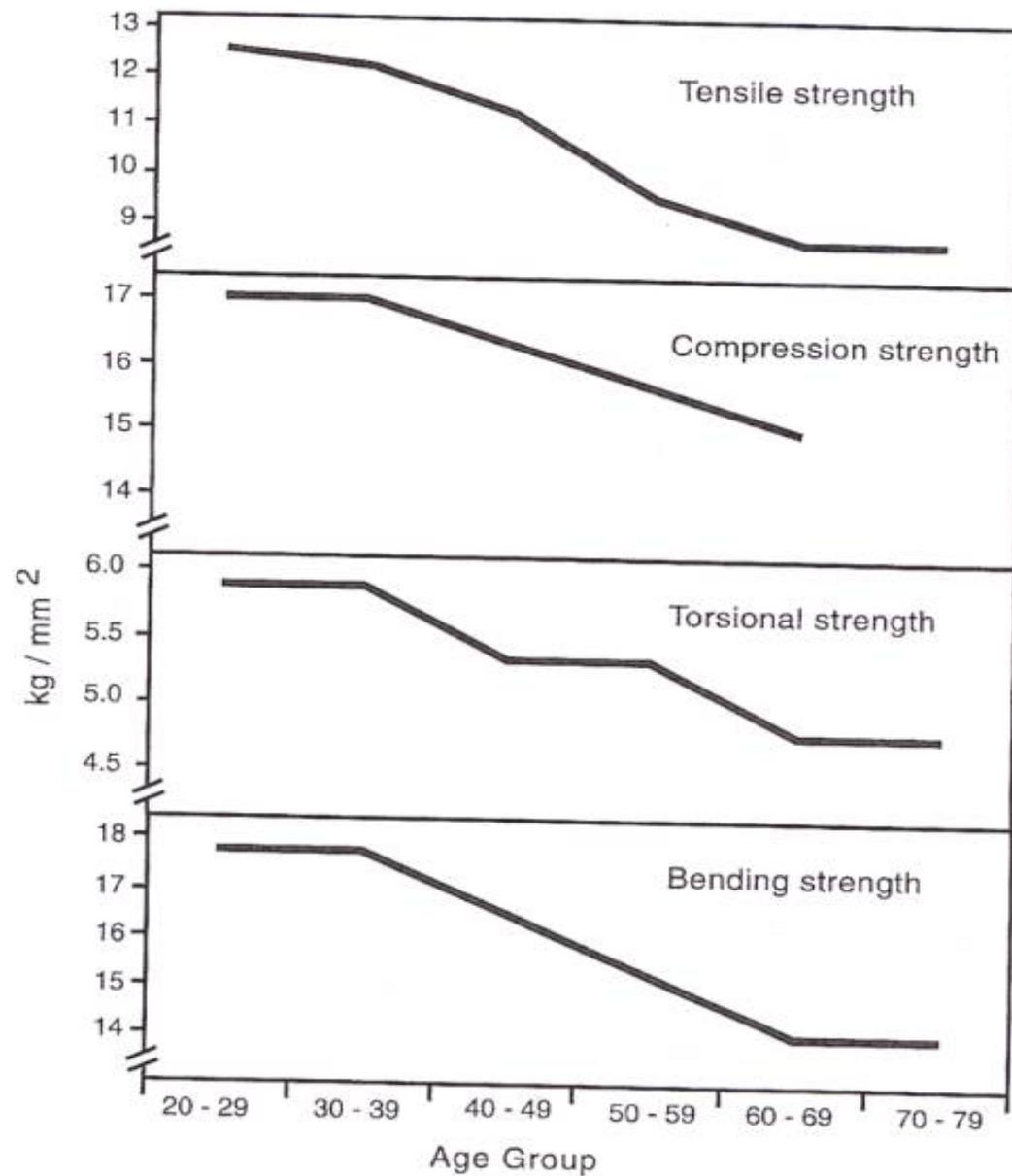


FIGURE 21.2 Changes in bone strength with aging. Bone strength provides the ability of the bone to undergo force applied in (bottom to top) bending, twisting (torsional strength), compressing, and stretching (tensile strength).

E' a partire dalla V decade che, seppure con modalità e velocità differenti nei due sessi, tali proprietà strutturali vanno incontro a modificazioni che si traducono in una prevalenza sempre maggiore dell'attività di riassorbimento su quella di neoformazione, a cui corrisponde una progressiva perdita d'osso sulle superfici trabecolare, endocorticale e intracorticale.

In particolare nelle ossa a prevalente componente trabecolare ciò comporta un assottigliamento graduale delle trabecole, sino alla loro eventuale perforazione.

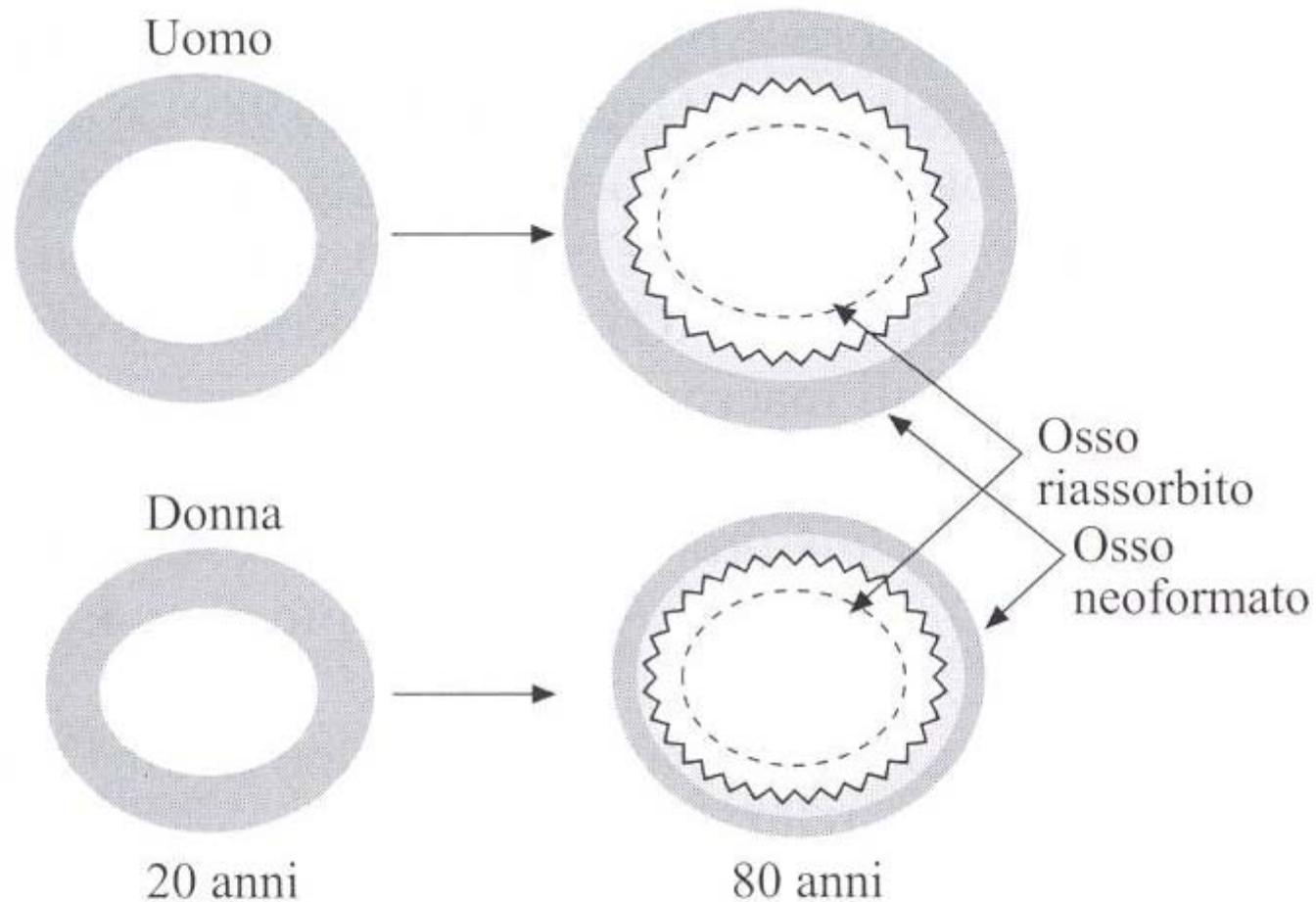


FIGURA 4.7.3 Invecchiamento dell'osso corticale nei due sessi: diagramma rappresentativo delle modificazioni età-relate delle superfici endostale e periostale in una sezione di osso tubulare (da Seeman E., 2002, mod.).

Fattori determinanti l'invecchiamento dell'osso

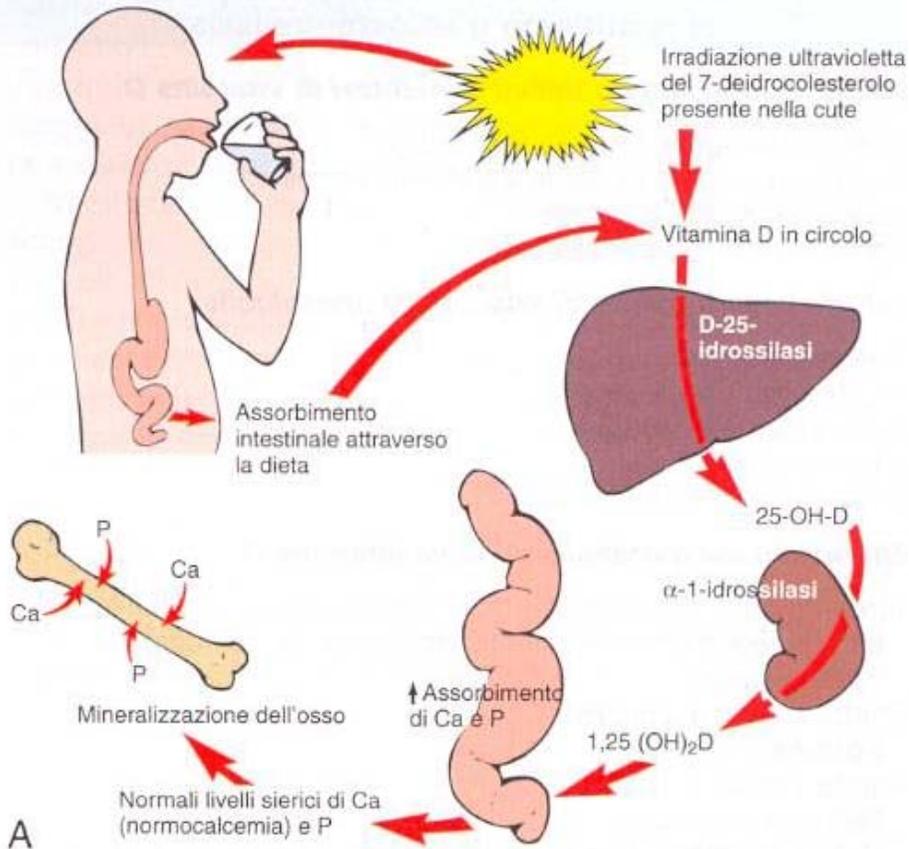
A determinare l'entità della perdita della massa ossea con l'età concorrono sia l'invecchiamento di per sé che numerosi fattori ambientali. Diversamente da quanto avviene per numerosi altri tessuti, le modalità di invecchiamento dell'osso sono profondamente diverse nei due sessi, dato il ruolo centrale che gli estrogeni rivestono nel suo trofismo.

Nell'anziano l'entità della massa ossea è però condizionata non solo dalla perdita età-dipendente, ma anche dal picco di massa ossea raggiunto dal soggetto.

Alla perdita della di massa ossea con l'età partecipano inoltre numerosi altri fattori, attivi in entrambi i sessi:

- riduzione dell'attività osteoblastica, almeno in parte dovuta ad una down regulation secretoria di vari assi neuro-endocrini con l'età come ad esempio quello ipotalamo-ipofisi-gonadi ed ipotalamo-ipofisi-surrene;
 - ridotto assorbimento intestinale del calcio;
- ridotta secrezione del metabolita attivo della vit.D3 da parte del rene senile e ridotta produzione cutanea di vitamina D, con aumento della secrezione di paratormone (PTH) secondaria al progressivo declino della calcemia;
- ridotta stimolazione meccanica quale conseguenza della perdita con l'età della massa muscolare.

METABOLISMO NORMALE DELLA VITAMINA D



CARENZA DI VITAMINA D

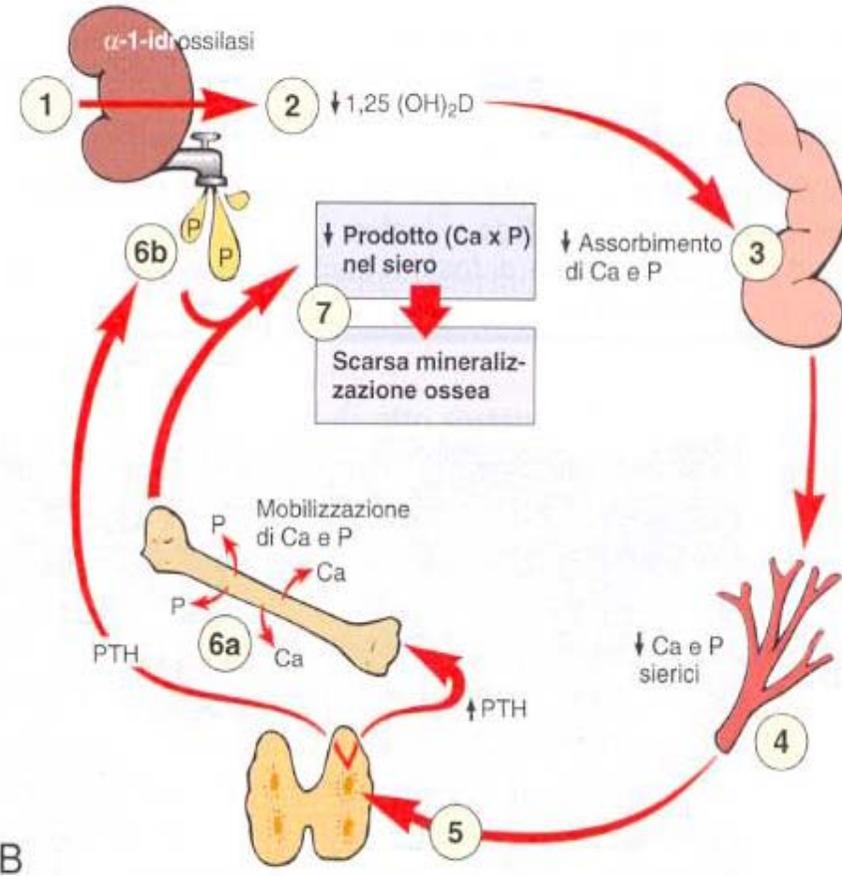


FIGURA 9-24 A, Schema del normale metabolismo della vitamina D. B, Carezza di vitamina D. Vi è un inadeguato substrato per l'idrossilasi renale (1), che causa una carezza di 1,25(OH)₂D (2) e un insufficiente assorbimento di calcio e fosforo dall'intestino (3), con conseguente riduzione dei livelli sierici di entrambi (4). L'ipocalcemia attiva le ghiandole paratiroidi (5), determinando la mobilizzazione di calcio e fosforo dall'osso (6a). Simultaneamente, l'ormone paratiroideo (PTH) provoca perdita di fosfato nell'urina (6b) e ritenzione di calcio. Di conseguenza, i livelli sierici di calcio sono normali o pressoché normali, ma il fosfato è basso; quindi, la mineralizzazione è alterata (7).

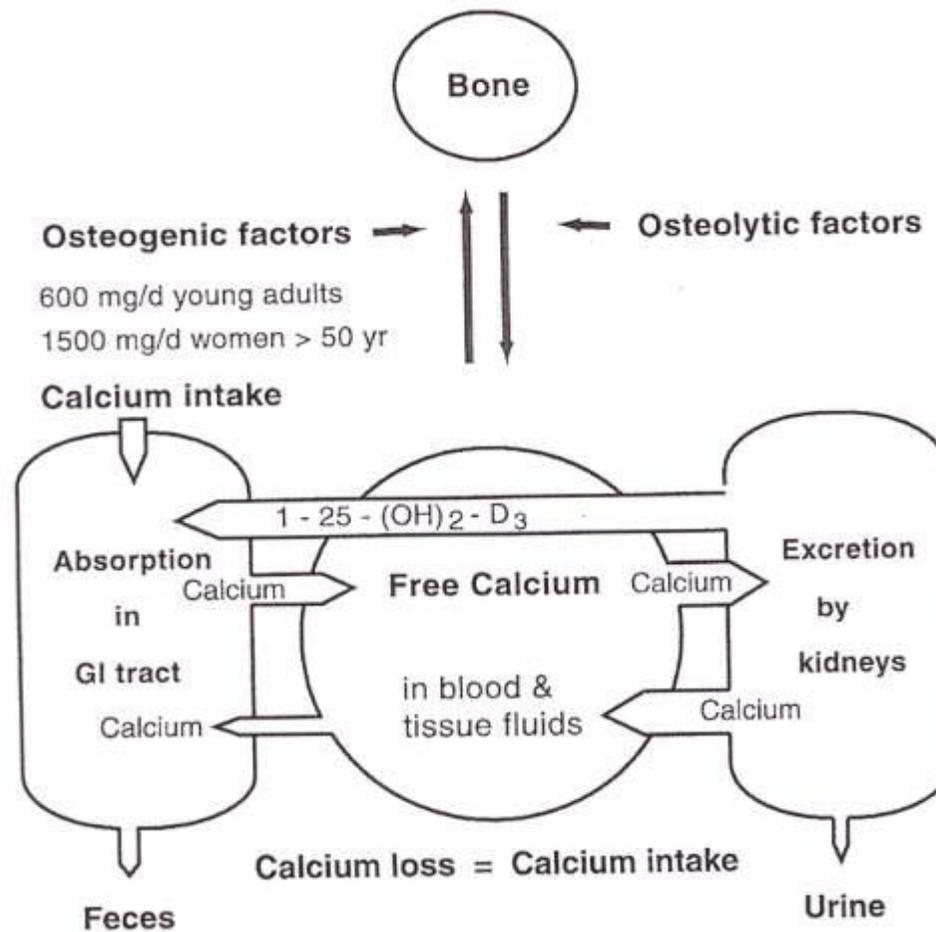


FIGURE 21.3 Calcium metabolism. Note the different daily requirements of calcium with age; they almost double in women after 50, as compared to young adults.

Invecchiamento e cartilagine articolare

Fra le strutture anatomiche che costituiscono l'articolazione, la componente cartilaginea è quella che maggiormente subisce l'invecchiamento ed è soprattutto al suo invecchiamento che sono da ricondurre le modificazioni alle quali va incontro con l'età l'articolazione nel suo complesso.

La cartilagine articolare è una struttura non vascolarizzata che trae i nutrienti necessari a sostenere le proprie funzioni metaboliche dal fluido sinoviale e dagli spazi subcondriali.

- L'unità funzionale è il condrocita immerso in una densa matrice glicoproteica costituita da proteoglicani e collagene principalmente di tipo II, altri tipi di collagene (IX e XI) sono meno presenti, ma sono fondamentali per l'organizzazione strutturale e la stabilità meccanica del collagene di tipo II.
- L'acqua costituisce più del 70% del peso della cartilagine

Con l'età la cartilagine osteoarticolare va incontro ad un complesso di modificazioni proprie dell'invecchiamento:

- diminuzione del contenuto acquoso;
- cambiamento della composizione dei glicosaminoglicani per aumento del cheratansolfato e dell'acido ialuronico e diminuzione del condroitinsolfato;
 - maggiore concentrazione dei monomeri di proteoglicani, che presentano dimensioni ridotte.

La conseguenza di tali modificazioni è una diminuita resistenza in età avanzata della cartilagine articolare alle sollecitazioni tensive.

TAVOLA V Caratteristiche differenziali della cartilagine senescente e della cartilagine artrosica

| INVECCHIAMENTO | OSTEOARTROSI |
|---|--|
| ■ ↓ Idratazione cartilaginea | ■ ↑ Idratazione cartilaginea |
| ■ Proteoglicani quantità normale < dimensioni ↓ rapporto CS4/6 | ■ Proteoglicani ↓ quantità < dimensioni ↑ rapporto CS4/6 |
| ■ Collagene quantità normale ↑ rigidità ↑ cross-link | ■ Collagene ↓ quantità ↓ rigidità perdita dei cross-link durante la degradazione |
| ■ Condrociti nessuna proliferazione ↑ attività metabolica nessuna alterazione nell'osso subcondrale | ■ Condrociti ↑ proliferazione ↑ attività metabolica ↑ spessore osso subcondrale |

Invecchiamento e tendini

- Con l'invecchiamento si assiste ad una progressiva perdita dell'elasticità tendinea, legata ad alterazioni delle fibre collagene, che ne costituiscono l'elemento fondamentale, e dell'elastina, che si riduce e viene progressivamente sostituita da pseudoelastina.
- Si verifica anche un'alterazione della sostanza fondamentale anista (SFA), con incremento della rigidità e della fragilità tendinea (con maggiore suscettibilità alla rottura) accompagnate da una perdita di flessibilità a livello dell'unità muscolotendinea.

Invecchiamento e cuore

L'apparato cardiaco presenta importanti modificazioni strutturali e funzionali nel corso dell'invecchiamento. Come spesso avviene in gerontologia è difficile stabilire in che misura queste modificazioni costituiscano l'espressione del fisiologico processo di senescenza e quanto invece dell'azione di fattori estrinseci, quali ad esempio alimentazione, attività fisica, oppure di patologie quali l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica, la cui prevalenza aumenta essenzialmente con l'età, senza necessariamente dare manifestazioni clinica di per sé.

Basti considerare il fatto che almeno la metà dei soggetti di età superiore a 60 anni di grave stenosi delle arterie coronarie, che solo nel 50% è sintomatica.

In generale, gli aspetti anatomo-funzionali che caratterizzano il cuore senile sono stati complessivamente paragonati a quelli che si riscontrano nei soggetti ipertesi.

TAVOLA VI Cuore senile: modificazioni anatomico-strutturali

MIOCARDIO

- ↑ grasso subepicardico
- ipertrofia ventricolare sinistra
- accumulo lipofuscine (atrofia giallo-bruna)
- degenerazione basofila
- depositi di sostanza amiloide

CAVITÀ CARDIACHE

- dilatazione atriale
- ↓ dimensioni cavità ventricolari
- aspetto sigmoide setto interventricolare

TESSUTO DI CONDUZIONE

Nodo seno-atriale

- ↓ miocellule
- fibrosi

Nodo atrio-ventricolare

- fibrosi

Fascio di His e branche

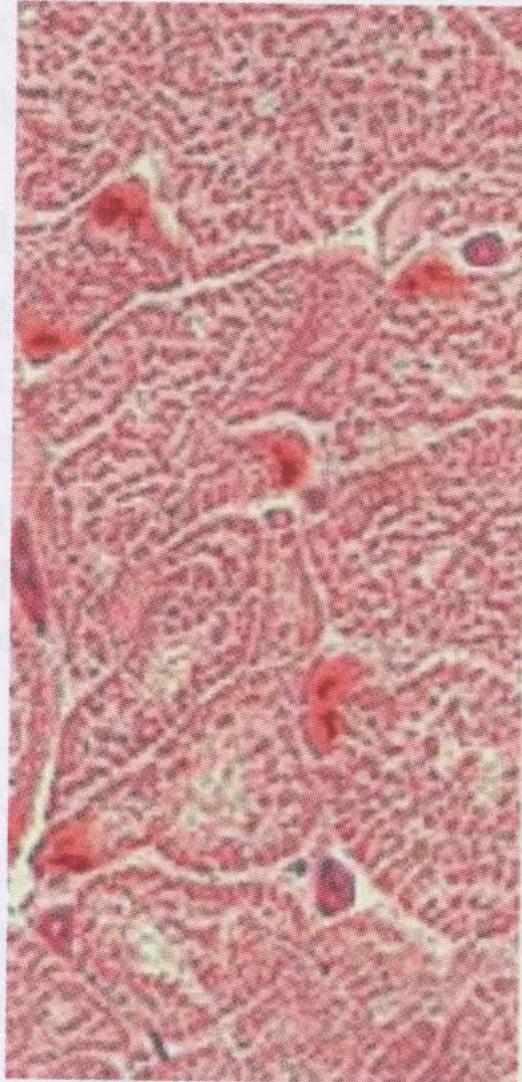
- fibrosi (branca sinistra)

VALVOLE

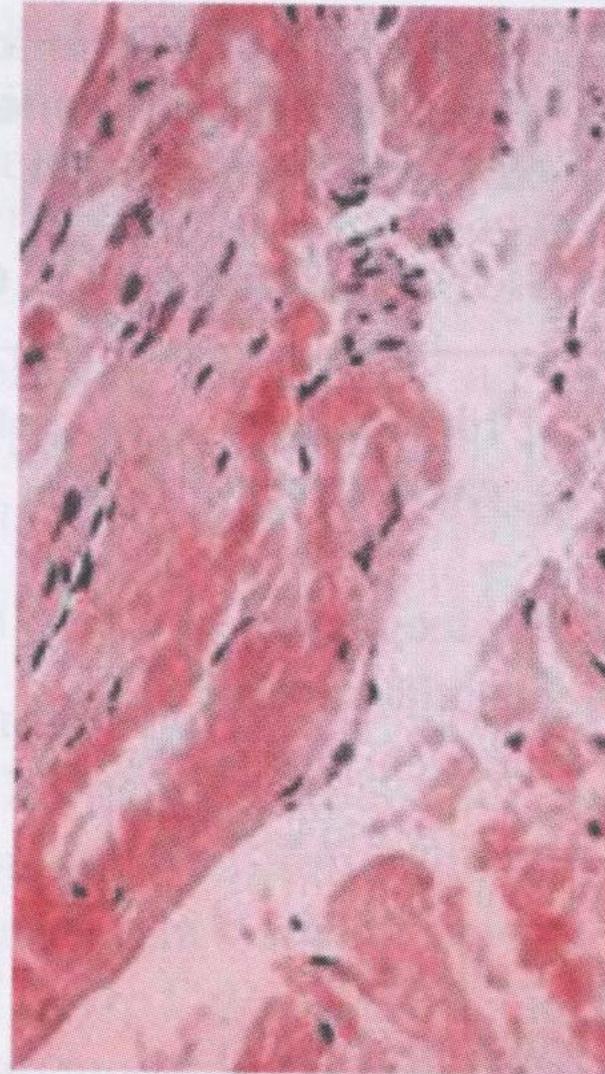
- calcificazioni anulus mitralico
- degenerazione calcifica semilunari aortiche
- ↑ ostio valvolare aortico

CORONARIE

- ectasia e tortuosità
- frammentazione fibre elastiche, calcificazioni, depositi lipidici
- ↑ sensibilità a stimoli vasocostrittori
- ↓ risposta a NO, ↑ rischio vasospasmo



A



B

FIGURA 4.9.1 Cuore senile: depositi interstiziali di lipofucsina (A) e di sostanza amiloide in sede perimiocitaria (B).

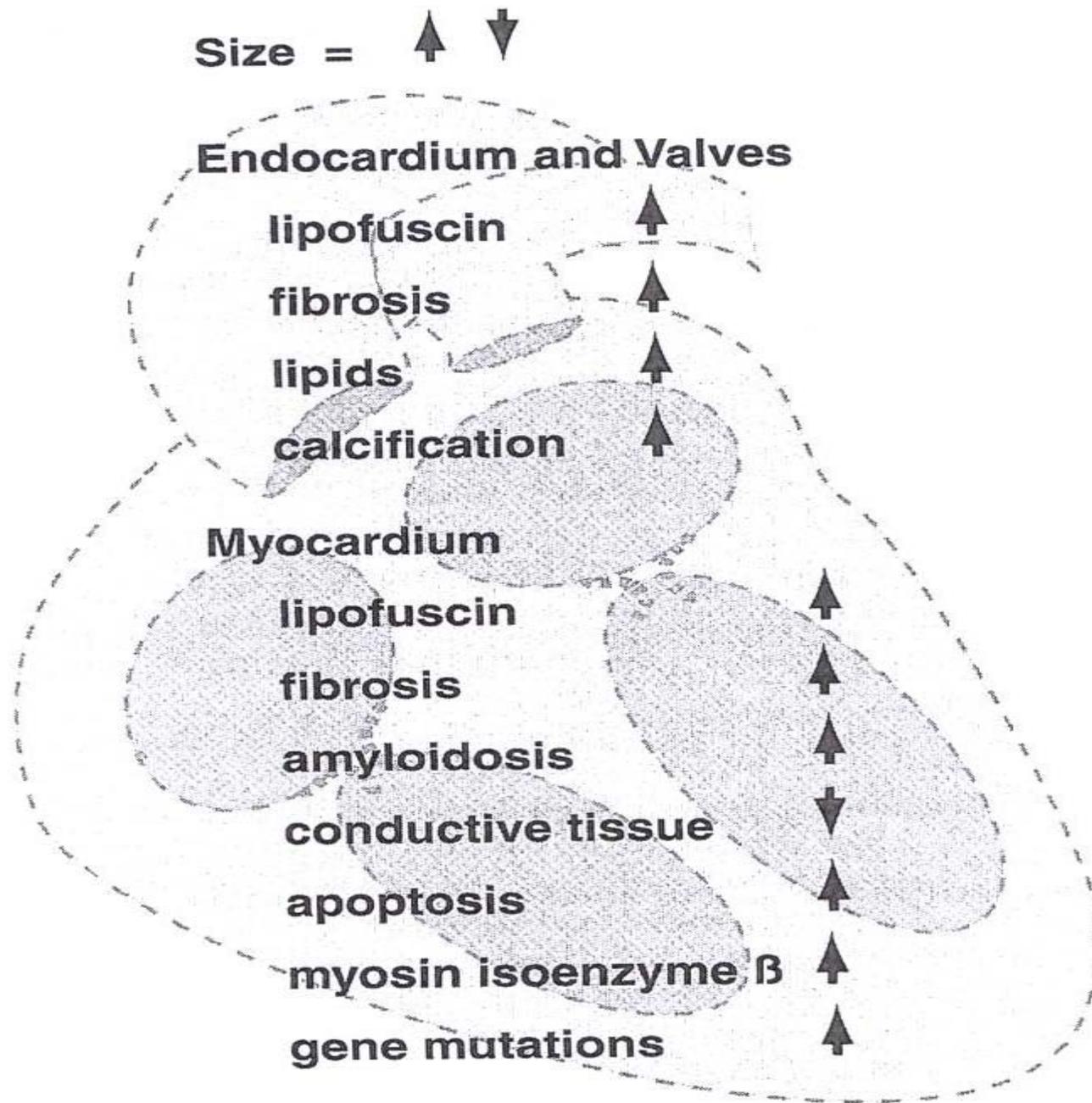


FIGURE 21.6 Some age-related changes in the heart.

TAVOLA VII Cuore senile: aspetti funzionali

MIOCARDIO

A riposo

- prestazioni funzionali non significativamente diverse

Sotto sforzo

- = gittata cardiaca (frequenza cardiaca \times gittata sistolica) ma \downarrow riserva funzionale
- \downarrow frequenza cardiaca massima (\downarrow frequenza cardiaca intrinseca e \downarrow tono vagale a riposo, \downarrow risposta β -adrenergica)
- \uparrow gittata sistolica da \uparrow volume telediastolico (\uparrow dipendenza dalla legge di Maestrini-Starling)

TESSUTO DI CONDUZIONE

- \downarrow frequenza intrinseca nodo del seno
- \uparrow sensibilità al calcio ed a tutte le condizioni che tendono ad indurre aumento di calcio intracellulare (es. digitale)

Invecchiamento e sistema vascolare

L'invecchiamento delle arterie avviene secondo due modalità distinte: in quelle *a prevalente componente elastica* (es. aorta), ad un progressivo aumento dello spessore della parete si accompagna ad un proporzionale aumento del calibro vasale; viceversa, in quelle *a prevalente componente muscolare* (iliaca esterna, femorali ecc.), l'aumento dello spessore è maggiore di quanto non sia quello del calibro, con conseguente diminuzione del calibro interno.

Anche il *microcircolo* va incontro ad una progressiva fibrosclerosi con intensità individuale assai variabile. La componente arteriolare, ricca di fenomeni di scleroialonosi, presenta tortuosità di decorso, irregolarità di calibro e significativa riduzione del lume. Si riduce il numero e la densità dei capillari in diversi tessuti ed i vasi rimanenti divengono tortuosi, rigidi ed irregolari per calibro, con abnorme pervietà e dilatazione delle anastomosi.

Scarsi sono gli studi sulle modificazioni con l'età del *distretto venoso* e i dati più significativi indicano sia una riduzione del diametro vascolare che della velocità di flusso.

TAVOLA VIII Invecchiamento ed arterie: modificazioni anatomo-strutturali

MACROSCOPICHE

Arterie di tipo elastico

- ↑ calibro
- ↑ lunghezza
- ↑ spessore parete
- ↑ lume

Arterie di tipo muscolare

- ↑ spessore parete
- ↓ lume

MICROSCOPICHE

(prevalenti a carico delle arterie di tipo elastico)

- ↑ lume ↑ spessore intima: ↑ spessore subendotelio per ↑ componente connettivale e cellulare
- cellule endoteliali: irregolarità forma e dimensioni, ↓ produzione di NO (basale e dopo stimolo)
- ↑ connettivo comune
- frammentazione e degenerazione elastina a livello di lamina elastica interna e tonaca media
- ↑ depositi lipidi e Ca^{++}

Invecchiamento ed apparato respiratorio

Espressione delle modificazioni strutturali alle quali vanno incontro con l'età le varie componenti dell'apparato respiratorio – aumento della rigidità della parete toracica (e quindi diminuita capacità di trazione verso l'esterno), riduzione delle forze di ritorno elastico del parenchima polmonare, riduzione della forza e della resistenza dei muscoli respiratori, riduzione della superficie alveolare – sono le modificazioni dei volumi dei flussi polmonari.

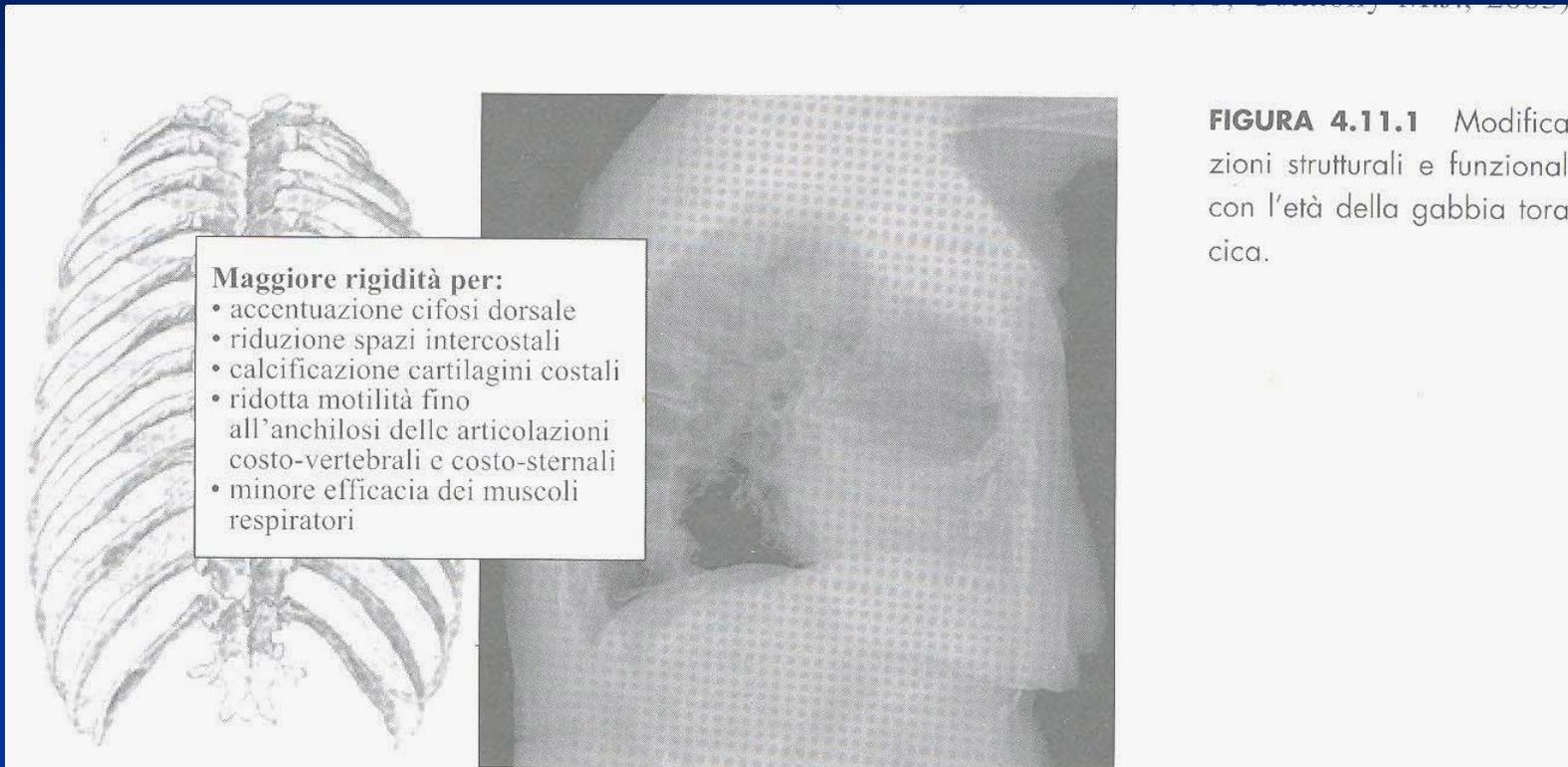


FIGURA 4.11.1 Modificazioni strutturali e funzionali con l'età della gabbia toracica.

Morphologic changes in the thorax and lung with age.

Morphological Change

Calcification of bronchial and costal cartilage
↑ in costovertebral stiffness
↑ in rigidity of chest wall
↑ in anterior-posterior diameter
Wasting of respiratory muscles

Enlarged alveolar ducts
↓ in supporting duct framework
Alveoli shallow, flatter
Thinning, separation of alveolar membrane
↑ in mucous gland
↓ in number, thickness of elastic fibers
↓ in tissue extensibility (alveolar wall)

↓ in pulmonary capillary network
↑ in fibrosis of pulmonary capillary intima

Note: RV = residual volume; TLC = total lung capacity

Functional Significance

Thorax

↑ in resistance to deformation of chest wall
↑ in use of diaphragm in ventilation
↓ in tidal volume
↓ in response to exercise hyperapnea
↓ in maximal voluntary ventilation

Lung

↓ in surface area for gas exchange
↓ in stretchability
↑ in physiologic dead space (40%)
↓ in lung elastic recoil
Vital Capacity ↓ 15–20%
RV/TLC ↓ 35–40%
↓ in ventilatory flow rate
↓ in ventilation distribution
↑ in resistance to flow in small airways
↓ in ventilation

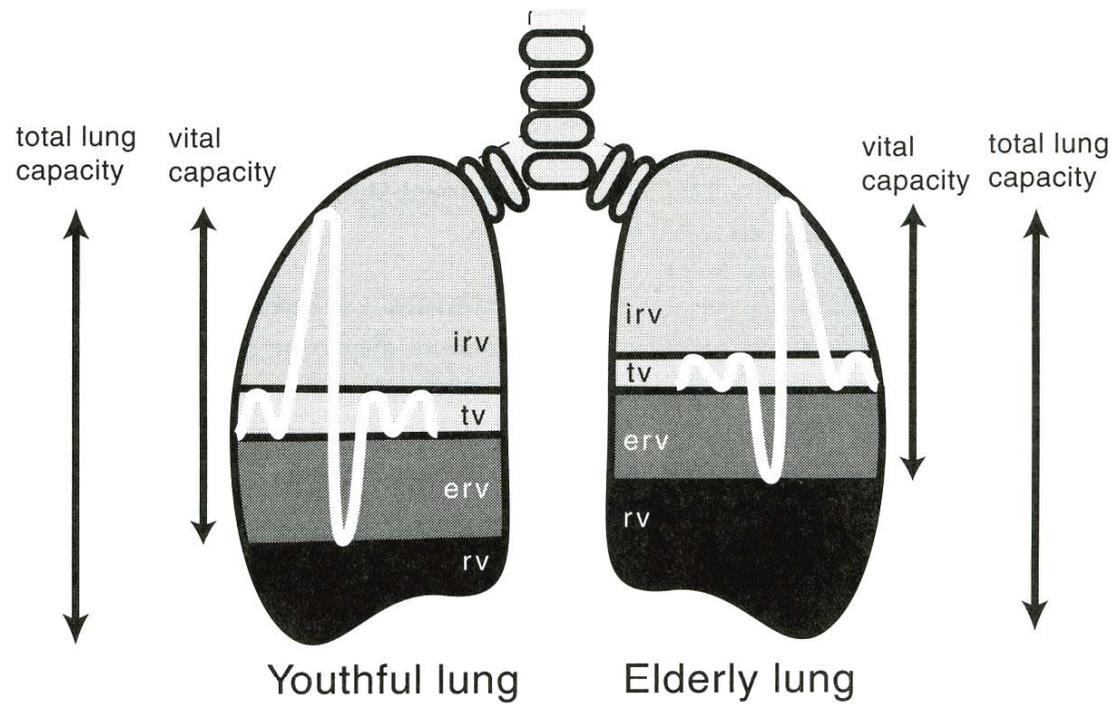
TAVOLA XI Principali parametri di funzionalità respiratoria

VOLUMI POLMONARI DINAMICI

- **VEMS** (*Volume Espiratorio Massimo al primo Secondo*): volume di aria espirato entro il primo secondo di una manovra di espirazione forzata a partire dalla capacità vitale.
- **CVF** (*Capacità Vitale Forzata*): volume totale di aria espirata durante un'espiazione forzata a partire dalla capacità vitale.
- **PEF** (*Picco Espiratorio di Flusso*): misura il massimo flusso espiratorio a partire dalla capacità vitale.

VOLUMI POLMONARI STATICI

- **CFR** (*Capacità Funzionale Residua*): volume al quale il polmone si ferma alla fine di una normale espiazione.
- **VR** (*Volume Residuo*): volume di aria che rimane nel polmone dopo un'espiazione forzata.
- **CPT** (*Capacità Polmonare Totale*).



irv (inspiratory reserve volume)
 tv (tidal volume)
 erv (expiratory reserve volume)
 rv (residual volume)

Total Lung Capacity = irv + tv + erv + rv
 Vital Capacity = irv + tv + erv

FIGURE 18.1 Exchanges in lung volumes with aging. With aging, note particularly the decrease in VC (vital capacity) and the increase in RV (residual volume).

Signs of Impaired Pulmonary Respiration with Aging

- Reduced maximum breathing capacity
- Progressive reduction in arterial partial pressure of oxygen (PO_2) and in PO_2 alveolar to arterial differences due to premature airway closure
- Loss of elastic recoil (i.e., springing back of elastic fibers after stretching)
- Weakening of respiratory muscles
- Decreased elasticity of thorax cage and chest wall
- Increased rigidity of internal lung structure
- Less efficient emptying of the lungs
- Earlier and easier fatigability

Changes with Aging in Respiratory Muscles

- Muscle strength is decreased
- Muscles of older individuals are more prone than those of adults to fatigue when the work of breathing is increased (as during physical exercise)
- Atrophy of some respiratory muscles (primarily, Type I muscle fibers of slow, red muscles as in long muscles of back and shoulders)
- Ratio of glycolytic (anaerobic) to oxidative (aerobic) metabolism is increased
- Blood supply to muscle is decreased

L'invecchiamento e il cervello

Con l'invecchiamento il cervello va incontro ad atrofia conseguente alla riduzione del numero di neuroni e dei contatti sinaptici.

Anche in età avanzata il cervello mantiene comunque quelle caratteristiche di plasticità che permettono, dietro opportuna stimolazione, di garantire una buona efficienza funzionale.

La memoria rappresenta solitamente la funzione cognitiva maggiormente compromessa.

Le modalità di espressione dell'invecchiamento cerebrale hanno un'estrema variabilità interindividuale.

L'elevata variabilità rende difficile definire un modello di normalità nell'invecchiamento cerebrale, aspetto questo che si riflette poi nella difficoltà ad individuare precocemente quadri di patologia del sistema nervoso centrale particolarmente nell'individuo molto anziano.

Importante comunque sottolineare come, anche in età avanzata, il mantenimento di relazioni sociali e di un'attività fisica ed intellettuale costante può rallentare la perdita di funzioni grazie alla plasticità delle strutture nervose.

TAVOLA XXI Cervello senile: aspetti strutturali e metabolici (Senin U., 1983; Senin et al., 1987; 1988; 1993)

ASPETTI STRUTTURALI

Neuroni:

- ↓ numero (↓ ↓ corteccia frontale e temporale, ippocampo, substantia nigra, nucleo basale Meynert, locus coeruleus, striato)
- ↓ dendriti e sinapsi
- ↓ plasticità
- ↓ rigenerazione sinaptica
- ↓ numero e funzione recettori
- manifestazioni morfologiche di degenerazione neuronale ed extraneuronale (lipofuscine, degenerazione granulo-vacuolare, corpi di Lewy, corpi di Hirano, grovigli neurofibrillari, placche senili)

Cellule gliali:

- ↑ astrociti corticali (gliosi senile)
- ↑ microglia

Microcircolo:

- angiopatia congofila
- ↑ spazi perivascolari

Flusso:

- ↓ autoregolazione in presenza di variazioni pressorie estreme

Metabolismo energetico:

- ↓ solo in età molto avanzata

Barriera emato-encefalica:

- non modificazioni significative (?)

Neurotrasmettitori:

- ↓ ↓ acetilcolina
- ↓ dopamina, noradrenalina
- ↓ serotonina
- ↓ GABA

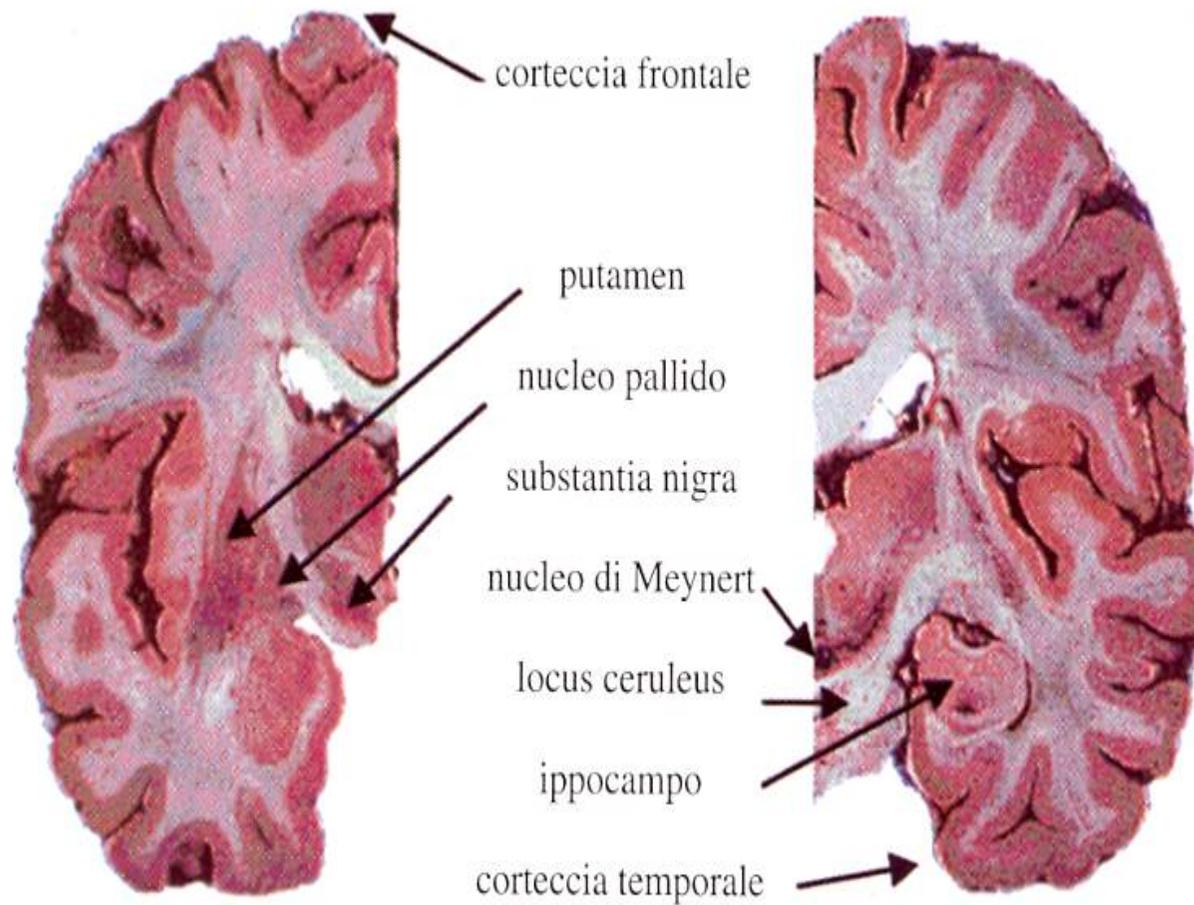
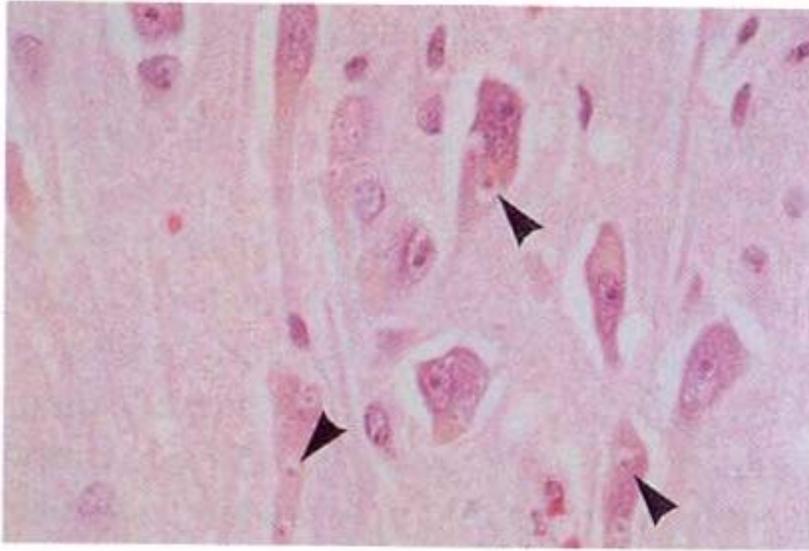
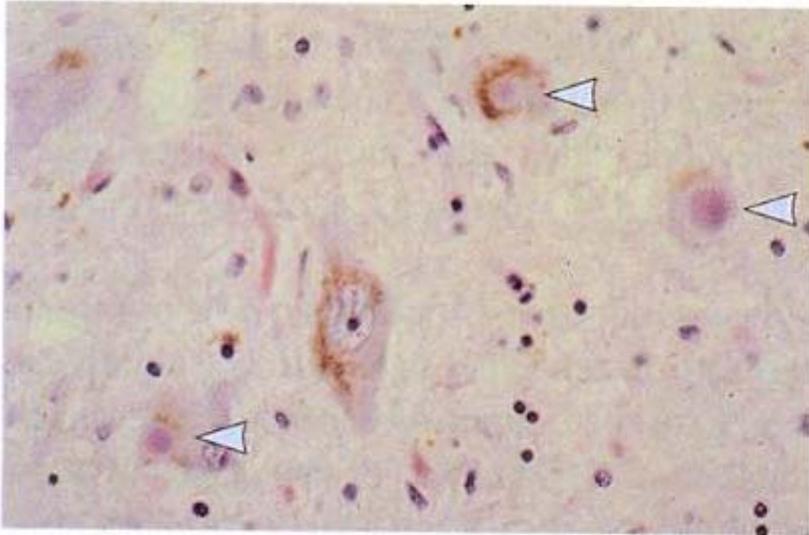


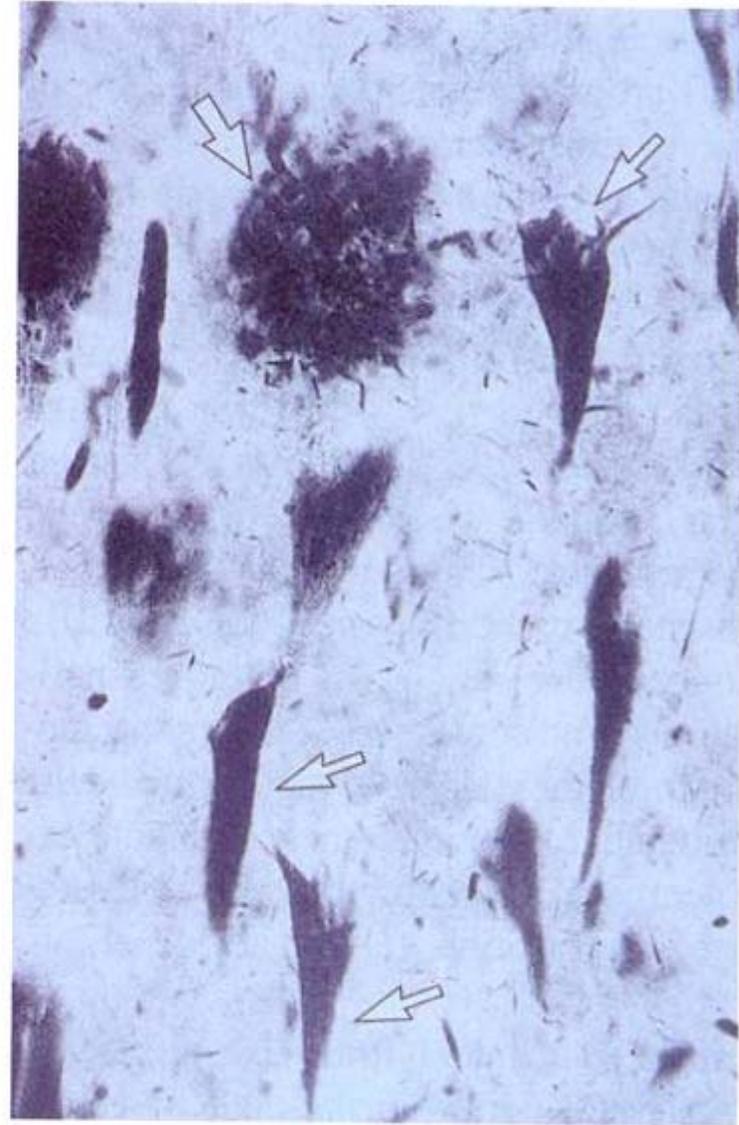
FIGURA 4.14.2 Aree corticali e nuclei sottocorticali che subiscono il maggiore depauperamento neuronale con l'invecchiamento.



A



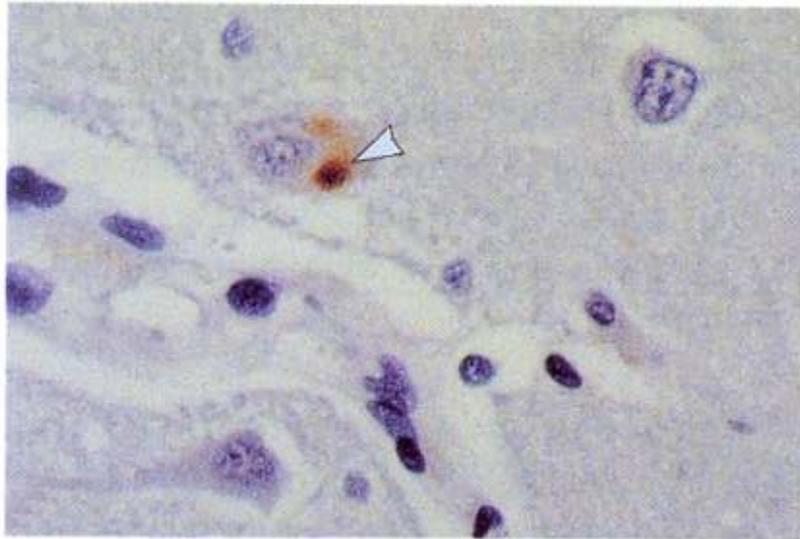
B



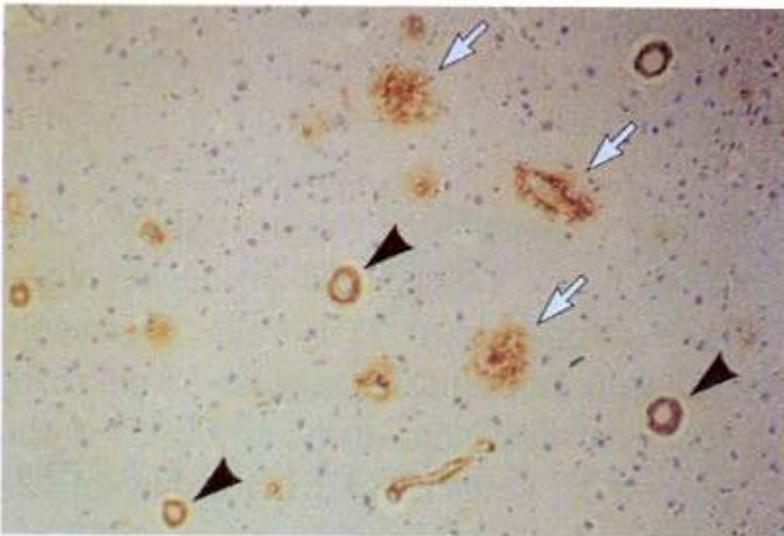
E

FIGURA 4.14.5 A) Lipofuscine. B) Degenerazione granulo-vacuolare. C) Corpi di Lewy. D) Angiopatia congofila. E) Grovigli neurofibrillari (NFT). F) Placche senili o neuritiche.

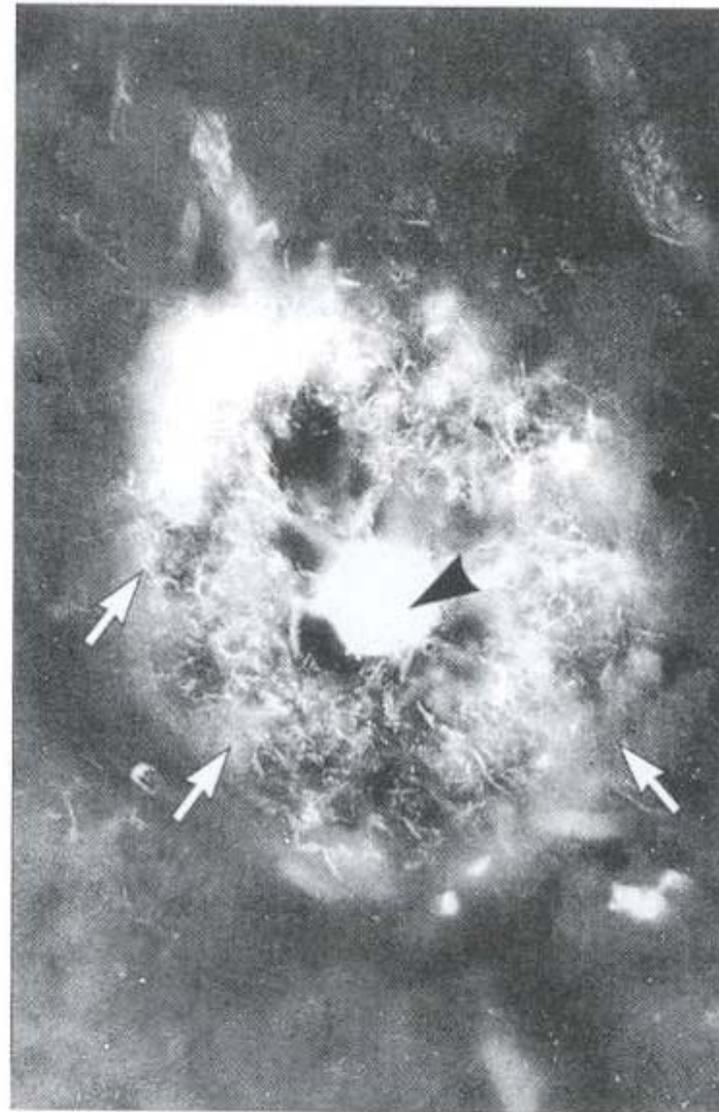
B



C



D



F

FIGURA 4.14.5 A) Lipofuscine. B) Degenerazione granulo-vacuolare. C) Corpi di Lewy. D) Angiopatia congofila. E) Grovigli neurofibrillari (NFT). F) Placche senili o neuritiche.

TAVOLA XXIV Cervello senile: profilo motorio, cognitivo e comportamentale che caratterizzano l'ultraottuagenario
(Senin U., et al., 1993; 1998)

PROFILO MOTORIO

Segni:

- postura in lieve flessione, tendenza retropulsione
- andatura incerta, a piccoli passi, a base allargata
- ↑ tono muscolare
- ↓ forza

Sintomi:

- insicurezza
- debolezza
- instabilità

PROFILO COGNITIVO

Memoria:

- = a breve termine
- ↓ ↓ a lungo termine
- ↓ capacità a mantenere nuove informazioni
- ↓ abilità richiamo nozioni apprese da poco tempo
- ↓ sensoriale visiva
- = sensoriale uditiva
- = remota o storica (sia episodica che semantica)

Abilità:

- ↓ visuo-spaziali e visuo-prassiche
- ↑ tempo di reazione

Linguaggio:

- difficoltà pianificazione discorso, tendenza ad esitazioni, falsi inizi e ripetizioni parole

Intelligenza:

- = cristallizzata
- ↓ fluida

PROFILO COMPORTAMENTALE

- alterazione ritmo sonno-veglia
- dogmaticità
- labilità emotiva
- tendenza alla depressione