

## Newsletter AIP - 2 febbraio 2024

### ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE

- Il nuovo decreto legislativo in attuazione della legge 33/2023
- Riusciamo a capire i nostri pazienti?
- L'attenzione di Papa Francesco per l'intelligenza artificiale

### QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

- Mauro Colombo sulla correlazione tra motilità e olfatto
- *NEJM*: le ingiustizie della storia
- *JAMA*: le potenzialità dell'IA
- *JAGS*: una innovativa interpretazione del delirium
- *Lancet*: una serie di articoli sulla malattia di Parkinson
- *JAGS*: *Helicobacter pylori* e il rischio di demenza

### ASPETTI DI VITA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI PSICOGERIATRIA

- Il successo del Congresso regionale AIP sezione Sicilia

Amiche, amici,

### ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE

Con mia grande soddisfazione, i bonifici con la donazione di 30 euro per mantenere in vita la nostra newsletter sono già 25. Grazie alle amiche (sono la grande maggioranza tra i 25!) e agli amici che credono nel valore delle poche righe settimanali per arricchire le nostre idee sulla cura dell'anziano fragile, secondo la linea di impegno di AIP. Grazie davvero!

Il **Consiglio dei Ministri** ha approvato un **decreto legislativo** per attuare la **legge 33/2023**, dedicata all'**assistenza agli anziani non autosufficienti**. L'applicazione prevede alcune tappe da realizzare in un biennio dal 2025. Vorrei invitare i nostri lettori ad analizzare con impegno il testo del decreto rispetto a tempi, contenuti e disponibilità economiche; resto in attesa di commenti su un argomento che ci coinvolge profondamente.

Riporto un testo inviato da **Gigi Pernigotti**, che si interroga **sull'animo umano e sulle decisioni misteriose che un anziano può prendere riguardo alla propria vita**. È una lettura drammatica, che indica quanto poco talvolta sappiamo delle persone che aiutiamo a vivere. Grazie Gigi!

*“A 100 anni compiuti, sei in RSA, perché ti è comodo, anche in buona salute, ti muovi indipendente e ancora... ragioni e hai una lucidità ...purtroppo inventiva.*

*Da dieci giorni ti è morta la figlia.*

*Sei in un luogo tra i più belli tra quelli disponibili ben funzionante, con un rispetto anche al 'cuore' della gente, alla loro anima. I ragazzi delle scuole artistiche della città hanno abbellito la struttura con quadri ispirati dalle idee che gli sono venute dopo aver vissuto momenti d'incontro con i malati e 'i non malati' che hanno conosciuto nella loro vicinanza quando, portati dalla scuola, hanno frequentato la struttura.*

*Gli arredi sono tra i nuovi più funzionali: il tuo letto è di quelli che si abbassano sino terra per ridurre i rischi di una possibile caduta: si muove su e giù con telecomando, di quelli moderni, senza fili, che puoi tenerti in mano.*

*Il letto è tra i più moderni, si abbassa e si alza elettricamente, la pediera può scendere sin quasi a terra.*

*Non fai trapelare paure di vivere agli altri, ai vicini che ti assistono*

*Ti alzi, ti sdrai per terra in silenzio, metti la testa sotto il letto in modo che se abbassi la pediera, ti stringa testa e collo, tra il suo bordo e il pavimento, ti sistemi con il telecomando in mano... ti 'ghigliottini'... lentamente senza parole o lamenti... la morte è veloce ma senza il taglio netto rapido e miserevole del boia...per fratture del cranio , soffocamento, ... per non sentire più il dolore di vivere.*

*E' accaduto due giorni fa”.*

Continuando la nostra attenzione verso **l'intelligenza artificiale e le sue ricadute**, riporto un pezzo del messaggio inviato da **Papa Francesco** per la “58esima Giornata delle Comunicazioni Sociali”. “L'uomo da sempre sperimenta di non bastare a sé stesso e cerca di superare la propria vulnerabilità servendosi di ogni mezzo. Ma questo non deve coincidere con la tentazione originaria di diventare Dio come Dio”. Il Papa sottolinea che “ogni prolungamento tecnico dell'uomo può essere strumento di servizio amorevole o di dominio ostile, possono diventare strumenti di inquinamento cognitivo e di alterazioni della realtà”. Noi condividiamo le preoccupazioni di Papa Francesco, però senza pessimismo, perché alla fine il progresso vero ha sempre ricadute positive, in particolare quando facilita la vita delle persone meno fortunate.

## QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Il contributo di **Mauro Colombo** presenta una **problematica su argomenti da lui stesso definiti apparentemente non correlati e poco studiati**. Per questo, però, di grande interesse.

“Un articolo pubblicato in rete da *JAMA Otolaryngology* il 18 gennaio si è concentrato sulla intersezione tra due campi apparentemente non correlati: **la mobilità e l'olfatto** nelle persone anziane [8]. È ormai assodato che la diminuzione della mobilità costituisca un segno distintivo dell'invecchiamento. La mobilità è essenziale per conservare indipendenza e qualità di vita. Il rallentamento locomotorio ricalca la salute generale, nelle persone anziane, predicandone l'eventualità di diversi eventi avversi, quali disabilità, cadute, declino cognitivo, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e mortalità. Difatti, la mobilità richiede la integrazione funzionale di sistemi differenti, compresi quello muscolo scheletrico, nervoso, cardiorespiratorio, e la loro regolazione omeostatica. Tipicamente, un declino insidioso nella mobilità procede gradualmente con l'avanzare dell'età, fino all'esaurimento nella riserva funzionale che mette a repentaglio le attività quotidiane.

Anche un declino nell'olfatto è comune negli anziani, interessando circa 1 ultra53enne su 4, oltre a figurare tra i segni prodromici di malattie neurodegenerative quali malattia di Parkinson e demenza.

Da qui, l'importanza di approfondire la conoscenza del calo nella mobilità collegato all'invecchiamento, identificandone i marcatori precoci ed i fattori di rischio.

Lo studio condotto da epidemiologi e biostatistici statunitensi si pone come il primo ad affrontare in ottica gerontologica longitudinale l'incrocio tra mobilità ed olfatto, argomento peraltro trattato da poche indagini trasversali. Gli Autori si sono valse di una ampia coorte multi-etnica di anziani viventi al domicilio, seguiti per 7 anni: 2500 persone di ambo i sessi, di età compresa tra 70 e 79 anni [media 75,6 ( $\pm$  2,8)] al momento dell'arruolamento, partecipanti al 'Health, Aging, and Body Composition Study' (Health ABC), una indagine longitudinale interdisciplinare che investiga i cambiamenti nella composizione corporea e nella funzionalità fisica, in soggetti inizialmente in buona salute. I test del cammino hanno spaziato da brevi (20 metri) a relativamente lunghe (400 metri) distanze, percorse a passo sia comodo che sostenuto [solo per il percorso breve; il tragitto più lungo è stato percorso solo a passo spedito], in modo da esplorare, oltre alla mobilità, anche la resistenza e le prestazioni cardiorespiratorie. Mediante una prova ampiamente adoperata nelle indagini longitudinali, l'olfatto dei partecipanti viene ripartito in 3 classi: buono, ipo-osmico ed anosmico.

Dopo correzione per una ampia serie di diverse covariate, un olfatto scadente è risultato associato sia ad una maggiore lentezza del cammino all'inizio della osservazione, che ad una maggiore rapidità nella perdita in velocità, lungo i 7 anni di osservazione. Tale risultato si è applicato sia sui 20 che sui 400 metri, in entrambe le tipologie di passo [usuale e spedito], e viene plasticamente illustrato nelle figure. Man mano che gli anni passavano, la quota di partecipanti che non riuscivano più a percorrere 400 metri a passo sostenuto è cresciuta,

salendo dal 28,8 al 36,1%. La associazione tra cattivo olfatto e decelerazione nella prova dei 20 metri a passo veloce è stata riscontrata solo nei partecipanti che auto-giudicavano la propria salute come buona od eccellente. La robustezza dei dati è stata confermata anche mediante analisi di sensibilità e di sottogruppo.

Health ABC presenta vantaggi metodologici a diversi livelli, rispetto agli studi trasversali precedenti di riferimento. I suoi risultati confermano il significato dell'olfatto come un marcatore precoce di riduzione nella riserva di capacità funzionale motoria. In particolare, i test del cammino sui 20 metri forniscono informazioni su prestazioni utili a sostenere le attività quotidiane e l'indipendenza funzionale; i test ai 400 metri esplorano la capacità cardiorespiratoria e la riserva funzionale. Va peraltro detto che la letteratura sull'invecchiamento della funzione olfattiva è scarsa.

Prima di passare in rassegna – come di prammatica – qualità e limiti dello studio [tra cui la misura dell'olfatto solo alla rilevazione basale], la discussione prende come oggetto la rilevanza clinica dei risultati. Traducendone le stime da metri/secondo a distanze/ora, constatiamo per esempio che – rispetto a chi possiede un buon olfatto – alla misurazione basale del test sui 20 metri a passo consueto, i soggetti anosmici ed iposmici sono più lenti di circa 50 metri all'ora. In prospettiva longitudinale, nei confronti dei coetanei dotati di buon olfatto, i partecipanti anosmici perdono circa 15 metri/ora/anno per la prova del cammino spedito su 20 metri, mentre impiegano 3,58 secondi/anno in più, per percorrere 400 metri a passo spedito. Precedenti analisi sempre riferite allo Health ABC – facendo riferimento alla capacità ad affrontare 10 gradini e camminare un quarto di miglio [quindi ancora 400 metri (ndr)] - hanno indicato come differenze clinicamente rilevanti un cambiamento nella velocità del cammino di circa 40 - 100 metri/ora [misurati col test del cammino su 6 metri] e di un tempo più lungo per 5,5. 22,1 secondi per percorrere 400 metri a passo sostenuto [equivalenti a ritardi di 14 secondi – 1 minuto per procedere di 1 chilometro (ndr)]. Gli Autori terminano la discussione auspicando ulteriori indagini simili, a conferma".

[§] Yuan, Y., Chamberlin, K. W., Li, C., Luo, Z., Simonsick, E. M., Kucharska-Newton, A., & Chen, H. (2024). Olfaction and Mobility in Older Adults. *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*, e234375. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.4375>

*NEJM* del 4 gennaio pubblica il primo articolo di una serie predisposta da storici indipendenti riguardanti **“le ingiustizie che la rivista ha storicamente aiutato a perpetuare**. Speriamo che questi testi ci aiutino a imparare dai nostri errori e a prevenirne di nuovi”. Il primo articolo riguarda gli indigeni americani. “Per secoli, i colonialisti europei e americani si sono sentiti autorizzati ad assediare i territori degli indigeni e a devastare le loro comunità. Questi eventi sono stati un vero cataclisma; le comunità indigene hanno continuato a subire fino ai giorni nostri ingiustizie sul piano della salute. E anche articoli pubblicati negli anni passati su questa rivista hanno espresso fantasie di superiorità e di conquista. Cosa può fare oggi la medicina americana per chiedere scusa e cercare di riparare i danni provocati alle comunità indigene?”

Un processo alla storia è sempre complesso, però la rivista si pone in una prospettiva positiva, non di autocritica senza possibilità di rimedio. La *cancel culture* non produce una cultura rinnovata, ma solo polemiche infantili. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2307311>

*JAMA* del 24 gennaio pubblica un dibattito dal titolo molto significativo: “**Come l’intelligenza artificiale può trasformare i dati dei sistemi sanitari in cure migliori per tutti**”. Le domande di fondo, alle quali ha cercato di rispondere Atul Butte esperto di salute computazionale su stimolo di Kristen Bobbins-Domingo, editor in Chief di *JAMA*, sono state: L’intelligenza artificiale basata su dati del mondo reale è in grado di insegnare qualche cosa che i trials clinici randomizzati non sono in grado di dare? Come i medici possono collaborare con le aziende per sviluppare strumenti utili ai pazienti? È possibile che l’intelligenza artificiale sia una forza che apre la cura medica legata a privilegi a una popolazione più ampia di pazienti? <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2814386>

*JAGS* del 23 gennaio pubblica un editoriale molto originale di Bellelli, Ornago e Cherubini, nel quale si avvicinano le modalità con le quali si presenta **il delirium nelle strutture di long-term care con il mito di Proteo**. Infatti, secondo gli autori Proteo e il delirium hanno molte cose in comune. Il delirium come Proteo può esibire diversi fenotipi e può evolversi nel tempo con andamento fluttuante. Nonostante la sua apparenza innocua, è profondamente stressante per pazienti, caregivers, e personale di assistenza. È associato ad un aumentato rischio di mortalità e di declino funzionale e cognitivo. È quindi necessario, concludono gli autori, riconoscere questo Proteo contemporaneo, per poterlo affrontare e curare in maniera adeguata. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.18780>

*Lancet* del 20 gennaio pubblica un editoriale dal titolo “What next in Parkinson’s disease?”. Inizia **una serie di articoli riguardanti l’epidemiologia, la patogenesi e i trattamenti medici chirurgici e fisici**. “È necessario migliorare le cure di base e specialistiche, garantendo l’accesso a regimi terapeutici semplici ed espandendo la possibilità di cure adeguate per le comorbidità. Così si modificherebbe in modo sostanziale la condizione di milioni di pazienti in tutto il mondo”. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00094-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00094-1/fulltext)

*JAGS* del 23 gennaio pubblica un articolo sull’**associazione tra Helicobacter pylori e il rischio di demenza**. Le malattie infettive croniche sono infatti sempre più al centro dell’attenzione negli studi sui fattori di rischio di demenza. Tra questi è stato indicato anche l’*Helicobacter*, la principale causa di gastriti in tutto il mondo. I dati dello studio indicano che la presenza di *helicobacter pylori* è associata con un aumentato rischio di demenza in

generale (HR 1.70) e di Alzheimer in particolare (2.85). Gli autori non indicano ipotesi che possano collegare l'effetto di una infezione sulle funzioni cognitive e quindi il campo esige nuovi

approfondimenti. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.18748>

Un commento a caldo: ogni settimana compare nella letteratura scientifica il riferimento ad un nuovo fattore di rischio per le demenze. Anche se i dati sono inconfutabile è forse tempo di pensare a logiche diverse.

## **ASPETTI DI VITA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI PSICOGERIATRIA**

La settimana scorsa si è tenuto **a Messina il Congresso regionale dell'AIP sezione Sicilia**, sotto la presidenza del professor **Giorgio Basile**. Ancora una volta la Sicilia ha rispettato la tradizione di eventi congressuali di alto livello culturale e clinico, con grande partecipazione. Auguri alle colleghe e ai colleghi di essere sempre più incisivi nel migliorare l'assistenza agli anziani fragili della loro bellissima isola.

Un cordiale saluto e il consueto augurio di buon lavoro,

Marco Trabucchi

*Past President AIP*

## **Newsletter AIP - 9 febbraio 2024**

### **ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE**

- Prevenire che chi guarisce possa diventare un omicida
- La Giornata Mondiale del Malato 2024: la solitudine
- La legge delega sugli anziani
- Costi sanitari e non sanitari nelle RSA
- Il Report Agenas e la giungla di tariffe a livello territoriale

### **QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**

- Mauro Colombo e la cascata dell'amiloide
- *JAMA* e la comunicazione in medicina
- *JAGS* e l'esperienza della pandemia per migliorare l'assistenza alle persone con demenza
- *NEJM*: prendere decisioni per chi ha perso la propria capacità di decidere
- *JAMDA*: resilienza dopo frattura di femore
- *JAGS*: il ruolo dei rapporti maritali nella demenza

### **ASPETTI DI VITA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI PSICOGERIATRIA**

- Il 24° Congresso Nazionale AIP

Amiche, amici,

### **ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE**

Comunico che a giovedì 8 sono giunti 28 versamenti come donazione per sostenere il lavoro di preparazione delle newsletter. Pochi o troppi rispetto al valore della newsletter stessa? Lascio giudicare ai lettori. Certo che l'attenzione verso la newsletter non è particolarmente alta... ripeto le coordinate bancarie per chi volesse dimostrare l'apprezzamento per il lavoro di ogni settimana: Gruppo di Ricerca Geriatrica - IBAN: IT 82 S 05034 11200 00000 0003421 - Banco BPM SPA, Via Gramsci, 12/14 - 25121 Brescia

*Lancet* del 18 novembre pubblica un editoriale nel quale scrive che per la prima volta una *Lancet Commission* è dedicata alla storia della medicina. Il report:

**“The *Lancet Commission on medicine, nazism and the holocaust*”** ci richiama al dovere come operatori sanitari di **rifiutare qualsiasi vicinanza con comportamenti che non rispettano la dignità e la libertà delle persone**. La medicina nel periodo dell’olocausto è stata segnata da un marchio indelebile. 77 anni dopo Norimberga, le professioni sanitarie devono avere la forza morale per preparare i giovani studenti a rifiutare ogni atrocità, il razzismo istituzionale e l’antisemitismo, le ricerche immorali, in modo che quanto avvenuto durante il nazismo non si debba più ripetere. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02501-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02501-1/fulltext)

“Non è bene che l’uomo sia solo” (*Gen 2,18*)

“Signore, non ho nessuno che mi immerga nella piscina...” (*Gv 5, 1*)

“La prima cura di cui abbiamo bisogno nella malattia è la vicinanza piena di compassione e di tenerezza. Per questo, prendersi cura del malato significa anzitutto prendersi cura delle sue relazioni, di tutte le sue relazioni: con Dio, con gli altri -familiari, amici, operatori sanitari-, col creato, con se stesso” (dal **messaggio di Papa Francesco** per la **XXXII Giornata Mondiale del Malato** che si celebra il prossimo 11 febbraio).

È significativo questo ripetersi di richiami nella storia del pensiero alla solitudine dolorosa e disumana. AIP se ne è occupata negli ultimi anni e ritiene doveroso continuare a richiamare l’attenzione degli operatori sanitari e dei cittadini in generale sulla solitudine che è fonte di sofferenze psicologiche, ma anche di malattie.

Sto attendendo da colleghe e colleghi un cenno di commento al decreto attuativo della **legge delega sugli anziani**. Mi pare davvero scandaloso che dal nostro mondo non arrivi un segnale rispetto a dichiarazioni secondo le quali con il nuovo provvedimento si costruirebbe un mondo buono per le persone anziane. Basti pensare, per fare un esempio, al tanto sbandierato aumento dell’indennità di accompagnamento dedicato solo agli ultra85 con Isee inferiore a 6000 euro. E tutti gli altri, di poco più giovani e con qualche piccola disponibilità in più devono arrangiarsi? Invitiamo la politica di ogni colore a fare delle simulazioni, che partendo dall’aspetto economico considerino la sofferenza e le frustrazioni di chi non è in grado di accedere a servizi adeguati al proprio bisogno.

Allego un pezzo comparso sul *Corriere della Sera* di domenica 4 febbraio, nel quale cerco di affrontare con equilibrio il **problema delle tariffe delle RSA a carico dell’utente e dei suoi**



**famigliari.** Una problematica che richiederebbe un impegno molto serio per definire i confini dell'intervento pubblico nel caso delle malattie più gravi, il cui peso umano e clinico è molto elevato. Dobbiamo seriamente dare attenzione alle molte famiglie che soffrono doppiamente sia per le condizioni del proprio congiunto sia per la difficoltà di fare fronte alle tariffe delle RSA: un dolore che si aggiunge ad un altro! La sensibilità umana e la coscienza politica deve impedirci di trascurare questa tematica.

Il recente Report Agenas è dedicato a **“Sistemi di remunerazione dell'assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale. Analisi comparativa delle tariffe vigenti a livello regionale”**. Compie una completa e accurata rilevazione delle tariffe per i servizi dedicati agli anziani in tutto il nostro Paese. Il divario è davvero preoccupante. Perché? Nei tempi della realizzazione dell'autonomia differenziata i dati diventano ancora più critici; riusciremo infatti nel nuovo quadro istituzionale a raggiungere una maggiore omogeneità o le differenze si accresceranno? La domanda di fondo è legata a capire l'origine delle differenze e la loro giustificazione storica; oggi, invece, non esiste alcun motivo valido per differenze come quelle presentate nel Report Agenas. Le burocrazie regionali avranno la forza per provvedere, aumentando le tariffe nei settori sotto la media nazionale e riducendole quando invece sono più elevate? Speriamo vi sia da parte di chi deve decidere la libertà per procedere senza preclusioni aprioristiche: tutti i cittadini italiani sono uguali. [https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo\\_id=119921](https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=119921)

## **QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**

Il contributo di **Mauro Colombo** entra nel pieno del dibattito sui **meccanismi biologici che stanno alla base della malattia di Alzheimer**. Aggiungo una notizia comparsa su *BMJ* del 2 febbraio secondo la quale Biogen, l'azienda dell'aducanumab (Aduhelm), ha rinunciato a continuarne la produzione. <https://www.bmj.com/content/384/bmj.q281> Un segnale di quanto l'argomento trattato dal dottor Colombo sia delicato e ancora incerto nella sua evoluzione; però, da parte nostra non vi è alcuna soddisfazione per questa decisione, testimonianza di un'evidente situazione di crisi, che ha ricadute pesanti sulle speranze dei malati e delle loro famiglie. Ed anche su chi si prende cura delle persone colpite dalla malattia di Alzheimer.

“Un articolo circolato presso la Fondazione Golgi Cenci ha catturato la mia attenzione, per cui ho ritenuto opportuno proporlo come ‘angolo’ nella newsletter AIP. L'articolo – scritto da 2 studiosi dell'Università di Chieti [Alberto Granzotto e Stefano Sensi], appena pubblicato presso una rivista di rilievo nella ricerca gerontologica [‘Ageing Research Reviews’ (fattore di impatto 13,1)] e liberamente accessibile in rete – ha un titolo carico di significati: ‘C’era una volta, la ipotesi della cascata amiloide’<sup>#</sup>. La rassegna è tanto breve (4 pagine) quanto densa, e supportata da oltre 40 voci bibliografiche selezionate: tenterò di darne un riassunto, senza commenti [che lascio ai lettori].

In apertura ed in chiusura, due citazioni: quella di esordio viene dal filosofo Karl Popper: 'La scienza deve partire dai miti, e dalla critica ai miti'; quella finale dal pluripremiato [Nobel, Einstein, ecc.] fisico Richard Feynman: 'C'è un sacco di spazio giù in fondo'.

L'articolo commenta una storia di neurobiologia cominciata 30 anni fa, e recentemente approdata agli ultimi anticorpi monoclonali: aducanumab, lecanemab, donanemab, solanezumab e gantenerumab. Tale produzione di monoclonali riposa sulla ipotesi della cascata amiloide, che ha 3 protagonisti: sulla scena, A $\beta$  è l'assassino / tau la 'pistola fumante' / i neuroni le vittime. Questa ipotesi ha portato ad una classificazione neuropatologica basata sulla triade di elementi quantificabili «A (amiloide) / T (tau) / N (neurodegenerazione)», secondo una sequenza lineare nel tempo, e spazialmente definita all'interno dell'encefalo. Ma già dal 1996 era nota una scarsa correlazione tra depositi amiloidei e cognitivà. Di poco successiva, ma poco esplorata e relativamente ignorata, sta la ipotesi alternativa secondo cui il peptide amiloide giocherebbe un ruolo protettivo e compensatorio in risposta ad insulti correlati all'età. In una lettera su «The Lancet» del 2000, veniva prospettato – su questa base neurobiologica – il timore di un effetto avverso sulla cognitivà da parte della rimozione [mediata da anticorpi monoclonali] del peptide amiloide: la comunicazione arrivava a termini taglienti, come 'gioco pericoloso', 'assurdità', corsa a diventare 'drogati da amiloide' [titolo della lettera]. I risultati relativi agli anticorpi monoclonali (donanemab compreso) sembrano deporre contro la ipotesi della cascata amiloide: al di là di alcune significatività statistiche, la percezione di beneficio riportata da pazienti e familiari è stata modesta le traiettorie di progressione divergono, tra gruppo di controllo e pazienti trattati con immunoterapia A $\beta$  [aducanumab], per le prime 36 settimane di somministrazione, per poi procedere parallele, là dove ci aspetteremmo la prosecuzione della divergenza, in caso di un farmaco effettivamente modificante la malattia la immunoterapia A $\beta$  provoca un fenomeno paradossale ed almeno per ora non spiegato: una contrazione volumetrica cerebrale, con espansione secondaria nel volume dei ventricoli cerebrali. Non combaciano gli aspetti quantitativi [contrazione di parecchi millilitri da immunoterapia, che rimuove < 10  $\mu$ litri di amiloide] e topografici – temporali, oltre alle incertezze sull'ingaggio della microglia non vengono beneficiati i soggetti più vulnerabili: l'immunoterapia è meno efficace nei portatori di ApoE4, dove esplica maggiori effetti collaterali non ne traggono maggiore vantaggio le donne, che sono più suscettibili alla malattia di Alzheimer. In termini di indagine sui dati, sono stati applicati metodi di analisi statistica tradizionali ['frequentisti'] invece di quelli più adeguati ['bayesiani' <sup>8</sup>]: l'articolo intitola il paragrafo testualmente con 'statistica ingannevole'.

Riguardo alla questione della tempistica dell'intervento, una spiegazione ripetutamente addotta per motivare i modesti risultati ottenuti sinora con la immunoterapia si basava sul ritardo dell'intervento rispetto alla evoluzione della malattia. Per ovviare a questo elemento di debolezza, in una ricerca pubblicata nel 2023, il Solanezumab [un anticorpo monoclonale diretto verso le fibre monomeriche solubili di A $\beta$ ] è stato somministrato a persone asintomatiche, positive alla PET [Tomografia alla Emissione di Positroni] specifica per la amiloide. Dopo 4 anni e mezzo, le traiettorie cognitive delle persone trattate sono risultate peggiori rispetto al gruppo di controllo, sia pure senza raggiungere la significatività statistica. I

due neurobiologi di Chieti fanno leva su questo dato per avanzare la possibilità di un ruolo favorevole dei monomeri solubili di A $\beta$ , che quindi non andrebbero sottratti.

Nonostante recenti aggiornamenti, che articolano maggiormente la ipotesi della cascata amiloide, resta il fatto che circa 3 ultra85enni su 5 presentano un elevato carico amiloide, rimanendo cognitivamente integri. I riscontri autoptici indicano sempre più frequentemente la compresenza di patologie cerebrali multiple, che sono estremamente comuni. Ma questa neuropatologia multipla a sua volta rende conto statisticamente solo di metà della variabilità nelle capacità cognitive, e conta tanto meno quanto più l'età avanza, lasciando inspiegata una grossa quota di motivi di tale variabilità. Pertanto occorre sostituire una visione semplicistica con un approccio 'quasi a livello dello specifico paziente', che comprenda vari elementi che concorrono alla resilienza del cervello. Ciò vale ancor più considerando il calo nella incidenza di demenza cui stiamo assistendo nel mondo industrializzato, verosimilmente in conseguenza a profondi, diversi mutamenti sociali. Viceversa, corriamo il rischio – continuando a perseguire acriticamente la 'seducente semplificazione epistemologica' insita nell'ipotesi della cascata amiloide ['non più sostenibile'] - di rinnovare le delusioni che erano state previste [su *The Lancet*] più di 20 anni fa, spreco di idee, risorse ed entusiasmo <sup>§</sup>.

# Granzotto, A., & Sensi, S. L. (2024). Once upon a time, the Amyloid Cascade Hypothesis. *Ageing research reviews*, 93, 102161. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102161>

£ più flessibili per illustrare la “granularità” degli effetti [ndr]

§ La raccomandazione 85 [“forte negativa”] delle Linee Guida per diagnosi e trattamento di demenza e Mild Cognitive Impairment \* recita: “Non offrire gli anticorpi monoclonali diretti contro le diverse forme di  $\beta$  amiloide come trattamento per demenza di Alzheimer o Mild Cognitive Impairment” [ndr].

\* [pubblicate a gennaio 2024, redatte dall'Istituto Superiore di Sanità, iscritte nel Sistema Nazionale per le linee guida, ed alla cui revisione la Associazione Italiana Psicogeriatria ha collaborato partecipando alla consultazione pubblica su bozza; un allegato è specificatamente dedicato alla rendicontazione di tale consultazione] [ndr].”

*JAMA* del 1° febbraio pubblica un editoriale che annuncia una serie di articoli dedicati alla **comunicazione in medicina**. Infatti, la moltiplicazione delle fonti informative rende sempre più critica una seria informazione del paziente e quindi aumenta la responsabilità del medico come fonte affidabile, in particolare “quando sono amplificati i rischi reali e percepiti di un atto clinico, mentre i benefici sono minimizzati”. È di rilievo l'attenzione dei medici americani per costruire rapporti positivi con i pazienti; hanno, infatti, percepito che l'evoluzione delle conoscenze (e delle credenze) del grande pubblico rischia di portare ad una frattura dei rapporti fiduciari tra chi cura e chi riceve una cura. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2814800>

*NEJM* del 21 dicembre discute in un articolo all'interno della serie Fundamentals of Medical Ethics sulla decisione clinica in pazienti che hanno perduto la possibilità di decidere in maniera autonoma. L'articolo si conclude con l'augurio che l'etica medica abbia la capacità di stare al passo con l'evoluzione e le rivoluzioni della medicina. È un augurio che ci sentiamo di fare nostro, anche se si deve avere la coscienza che si tratterà di un impegno molto gravoso e complesso, perché a sua volta l'etica medica risente della cultura del tempo e dell'evoluzione dei costumi. Due ambiti in velocissimo cambiamento: **come farà l'umanità a conservare la propria umanità?** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2308484>

*JAGS* di gennaio pubblica un editoriale così riassumibile: “Mentre la pandemia ci ha dato delle lezioni che non avremmo mai voluto ricevere, adesso abbiamo l'opportunità per migliorare le nostre pratiche assistenziali rivolte agli ospiti affetti da demenza nelle residenze per anziani”. Ad esempio, **la perdita di contatto con familiari e amici è stata fonte di sofferenza durante la pandemia**; questa esperienza deve ora indurre alla ricerca di strategie per **integrare i caregiver familiari** nella prospettiva di una migliore cura nelle residenze per anziani. In questa direzione si stanno muovendo numerose organizzazioni negli USA, perché nulla vada perduto degli insegnamenti di una storia terribile. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18771>

*JAMDA* di gennaio pubblica un lavoro volto a definire le **caratteristiche degli anziani che riacquistano la capacità di camminare dopo una frattura di femore**. I risultati indicano che non è possibile definire un profilo preciso, perché vi possono essere comportamenti diversi in diversi domains. Ad esempio, si rileva che alla resilienza concorrono realtà diverse, ad esempio in persone con un condizione di salute più fragile possono giocare un ruolo più importante i fattori socioeconomici. Si potrebbe concludere che questo ambito riceverà un importante supporto dall'intelligenza artificiale. [https://www.jamda.com/article/S1525-8610\(23\)01056-3/fulltext?rss=yes](https://www.jamda.com/article/S1525-8610(23)01056-3/fulltext?rss=yes)

*JAGS* di novembre discute la condizione di **sofferenza del coniuge di una persona affetta da demenza**. I dati, non particolarmente originali, confermano l'aumentato rischio di solitudine e di depressione. In particolare, nelle coppie con una vita di relazione più intensa la malattia del coniuge provoca una maggiore gravità della solitudine. Sarebbe quindi importante che le equipe di cura approfondiscano la qualità e l'intensità della relazione prima della malattia; una ricerca che richiede tempo, ma che può portare a una maggiore incisività degli atti di assistenza. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.18520>

## Newsletter AIP - 16 febbraio 2024

### ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE

- La valutazione multidimensionale geriatrica
- NYT e il ricovero del coniuge in RSA
- La salute del Presidente Biden
- Continua la narrazione di Giovanna Baraldi

### QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

- L'angolo di Mauro Colombo
- *JAMA Neurol*: prevenzione della demenza
- *Alzheimer's & Dementia*: fragilità sociale e demenza
- *Neurology*: sindrome dell'ovaio policistico e demenza
- *JAGS*: fibrillazione atriale, ablazione e diminuito rischio di demenza
- *JAMA Int Med*: benessere e longevità

### ASPETTI DI VITA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI PSICOGERIATRIA

- Programma del 24° Congresso Nazionale AIP

Amiche, amici,

“Le macchine replicano, anche con una rapidità eccezionale, mentre le persone inventano”: molto rassicurante questa recente affermazione di Papa Francesco; ma siamo davvero certi che sarà così anche per il futuro?

### ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE

Recentemente sono state presentate all'Istituto Superiore di Sanità le **linee guida sulla valutazione multidimensionale geriatrica** a cura di Simg e Sigot. Rilevo con soddisfazione la collaborazione tra una società scientifica in ambito geriatrico ed una collegata alla medicina generale; è la dimostrazione che l'assistenza all'anziano fragile ha l'esigenza di essere caratterizzata da una conoscenza formalizzata delle sue esigenze di cura come può esser ottenuta solo attraverso una valutazione multidimensionale. Il ruolo della Simg è

particolarmente significativo, perché valorizza la funzione del medico di medicina generale nella presa in carico dell'anziano fragile, in modo specificamente correlato con le esigenze di cura, evitando approcci generici di scarsa efficacia clinica. Le grandi discussioni di questi tempi sull'assistenza territoriale portano a qualche risultato se, nonostante mille difficoltà, il mmg si fa carico di un accompagnamento colto e informato attraverso le incertezze dei vari servizi potenzialmente disponibili.

Il NYT del 5 febbraio ha pubblicato un pezzo riguardante l'ingresso in casa di riposo di **una moglie affetta dalla malattia di Alzheimer e la dolente reazione del marito**. Si potrebbe dire nulla di nuovo, ma è da rilevare il fatto che il più importante quotidiano del mondo dia spazio ad una problematica che coinvolge la coppia anziana. Troppo spesso, infatti, le vicende di questi nostri concittadini non sono ritenute meritorie di attenzione sia da parte della comunità sia dei servizi: è invece necessario comprendere che non sono fatti privati! <https://www.nytimes.com/2024/02/03/health/dementia-spouses-nursing-homes.html>

Grandi discussioni sulla **salute di Biden** sui media di tutto il mondo. Ma siamo sicuri che questa pressione non porti il Presidente degli Stati Uniti a vivere con l'angoscia di non sbagliare qualche nome o di avere qualche momento di incertezza, con ricadute negative sulle sue performances? Nel mio piccolo ho provato a sentirmi addosso gli occhi indagatori, e non sempre benevoli, di colleghi che cercavano di capire il mio livello di elasticità mentale in risposta ad alcune loro domande. Anche per questa esperienza personale sono dalla parte Joe! E poi mi piacerebbe anche capire perché a Trump, che ha solo tre anni e mezzo di meno, vengono perdonati i suoi errori...

Riporto l'ottava narrazione di Giovanna Baraldi riguardante, come le precedenti, la vita di alcuni attori della nostra sanità. Lo scopo non è la descrizione delle ben note inadeguatezze dell'organizzazione sanitaria italiana, ma una presentazione serena delle **difficoltà legate al lavoro degli operatori**, problematiche che interferiscono con un'adeguata prestazione di cure o quantomeno la rendono inutilmente più ardua di quanto oggettivamente non sia. L'attuale crisi del sistema sanitario italiano è davvero drammatica; con i casi descritti da Baraldi vogliamo contribuire a diffondere una coscienza sull'esigenza di trovare al più presto delle vie d'uscita.

“Martina, dopo la specializzazione in chirurgia vascolare nell'università della sua città, ha deciso di andare a lavorare all'estero. La mia università ha delle partnership con università straniere per i tirocini e durante la specializzazione ho potuto frequentare, per due cicli di tre mesi ciascuno, due ospedali di dimensioni diverse in un paese straniero vicino. Sono rimasta molto colpita in entrambi i casi. Colpita, no, sbalordita, dalla voglia di insegnare che avevano i

colleghi strutturati e dal rapporto con noi specializzandi. In modo particolare da una cosa che in Italia non esiste: la possibilità di frequentare la sala operatoria e fare veramente esperienza chirurgica. Proprio così, che in Italia non esiste e ti chiedi, allora come fate a diventare chirurghi? Qui, in sei mesi, ho imparato a fare molte più cose che in cinque anni di scuola di specializzazione in Italia, e ho fatto un'esperienza chirurgica che in Italia è impossibile durante la specializzazione. O comunque a me non risulta. Nell'attività di reparto e nella gestione clinica del paziente ho potuto imparare molto nel mio ospedale universitario, dove devo dire che è un'attività ben impostata. Ma andare in sala operatoria e fare pratica chirurgica è impossibile; mentre qui è stato normale e la disponibilità dei colleghi a insegnare, veramente speciale. Questo mi ha conquistato. Ma non mi sono trasferita subito perché avevo paura, il mio ragazzo era perplesso, e appena ottenuta la specializzazione ho partecipato a un concorso in una Azienda Ospedaliera della mia regione dove sono stata assunta. Ma era tutto vecchio, la struttura fatiscente in certe parti, e anche le persone, stanche, spente, allora ho deciso di provare all'estero. Lo stipendio è decisamente migliore e permette di lavorare esclusivamente in ospedale e di non avere bisogno di niente altro. Intendo dire che in Italia i compensi sono decisamente inferiori e si può sentire l'esigenza di aumentare le entrate lavorando nel privato. Poi c'è una cosa bellissima: i contratti sono modulari nel senso che c'è il tempo pieno ma anche parziale e con diverse percentuali di attività. In realtà io ho accettato il tempo pieno ma so che, volendo, se un giorno ho altre necessità, non so famigliari, oppure ho voglia di più tempo libero, in questo modo posso cambiare e lo stipendio comunque è adeguato, e non è penalizzante fare part time. Questo cambia tutto, cambia la qualità della vita nel lavoro che è molto migliore, ti fa sentire più leggero. Poi c'è un aspetto professionale che fa veramente la differenza. Ogni medico ha la sua agenda e quindi i pazienti possono scegliere il medico, c'è una agenda di visita per ogni specialista e i pazienti possono scegliere lo specialista che preferiscono anche nei controlli. Cioè, tu lo puoi seguire il paziente. Ciascun medico ha le sue sedute di sala operatoria e può fare l'intervento ai pazienti che ha visto, Questo in Italia non esiste più: lo metto in lista e qualcuno lo chiamerà. Qui no, sono io che gestisco, che lo metto in lista operatoria e lo assisto in reparto. Un rapporto completamente diverso, di responsabilità ma anche di gratificazione. Mi sento al centro, c'è meno gerarchia, siamo trattati da pari. Sapessi quanti amici e colleghi mi chiamano dall'Italia per sapere, per chiedermi quanto guadagno, come si vive, se gli affitti sono cari. Penso che tutti cerchino le cose per cui ho scelto di trasferirmi. Qui persino il primario è italiano! È arrivato quando ero già qui da un po' ed è bravissimo; ma, detto tra noi, fa ancora come se fosse in Italia, tutto deve passare da lui, insomma vorrebbe il controllo dall'alto. Ma qui le regole di base sono diverse, tra pari, e si sta abituando anche lui. È molto meglio per tutti. Vuoi sapere, come mia madre, se ho nostalgia di casa? Certo. Se sento ancora appartenenza all'Italia? Non sento questo nel lavoro. Mi piacerebbe portare le mie competenze nel mio paese ma se ci sarà la possibilità, se ci sono le condizioni, non sento senso di appartenenza a prescindere dalle condizioni lavorative. Come mio fratello, per esempio, che vuole lavorare nell'ospedale dove ha studiato, nella nostra città, ma è stressato da morire, in mezzo a miliardi di problemi. Lo so anch'io che spostarsi è un sacrificio, non tutti sono disponibili a pagare questo prezzo. Il lavoro per me è appartenenza e attaccamento

personale alla professione. Voglia di dare un servizio. E il mio ragazzo? Vuoi sapere come è andata finire? Ci siamo lasciati. Quando mi sono trasferita, che poi sono solo trecento chilometri, come da Torino a Bologna. All'inizio sono stata molto male”.

## QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Di seguito la consueta, puntualissima considerazione di **Mauro Colombo** su importanti spunti offerti dalla letteratura internazionale, con riflessi diretti anche sulla nostra **pratica clinica**.

“La pressione per la ampia disponibilità di biomarcatori della malattia di Alzheimer ha portato a studiare la accuratezza diagnostica della proteina tau fosforilata alla treonina in posizione 217 [p-tau217], dosata sul plasma mediante un anticorpo monoclonale specifico per la sua frazione N-terminale. A questo argomento è dedicato un articolo di *JAMA Neurology*, pubblicato in rete il 22 gennaio 2024, che vede come autori un folto gruppo internazionale di studiosi da varie parti del globo [Italia esclusa] [1]. La scelta di questa molecola riposa su diversi motivi: la tau fosforilata plasmatica supera altri biomarcatori; i suoi livelli crescono parallelamente alla accumulazione di placche  $\beta$  amiloide extracellulari lungo tutto lo spettro della malattia di Alzheimer, a partire dalla fase pre-sintomatica, sia nelle forme sporadiche che genetiche. La p-tau217 solubile, specificatamente, media la associazione tra gli accumuli cerebrali di proteine amiloide e tau, rispettivamente nelle placche e nei grovigli neurofibrillari intraneuronali [2]. Inoltre, p-tau217 discrimina la patologia alzheimeriana da altre forme neurodegenerative molto meglio di altri biomarcatori, compresi la tau fosforilata nelle posizioni 181 e 231; ancora, traccia longitudinalmente la atrofia cerebrale ed il declino nelle prestazioni cognitive, nei soggetti con patologia A $\beta$ .

Il kit commerciale è stato provato su circa 800 persone, di età media 65 anni, 2/3 femmine, appartenenti a 3 coorti osservazionali indipendenti, composte con varie proporzioni di soggetti cognitivamente integri, con deterioramento cognitivo lieve [mild cognitive impairment (MCI)], con demenza di Alzheimer o di altra origine. Inoltre, 392 partecipanti cognitivamente sani e con MCI sono stati seguiti longitudinalmente, e categorizzati mediante tomografia ad emissione di positroni [PET] a seconda della presenza od assenza di patologia amiloide (A+/A-) e tau (T+/T-) [senza la combinazione A-/T+].

I risultati depongono per una elevata accuratezza del kit nella capacità di identificare persone con patologia A $\beta$  e tau, con prestazioni comparabili a quelle dei marcatori sul liquido cerebro-spinale, e superiori alle neuroimmagini per la atrofia cerebrale, come nettamente dimostrato dal confronto delle ‘aree sottostanti alle curve’ nei profili dei diversi test. In prospettiva longitudinale – come evidente nei grafici - i livelli di p-tau217 plasmatica crescevano nel tempo solamente nei soggetti con patologia A $\beta$  presente all'inizio della osservazione, ed aumentavano con velocità maggiore nei portatori al rilievo basale di entrambe le forme di patologia [A $\beta$  e tau].



Il significato della disponibilità di un tale test va inquadrato in un contesto di pratica clinica reale che – come indicato su *Nature Medicine* nel 2021, vede oltre la metà dei pazienti con deterioramento cognitivo rimanere priva di diagnosi o ricevere una diagnosi scorretta, in ambito di cure primarie, in mancanza di strumenti di approfondimento accessibili e dotati di un valido rapporto costo/efficacia. La diagnosi clinica di malattia di Alzheimer soffre di scarse sensibilità e specificità, così che il 40 – 60 % dei pazienti con MCI ed il 20 – 30 % di quelli con demenza presentano sintomi alzheimeriani tipici, in assenza di patologia A $\beta$  [3].

Le linee guida pubblicate su *Alzheimer's & Dementia* nell'estate 2022 raccomandano un uso 'cauto' dei biomarcatori plasmatici, accompagnati ogniqualvolta possibile da PET o dosaggi su liquor, all'interno del percorso diagnostico e prognostico di pazienti con sintomi cognitivi, seguiti presso ambulatori specializzati [4]. Un articolo di *Nature Aging* apparso in rete ad agosto 2023 raccomanda di seguire un percorso a due tappe [screening col biomarcatore plasmatico seguito da test di secondo livello] con la adozione di 2 soglie di p-tau217 plasmatica su pazienti con MCI, allo scopo di restringere solo alle persone della fascia intermedia il ricorso ai test di conferma [5].

Lo studio presentato su *JAMA* ha individuato tali 2 soglie in modo da ridurre dal 29 % al 12 – 23 % la quota di pazienti nella 'fascia intermedia' da approfondire.

PS 1: a parte la questione della generalizzabilità delle conclusioni – messa in dubbio dagli stessi Autori di *JAMA*, principalmente a partire dalle caratteristiche dei partecipanti [età e comorbidità relativamente basse] – si pone comunque la labilità del rapporto tra neuropatologia e cognitività. Va sempre tenuto conto il fatto che circa 3 ultra85enni su 5 presentano un elevato carico amiloide, rimanendo cognitivamente integri [6] [vedi anche lo 'angolo' sulla newsletter pubblicata venerdì 9 febbraio 2024, dove si ribadisce che 'I riscontri autoptici indicano sempre più frequentemente la compresenza di patologie cerebrali multiple, che sono estremamente comuni. Ma questa neuropatologia multipla a sua volta rende conto statisticamente solo di metà della variabilità nelle capacità cognitive, e conta tanto meno quanto più l'età avanza, lasciando inspiegata una grossa quota di motivi di tale variabilità'].

PS2: quanto argomenti come quello qui trattato non siano solo discorsi 'accademici' [peraltro non ho incarichi accademici], ma incrocino la quotidianità degli utenti e dei professionisti, me lo ha dimostrato aneddoticamente una vicenda occorsa 2 giorni dopo l'uscita dell'articolo di *JAMA* in questione. Mercoledì 24 gennaio mattina avevo visitato, nell'ambito dell'attività 'CEVAC' [Centro di Valutazione Cognitiva (servizio gratuito di screening e di valutazione dello stato di salute cognitiva di adulti e anziani del territorio, effettuato dalla Fondazione Golgi Cenci)] una signora attiva, in buona salute, cognitivamente brillante, ma con anamnesi familiare positiva per demenza. Di 4 anni più giovane di me [sic! ...], la signora – i cui parenti avevano verosimilmente sviluppato forme di Alzheimer ad esordio tardivo - era preoccupata per avere appena avuto la notizia, fatta circolare il giorno prima da alcuni mezzi di comunicazione, che il test sviluppato da una società californiana [ALZpath] sulla p-tau217 plasmatica ti dice se avrai l'Alzheimer 15 anni prima dei sintomi ...

Mi auguro che quanto scritto sopra chiarisca che l'articolo in questione ha detto tutt'altro: se non fossi stato sufficientemente chiaro, spero di avere quanto meno incuriosito a leggere il materiale originale, quasi tutto liberamente accessibile in rete”.

- [1] Ashton, N. J., et Al. (2024). Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurology*, e235319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5319>
- [2] Mattsson-Carlsson, N., Janelidze, S., Bateman, R. J., Smith, R., Stomrud, E., Serrano, G. E., Reiman, E. M., Palmqvist, S., Dage, J. L., Beach, T. G., & Hansson, O. (2021). Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau. *EMBO molecular medicine*, 13(6), e14022. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114022>
- [3] Hansson O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, 27(6), 954–963. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>
- [4] Hansson, O., Edelmayer, R. M., Boxer, A. L., Carrillo, M. C., Mielke, M. M., Rabinovici, G. D., Salloway, S., Sperling, R., Zetterberg, H., & Teunissen, C. E. (2022). The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 18(12), 2669–2686. <https://doi.org/10.1002/alz.12756>
- [5] Brum, W. S., Cullen, N. C., Janelidze, S., Ashton, N. J., Zimmer, E. R., Theriault, J., Benedet, A. L., Rahmouni, N., Tissot, C., Stevenson, J., Servaes, S., Triana-Baltzer, G., Kolb, H. C., Palmqvist, S., Stomrud, E., Rosa-Neto, P., Blennow, K., & Hansson, O. (2023). A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid  $\beta$  positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nature Aging*, 3(9), 1079–1090. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00471-5>
- [6] Granzotto, A., & Sensi, S. L. (2024). Once upon a time, the Amyloid Cascade Hypothesis. *Ageing research reviews*, 93, 102161. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102161>

Richiamo l'attenzione del lettore sui **tre articoli** pubblicati da tre diverse riviste di alto livello **dedicati ai fattori di rischio di demenza** e commentati di seguito. Nella newsletter sono stati recentemente presentate anche altre ricerche sulla stessa tematica; questo “affollamento” di dati indica forse una qualche incertezza rispetto al valore reale dei risultati? Le metodologie formali della ricerca epidemiologica sono pienamente rispettate e quindi il problema non può essere attribuito ad artefatti.

Di seguito è discusso anche il lavoro di *JAMA Neurology* del 5 febbraio che riporta l'ampio **dibattito tra gli addetti ai lavori sui contenuti della prevenzione del disturbo neurocognitivo**. L'insieme delle diverse osservazioni indica che di fatto l'argomento fattori di rischio-fattori protettivi, pur essendo da tempo al centro del dibattito, non ha ancora raggiunto un'adeguata maturità. Cosa si dovrebbe suggerire ai cittadini che vorrebbero

ricevere precise indicazioni su come comportarsi per prevenire la demenza? A mio giudizio la stessa parola prevenzione è forse eccessiva in questo ambito; si dovrebbe quindi rispondere che una vita sana aiuta a vivere meglio da tutti i punti di vista. Con l'augurio che il progresso degli studi permetta di identificare specifici fattori da tenere in considerazione perché il cervello possa invecchiare senza

problemi. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2814689>

*Alzheimer's & Dementia* di gennaio analizza la relazione tra **fragilità sociale e una forma di pre-demenza** caratterizzata da disturbo cognitivo soggettivo e rallentata velocità del cammino. Per rilevare la fragilità sociale sono stati utilizzati criteri riferiti alla capacità di relazione. I dati ottenuti in oltre 4.000 soggetti indicano che la fragilità sociale induce un aumento del rischio della sindrome caratterizzata da un disturbo cognitivo e motorio (HR 1.57). Lo studio è stato realizzato a Shanghai; è la dimostrazione dell'attenzione riservata in Cina allo sviluppo di adeguati rapporti sociali, in tempi di grandi trasformazioni della vita sociale in quel paese. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13696>

*Neurology* di febbraio presenta dati di interesse sull'associazione tra **ovaio policistico e demenza**. Un gruppo di donne con la sindrome è stato seguito per 30 anni, al termine dei quali sono state eseguite una serie di rilevazioni cliniche e strumentali, allo scopo di rilevare la memoria, le capacità verbali, la velocità di elaborazione del pensiero e l'attenzione. I risultati indicano che le donne affette da ovaio policistico subiscono una riduzione nel tempo delle proprie performances cognitive, mostrando allo stesso tempo, attraverso la risonanza anche una minore integrità della sostanza bianca. I dati aprono a ulteriori valutazioni sul ruolo di potenziali comorbidità nella genesi della demenza; allo stesso tempo considerando che il 10% delle donne può essere affetto da questa sindrome, il dato assume un notevole interesse clinico, associato a problematiche di sanità pubblica. <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000208104>

*JAGS* dello scorso novembre presenta dati significativi sull'efficacia della **tecnica di ablazione via catetere nella fibrillazione atriale**. I dati dimostrano che la procedura è associata con una significativa riduzione del rischio di demenza (Hazard Ratio 0.52) e di mortalità (HR 0.58), in confronto con i rischi che corrono le persone in trattamento farmacologico. Questi valori restano stabili anche analizzando specifici sottogruppi (età, sesso, patologie concomitanti, fibrillazione atriale parossistica e non). I dati possono contribuire in modo incisivo al processo decisionale sulle cure da adottare nei soggetti con fibrillazione atriale. <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18538>

*JAMA Neurology* del 5 febbraio discute la problematica del ruolo dei **fattori di rischio modificabili della demenza**. L'argomento è ancora aperto, come esemplificato dalle conclusioni conflittuali di due report discussi nell'articolo. Quello della National Academy of Medicine del 2017 conclude che l'evidenza fornita dai grandi studi clinici randomizzati è insufficiente per supportare una campagna pubblica per la prevenzione delle demenze. Il rapporto ha identificato tre strategie di intervento: attività fisica, training cognitivo e controllo pressorio negli individui ipertesi. In contrasto a questa presa di posizione, *Lancet Commission* del 2020 ha indicato l'esigenza di un approccio più aggressivo e ampio, concludendo che il 40% dei casi di demenza potrebbero essere evitati modificando i ben noti 12 fattori di rischio: basso livello educativo, ipertensione, compromissione dell'udito, fumo, obesità, depressione, inattività fisica, diabete, eccessivo consumo di alcol, scarsi rapporti sociali, traumi cerebrali, e inquinamento atmosferico. L'editoriale del 5 febbraio si conclude evidenziando l'esigenza di migliori studi randomizzati e controllati nell'era della medicina di precisione. Il risultato porterebbe ad un approccio più razionale alla demenza, unendo i mezzi farmacologici a quelli fondati sugli stili di vita, in modo simile all'approccio utilizzato nelle malattie cardiovascolari, il cui standard prevede, come suggerito per le demenze, il trattamento farmacologico assieme alle strategie riguardanti lo stile di vita. Forse il lettore potrebbe ritenere un po' inconcludenti queste affermazioni... <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2814689>

*JAMA Int Med* ritorna sul dato ampiamente discusso in letteratura che **collega il benessere socio-economico con una durata più lunga della vita**. Lo studio, condotto su 35.000 persone, ha dimostrato che i cittadini nel più alto decile di benessere socioeconomico avevano un ridotto rischio di morte (HR di 0.59) in confronto con i cittadini collocati nel decile più basso, corrispondente a 13.5 anni di differenza nella sopravvivenza. La simulazione di una popolazione in una condizione di totale uguaglianza socio-economica aumenterebbe la longevità di 2.2 anni. Ad esempio, uno spostamento della condizione media di benessere degli USA a livello del Giappone porterebbe ad un aumento della longevità media di 1.2 anni. Una domanda sorge naturale da questi dati: la politica, anche la migliore, avrebbe la capacità di intervenire in modo incisivo sul benessere della popolazione, così da indurre un aumento della longevità? Si dovrebbero valutare questi dati anche alla luce degli equilibri pensionistici, perché un aumento della durata della vita indurrebbe un aumento del tempo di lavoro, con conseguente migliore equilibrio tra produzione di reddito e pensioni. Ancora una volta diviene sempre più chiaro come la complessità e le interazioni tra ambiti apparentemente lontani siano le caratteristiche del nostro tempo; occorre quindi un impegno di pensiero perché non è più adeguata la logica utilizzata fino ad ora per interpretare i fenomeni vitali come eventi tra loro indipendenti. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2814487>

**ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE**

- “Human: Meanings and Challenges”
- La sottocultura no-vax
- L’impegno per evitare la desertificazione delle strade delle città
- Il commento di Paola Garbella ai recenti testi governativi

**QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**

- Il consueto “angolo di Mauro”
- *JAMA*: una necessaria autocritica
- *JAGS*: il caregiver bisognoso di cure
- *JAMA Network Open*: cognitività e chirurgia bariatrica
- *JAGS*: il supporto medico per evitare la demenza nelle fasi terminali
- *NEJM*: un caso clinico sulla fine della vita e le preoccupazioni per il partner

**ASPETTI DI VITA DELL’ASSOCIAZIONE ITALIANA DI PSICOGERIATRIA**

- Il 24° Congresso Nazionale AIP (Firenze, 11-13 aprile)

Amiche, amici,

**ANNOTAZIONI DI CARATTERE GENERALE**

La settimana scorsa si è svolta a Roma l’assemblea annuale della Pontificia Accademia per la Vita, dedicata ad un tema di straordinaria attualità: **“Human: Meanings and Challenges”**. L’introduzione di Mons. Vincenzo Paglia è stata molto incisiva; rimando alla prossima pubblicazione del testo sugli atti dell’Accademia. Riporto solo alcune righe che fanno pensare: “Il tempo ci aiuta a collocare il momento attuale in una più ampia prospettiva storica. Il nostro cammino evolutivo è solo all’inizio, con tutte le incertezze che questo comporta. Più che di “essere” umano, si potrebbe parlare di “divenire” uomo, come affermava Blaise Pascal nei “Pensieri”: “L’uomo supera infinitamente l’uomo”.

Molti di noi avevano sperato che il tempo avrebbe seppellito le **stupidaggini attorno alle vaccinazioni** che hanno invaso i social durante la pandemia di Covid-19. Invece, sfortunatamente, l'ignoranza presuntuosa non muore mai; nel nostro caso si è riaffacciata per commentare la pericardite che ha colpito il ministro Crosetto, che si dovrebbe far risalire, secondo questi costruttori di fantasmi, alle vaccinazioni alle quali si è giustamente sottoposto il nostro Ministro della Difesa, come ha fatto la maggior parte degli italiani dotati di testa. A nulla valgono le motivazioni a favore dell'importanza dei vaccini di centinaia di centri e scienziati in tutto il mondo. Ma il rifiuto della realtà scientifica non è nuovo; infatti, quando nel XIX secolo fu indicata la teoria dei germi, vi fu un movimento antagonista che non accettava l'idea che malattie come il colera e il tifo fossero causate da minuscoli germi. Nulla di nuovo, quindi, nella storia dell'umanità. Vorrei però rivolgere anche un grazie personale al Ministro Crosetto, perché esponendosi in prima persona a parlare della sua malattia ha cancellato le tante dicerie del passato, secondo le quali chi era al potere non si era vaccinato come le persone normali. Grazie anche a nome dei milioni di anziani che, fidandosi della scienza nel tempo del Covid, hanno salvato la propria vita.

Una **buona notizia rispetto alla vita delle persone anziane viene da una decisione del Comune di Milano** di investire 15 milioni di euro per sostenere i negozi di prossimità, soprattutto nelle zone ad alto tasso di desertificazione. In questa newsletter abbiamo più volte commentato la grave perdita subita dagli anziani che non trovano più un minimo di rete umana attorno alle loro abitazioni e quindi sono esposti ai danni di una progressiva solitudine. Certo, l'iniziativa dell'Amministrazione Comunale di Milano non sarà decisiva per cambiare l'atmosfera di vivibilità in tutti i quartieri della città, in particolare quelli periferici, però è l'indicazione di una linea di intervento alla quale molti altri Comuni dovrebbero ispirarsi. Sarà interessante seguire nel dettaglio il piano che sarà presentato dall'assessora allo sviluppo economico Alessia Cappello; noi che ci occupiamo di qualità della vita degli anziani siamo particolarmente interessati a che le persone non più giovani possano trovare nel vicinato luoghi di incontro, di interesse, di attenzione donata e ricevuta. Le strade senza gioia, quelle senza luci e senza vita sono un fattore di morte per i vecchi.

Allego alcune osservazioni ai **recenti provvedimenti legislativi riguardanti gli anziani non autosufficienti** di Paola Garbella, direttore generale della Cerino Zegna di Biella, che ringrazio per aver accettato il mio in vito a discuterne sulla nostra newsletter.

## **QUALCHE SPUNTO DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA**

L'angolo di **Mauro Colombo** continua la sua presenza, molto gradita dai lettori che hanno attenzione per gli studi più approfonditi sulle grandi **tematiche riguardanti la condizione degli anziani fragili e la loro possibile cura**. La sintonia con Mauro è concretamente

verificata dal fatto che anch'io avevo scelto di presentare in una newsletter gli stessi articoli poi commentati da lui, ad esempio quello *JAMA Neurology* riguardante l'immunoassay del Tau 217 fosforilata. Grazie, carissimo Mauro, per l'onore che mi fai permettendo di avvicinarmi alla tua grandissima cultura scientifica e clinica.

“Nella newsletter del 2 settembre, il Prof. Trabucchi, annunciando la individuazione [a comparsa settimanale (!)] dell'ennesimo fattore di rischio per la demenza [in generale, ed in particolare in quella di Alzheimer (nella infezione cronica da *Helicobacter pylori*)] invocava un cambio di approccio al problema.

È quanto accade, in qualche modo, con un interessante articolo originale [1] pubblicato in linea su *JAMA Neurology* il 5 febbraio, accompagnato da un pregevole editoriale [2].

Il quesito principale che si sono posti gli Autori dell'articolo originale – tutti operativi a Chicago [con parecchi riferimenti bibliografici a propri precedenti lavori] – era ricercare se l'effetto protettivo di stili di vita favorevoli si produca indipendentemente dalla neuropatologia comunemente riscontrabile nel cervello delle persone anziane.

Allo scopo, sono stati sfruttati i reperti autoptici e le informazioni anamnestiche, cliniche e neuropsicologiche di 586 partecipanti al Rush Memory and Aging Project (MAP): uno studio longitudinale clinico – patologico sulla demenza e l'invecchiamento, iniziato nel 1997 sui residenti nella area di Chicago, interpellati a cadenza annuale. 7 partecipanti su 10 erano di sesso femminile; l'età media al decesso era 90,9 anni (deviazione standard 6 anni); l'osservazione poteva estendersi fino a 24 anni; la distanza mediana tra l'ultima valutazione neuropsicologica ed il decesso era di circa 9 mesi; il tempo mediano intercorso tra morte ed espianto cerebrale era di 7 ore. È stato costruito un indice di stile di vita, basandosi su informazioni auto-riferite, relative a fumo, dieta mediterranea – compresa una assunzione alimentare di alcol (raccomandata) –, attività fisica e cognitiva. Il punteggio di tale indice poteva variare tra 0 e 5, dove punteggi più elevati indicano situazioni più favorevoli. Da 19 test neuropsicologici, veniva costruito un indicatore cognitivo complessivo.

A stili di vita più salutari erano associate migliori prestazioni cognitive rilevate in prossimità della fine della vita. Né la forza né la significatività statistica di tali associazioni venivano modificate in maniera sostanziale dalla introduzione dei dati neuropatologici [compresi quelli di natura vascolare – alterazioni pressoché costanti in età molto avanzata] nella analisi multivariata; l'interazione tra stile di vita e carico rispettivamente di  $\beta$  amiloide, di grovigli tau fosforilati, e di neuropatologia alzheimeriana complessiva [stimata computando placche diffuse e neuritiche, e grovigli neurofibrillari] non era risultata significativa. Anche la correzione per indice di massa corporea, sintomi depressivi e cardiopatie riesce solo ad attenuare la forza della associazione tra stile di vita e cognitivtà, che permane indipendente dalla patologia cerebrale combinata [che, oltre alla componente vascolare, comprende anche la angiopatia amiloide, i corpi di Lewy, la patologia collegata alla TDP-43 (TAR-DNA binding protein-43) e la sclerosi ippocampale]; la stratificazione per età addirittura vede aumentare la forza della associazione, sopra i 91 anni. Stili di vita favorevoli erano associati

anche ad un minore carico amiloide, mentre la correlazione con la patologia tau e con quella alzheimeriana globale non era statisticamente significativa.

Un risultato particolarmente interessante è derivato da una analisi di mediazione, secondo cui il carico  $\beta$  amiloide mediava solo lo 11,6% della relazione tra stile di vita e punteggio complessivo alla valutazione neuropsicologica, mentre l'effetto diretto dello stile di vita sul punteggio allo indicatore cognitivo complessivo era dello 88,4%.

Pur nella esplicita consapevolezza della necessità di cautela nella interpretazione di dati osservazionali, la indipendenza dalla neuropatologia del rapporto fra stili di vita e cognitivà – associazione definita ‘robusta’ nell’editoriale – depone a favore del concetto di ‘riserva cognitiva’, da leggere in visione diacronica, per la loro durata e per la possibilità che vengano modificati, lungo il corso della vita.

I due editorialisti, entrambi operativi a San Francisco, ricordano come alcuni lavori recenti abbiano individuato alcuni fattori di rischio modificabili – quindi potenziali bersagli per la prevenzione - associati a maggiori carichi amiloidi e tau, mentre altre ricerche hanno proposto fattori compensatori, in ottica di prevenzione primaria. Tra i primi fattori, vengono indicati disturbi del sonno, problematiche vascolari (diabete, ipertensione), depressione, sedentarietà; tra i secondi, alti livelli di scolarità e di attività fisica e cognitiva. All'interno di una bibliografia aggiornata al 2023 ed al 2024, vengono sottolineati i risultati favorevoli dello studio ‘Systematic Multi-Domain Alzheimer Risk Reduction Trial (SMARRT)’, ai cui partecipanti è stato assegnato un piano personalizzato, seguito da un tutore, per intervenire a livello individuale su fattori di rischio modificabili. Dopo 2 anni, la ricerca – randomizzata controllata – ha portato a miglioramenti sia nei profili di rischio che nei livelli cognitivi, in anziani ad alto rischio, in una ottica di medicina personalizzata [3].

I due studiosi californiani concludono auspicando, per la salvaguardia della cognitivà, una strategia che combini farmaci ed interventi multi – dominio, in analogia con quanto accade per la prevenzione ed il trattamento in ambito cardiovascolare, dove lo standard di cura compendia le terapie con le misure sullo stile di vita”.

[1] Dhana, K., Agarwal, P., James, B. D., Leurgans, S. E., Rajan, K. B., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2024). Healthy Lifestyle and Cognition in Older Adults With Common Neuropathologies of Dementia. *JAMA Neurology*, e235491. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5491>

[2] Leng, Y., & Yaffe, K. (2024). Harnessing Brain Pathology for Dementia Prevention. *JAMA Neurology*, 10.1001/jamaneurol.2023.5490. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5490>

[3] Yaffe, K., Vittinghoff, E., Dublin, S., Peltz, C. B., Fleckenstein, L. E., Rosenberg, D. E., Barnes, D. E., Balderson, B. H., & Larson, E. B. (2024). Effect of Personalized Risk-Reduction Strategies on Cognition and Dementia Risk Profile Among Older Adults: The SMARRT



Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 184(1), 54–62. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.6279>

*JAMA* del 9 febbraio pubblica un editoriale nel quale si dichiara che **la rivista si è impegnata ad un comportamento di equità nel lavoro e nei contenuti che vengono pubblicati.**

L'impegno primario riguarda la scelta di referee di provata competenza e moralità professionale. Questa strategia mira anche a includere individui appartenenti a gruppi storicamente emarginati ed esclusi dalla medicina e dalle pubblicazioni mediche. Un aspetto di questo impegno è rendere pubblici i dati riguardanti il diversi team editoriali, per aumentare la trasparenza, essenziale per rispondere adeguatamente alla fiducia verso il network di *JAMA* da parte degli autori, dei referee e dei lettori.

[<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2815188>]

È interessante notare come tutte le grandi riviste scientifiche si siano impegnate in questo periodo ad operazioni di revisione dei propri comportamenti tradizionali; ne abbiamo riferito anche rispetto ad altre riviste di primaria importanza, apprezzando l'impegno che caratterizza il mondo scientifico e riaffermandone la funzione di leadership nella società contemporanea.

*JAGS* del 12 febbraio pubblica un lavoro che discute su precise basi epidemiologiche uno dei problemi più delicati dell'assistenza all'anziano a casa e cioè **la condizione di salute precaria dei caregiver.** Infatti, il 30% di loro dichiara di ricevere supporto per le loro attività quotidiane. Questi sono più anziani, coniugi, con limitate capacità finanziarie, una precaria salute autoriferita. Lo studio conclude sull'opportunità che il sistema delle cure si prenda a carico in maniera specifica il "caregiver", che è allo stesso tempo anche "care recipient", allo scopo di migliorarne la qualità della vita e di allontanare il rischio di istituzionalizzazione della persona assistita. [<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.18794>]

*JAMA Network Open* del 9 febbraio pubblica dati importanti sulla **riduzione di peso provocata dalla chirurgia bariatrica e sul conseguente miglioramento delle funzioni cognitive.** Su un totale di 133 partecipanti allo studio (età media 46 anni) in 52 è stato osservato un miglioramento del 20%. I dati sono accompagnati da un'ampia serie di valutazioni cliniche e strumentali, che dimostrano un complessivo miglioramento dello stato di salute. In particolare, è stata rilevata una riduzione della sintomatologia depressiva. Gli autori concludono che non è ancora possibile trarre conclusioni sui meccanismi sottostanti al miglioramento cognitivo e del tono dell'umore, ma sottolineano l'azione complessivamente positiva della chirurgia bariatrica.

[<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814867>]

JAGS del 5 febbraio discute la **problematica clinica ed etica rilevante riguardante la possibilità di chiedere il suicidio assistito** (“medical aid in dying”, MAID) da parte di pazienti affetti da demenza prima di perdere la capacità decisionale e altre capacità che influiscono sulla loro qualità della vita. Il lavoro si riferisce alle specifiche condizioni di legge degli Stati Uniti, però offre interessanti spunti di discussione anche per il nostro Paese.

[<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.18785>]

NEJM del 4 gennaio discute il **caso clinico di un anziano che ha ricevuto una diagnosi di stadio IV di un tumore polmonare a non piccole cellule**. Durante il periodo delle cure di tre anni, con risultati ottimali, il paziente si è preso cura della moglie affetta da demenza. Dopo quel periodo le condizioni si sono aggravate con una prognosi di pochi mesi; il malato però è convinto di vivere ancora per alcuni anni e che invece il suo oncologo “is giving up on him”. Le autrici dell’articolo, due medici donne, che lavorano in un dipartimento di cure palliative e di geriatria, concludono il pezzo con un interrogativo: come è possibile convincere il paziente della sua condizione ed aiutarlo a decidere sulla programmazione del fine vita? Una particolare attenzione viene data alle condizioni della moglie e all’assicurazione che le verrà garantita per il futuro un’adeguata assistenza.

[<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2304436>]

Un caro saluto e un augurio di buon lavoro,

Marco Trabucchi

*Past President AIP*