

# Healthy Ageing Week 2021

ABSTRACT

---

ABSTRACT del Convegno

**Invecchiamento di successo 2021: Forza e vulnerabilità degli anziani**

Gli autori sono responsabili dei contenuti della pubblicazione

Questo testo è disponibile alla pagina  
[www.fondazioneferrero.it](http://www.fondazioneferrero.it)  
nella sezione dedicata al convegno

ISBN 978-88-908077-3-2

Prima edizione elettronica: 8 novembre 2021

Pubblicato da Fondazione Ferrero, Alba

© 2021 Fondazione Ferrero  
Via Vivaro, 49  
12051 Alba (Cn)

[info@fondazioneferrero.it](mailto:info@fondazioneferrero.it)  
[www.fondazioneferrero.it](http://www.fondazioneferrero.it)

**PEDIATRI, GERIATRI E LIFE-COURSE APPROACH:  
DUE ESTREMI SI INCONTRANO**

<b>The ageing of the paediatric population in a globally sustainable scenario</b> <i>Carlo Agostoni</i>	6	<b>Slow drugs: the challenges of pharmacology in the elderly with cancer between present and future</b> <i>Massimo Collino</i>	28
<b>Prevenzione delle malattie croniche in età avanzata</b> <i>Matteo Cesari</i>	7	<b>Aspetti emozionali del dolore oncologico nell'anziano</b> <i>Riccardo Torta</i>	30
<b>Life-course approach nella salute pubblica</b> <i>Marco Canevelli</i>	8	<b>Caregiving in elderly patients: epidemiology and unmet needs. Results of a perspective study</b> <i>Alessandro Comandone, Marco Gonella, Samanta Clementi, Gianluca Cuomo, Serena Villa</i>	32
<b>Gusti e profumi dalla pandemia alla demenza: quando i nipoti possono aiutare i nonni</b> <i>Marcel Rufo</i>	9	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Modelli organizzativi di Geriatria Sociale</b></li></ul>	
<b>Healthy diet since the beginning for successful aging</b> <i>Raanan Shamir</i>	10	<b>The who construct of healthy ageing – linking geroscience to functioning</b> <i>John Beard</i>	34
<b>INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO 2021. FORZA E VULNERABILITÀ DEGLI ANZIANI</b>		<b>Integrated care for older adults: from hospital to the community</b> <i>Marco Inzitari</i>	35
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>C OVID-19 nell'anziano</b></li></ul> <b>Modelli di diffusione delle epidemie</b> <i>Alessandro Vespignani</i>	14	<b>Alternative welfare models for an active ageing</b> <i>Gilberto Turati</i>	37
<b>Innate and adaptive immunity and COVID-19: a double-edged sword</b> <i>Alberto Mantovani</i>	15	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Abstract vincitori del Premio Fondazione Ferrero</b></li></ul>	
<b>COVID-19 and hypovitaminosis D: evidences or suggestions?</b> <i>Giancarlo Isaia</i>	16	<b>Alpha-Lipoic Acid and Palmitoylethanolamide in the control of oxidative stress and cytokine storm typical of COVID-19</b> <i>Mahitab Farghali, Sara Ruga, Rebecca Galla, Claudio Molinari, Francesca Uberti</i>	39
<b>Vulnerabilità al COVID-19: età, genere ed altro</b> <i>Giovanni Di Perri</i>	18	<b>Ruolo delle extracellular vesicles plasmatiche nei meccanismi di infiammaging, danno cardiovascolare e deficit cognitivo dei pazienti con malattia renale cronica avanzata</b> <i>Marita Marengo, Guido Merlotti, Nicola Origlia, Irene Peterlongo, Peter Stenvinkel, Giovanni Camussi, Vincenzo Cantaluppi</i>	40
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Immunosenescenza</b></li></ul> <b>Inflammaging al tempo del COVID-19</b> <i>Andrea Cossarizza</i>	20	<b>A hypothesis on the lack of efficacy of vitamin D supplementation to treat cancer-associated muscle wasting</b> <i>Tommaso Raiteri, Simone Reano, Ivan Zaggia, Andrea Scircoli, Flavia Prodam, Nicoletta Filigheddu</i>	41
<b>Immunosenescence in neurological disorders: is there a role?</b> <i>Gianvito Martino</i>	21	<b>The effect of frailty on short and medium-term mortality of patients with CORonaVirus Disease-19: the FRACOVID study</b> <i>Isabella Ceravolo, Alice Margherita Ornago, Alberto Finazzi, Paola Rebora, Emanuele Focà</i>	42
<b>Immunosenescenza e malattie dello scheletro</b> <i>Patrizia D'Amelio</i>	22	<b>Development and validation of a frailty index in primary care in Italy: the Health-Search Frailty Index</b> <i>Alberto Zucchelli, Davide Liborio Vetrano, Alessandra Marengoni, Graziano Onder, Roberto Bernabei, Francesco Lapi, Claudio Cricelli</i>	43
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Oncogeriatrics</b></li></ul> <b>Anziani e cancro: che cosa ci dicono e come interpretare i dati epidemiologici</b> <i>Lorenzo Richiardi</i>	24		
<b>The elderly patient with cancer: a person to be treated with respect of individual priorities</b> <i>Matti Aapro</i>	26		

## CALL FOR ABSTRACT

### • *Modelli organizzativi di Geriatria Sociale*

**Uno strumento innovativo per il supporto dell'anziano con malattia cronica intestinale** 45

*Caterina Lia, Valeria Figini, Marcello Figus, Marco Daperno, Rodolfo Rocca, Guido Pagana*

**Aging e biofilia** 46

*Germana Pareti*

**Piano locale cronicità: una fotografia dell'arruolamento genere-specifica** 47

*Annamaria Gianti, Elio Laudani, Stefano Bernocco*

**Executive functions and neurocognitive efficiency across the life-span: a novel multidimensional tool for neuropsychological screening** 49

*Davide Crivelli, Martina Sansone, Michela Balconi*

**The early detection of osteoporosis in a cohort of healthcare workers: is there room for a screening program?** 50

*Carmela Rinaldi, Sara Bortoluzzi, Chiara Airoidi, Fabrizio Leigheb, Daniele Nicolini, Sophia Russotto, Kris Vanhaecht, Massimiliano Panella*

**Cremona beside caregivers:** 51

**una ricerca per assistere chi assiste** *Mariarosaria Savarese, Eleonora Gheduzzi, Niccolò Morelli, Rita Bichi, Cristina Masella, Guendalina Graffigna*

**The effect of social relationships on cognitive decline among older adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies** 52

*Matteo Piolatto, Federico Bianchi, Matteo Rota, Alessandra Marengoni, Aliakbar Akbaritabar, Flaminio Squazzoni*

### • *COVID-19 nell'anziano*

**L'adattamento psicologico dei soggetti ageing alla pandemia da COVID-19: evidenze da uno studio longitudinale su soggetti volontari** 53

*Maria Donata Orfei, Andrea Patricelli Malizia, Emiliano Ricciardi*

**Healthy Lifestyle Index, fragilità e qualità di vita: risultati di una survey condotta sulla popolazione over 60 ai tempi del COVID** 54

*Anna Mulasso, Simone Cuomo, Giorgia Micene, Ruben Bertolusso, Emanuela Rabaglietti, Alberto Rainoldi, Laura Marinaro*

**Gli anziani in quarantena: narrazione sul conforto del cibo** 55

*Roberto Stefano Moro, Angela Lucia Fogliato, Ernestina Parente*

**DNC dovuto a COVID-19: le sequele cognitive del Coronavirus** 57

*Davide Minniti, Alessandro Bonansea, Carmelo Labate, Federica Gallo, Evelin Ramonda*

**Tele-Neuropsicologia. la valutazione neuropsicologica in un contesto di smartworking, durante l'emergenza COVID-19. l'esperienza dell'ASL TO3** 58

*Alessandro Bonansea, Davide Minniti, Evelin Ramonda, Federica Gallo*

**Prevalenza e fattori di rischio dell'insorgenza di psicosi acuta nei pazienti anziani ospedalizzati per infezione da Sars-COV-2: studio retrospettivo** 59

*Lucio Boglione, Federica Poletti, Roberta Moglia, Roberto Rostagno, Marco Cantone, Maria Esposito, Silvio Borrè*

**Lo sviluppo di danno renale acuto aumenta il rischio di mortalità intraospedaliera e di sequele di disfunzione d'organo post-ricovero nei pazienti COVID-19 anziani** 60

*Vincenzo Cantaluppi, Umberto Morosini, Erika Naso, Pier Paolo Sainaghi, Mattia Bellan, Ravindra L. Metha, Marita Marengo*

**COVID-19 collateral damage: psychological distress and behavioral changes among older adults during the first outbreak in Stockholm, Sweden** 61

*Giorgi Beridze, Federico Triolo, Giulia Grande, Laura Fratiglioni, Amaia Calderón-Larrañaga*

### • *Immunosenescenza*

**Dietary Oxysterols may affect intestinal barrier and disrupt immune homeostasis** 62

*Noemi Iaia, Daniela Rossin, Barbara Sottero, Giuseppe Zeppa, Giuseppe Poli, Fiorella Biasi*

**Aging and Biobank during COVID-19 period** 63

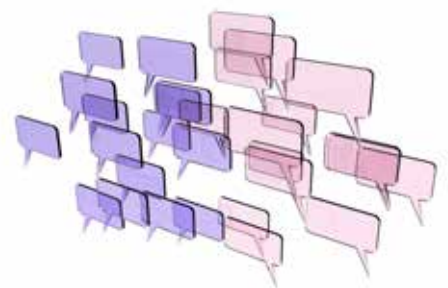
*Eleonora Mazzucco, Valentina Bettio, Annamaria Antona, Marco Varalda, Giovanni Leo, Jacopo Venetucci, Marcello Manfredi, Daniela Capello*

**UPO Biobank, the University of Eastern Piedmont Biological Bank dedicated to aging research and populations studies** 64

*Valentina Bettio, Eleonora Mazzucco, Carmela Rinaldi, Silvia Vittoria Cracas, Daniela Ferrante, Gianluca Aimaretti, Fabrizio Faggiano, Daniela Capello*

**Multimorbidity patterns and risk of frailty in older community-dwelling adults: a population-based cohort study** 65

*Clare Tazzeo, Debora Rizzuto, Amaia Calderón-Larrañaga, Albert Roso-Llorach, Alessandra Marengoni, Anna-Karin Welmer, Graziano Onder, Caterina Trevisan, Davide Liborio Vetrano*



**Pediatri, Geriatri e Life-Course Approach:  
due estremi si incontrano**

*Carlo Agostoni*

Policlinico IRCCS, Università degli Studi di Milano

---

Recently, the life-course approach to prevent or delay functional decline has become very popular. Regarding musculoskeletal health, there is suggestive evidence that acting during critical or sensitive periods of life in which each person build-up its biological reserves may influence the rate of functional decline in the later stages of life. A life-course approach to musculoskeletal health should take place during early life when plasticity allows more easily the attainment of the peak of the musculoskeletal system driven by environmental stimuli. The rate of the subsequent decline will depend on the peak previously reached. Nutrition and physical exercise are important environmental factors that can influence musculoskeletal development by favoring and maintaining peak bone and muscle mass and strength. The correct evaluation of infants' and children's growth curves may provide early instruments to provide a balanced growth.

## PREVENZIONE DELLE MALATTIE CRONICHE IN ETÀ AVANZATA

*Matteo Cesari*

Professore Associato di Geriatria, Università degli Studi di Milano

Il fenomeno demografico dell'invecchiamento globale ha sostanzialmente modificato i bisogni clinici e sociali della popolazione. Il tradizionale obiettivo clinico di "trattare" la condizione acuta in maniera monodimensionale è oggi considerato obsoleto di fronte all'alta prevalenza di patologie croniche presentate da una popolazione sostanzialmente più anziana e complessa. Tale complessità determina una eterogeneità clinica che porta necessariamente al bisogno di adottare modelli clinici olistici e multidisciplinari. Inoltre, vista la difficile reversibilità delle condizioni cliniche croniche della popolazione anziana, è necessario sviluppare modelli di presa in carico che non siano reattivi (come quelli attuali), ma preventivi. In questo senso, si segnala come le riserve e capacità su cui la persona anziana può fare affidamento per prevenire l'insorgenza di eventi clinici avversi (in particolar modo la disabilità) vengono sviluppate durante la prima fase della vita, in età giovane-adulta. Da qui, si evince l'opportunità di sviluppare modelli che affrontino le problematiche dell'invecchiamento adottando un *life-course approach*, per valorizzare il vissuto dell'individuo nella costruzione di interventi personalizzati (anche sulle priorità e valori della persona). In questa presentazione, verranno messe in risalto le strategie, mirate alla persona e ai servizi sanitari, che possono prevenire l'insorgenza di condizioni croniche e favorire l'invecchiamento in salute.

Marco Canevelli

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università La Sapienza, Roma; Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In epidemiologia, l'approccio *life-course* implica lo studio degli effetti a lungo termine sulla salute o sul rischio di malattia derivanti dall'esposizione, lungo tutto il ciclo di vita (infanzia, adolescenza, vita adulta), a fattori di rischio fisici e/o sociali. Si propone di identificare i determinanti biologici, comportamentali, ambientali e psicosociali che agiscono lungo il corso della vita dell'individuo influenzandone i profili di rischio e le traiettorie di salute. A differenza di altri modelli eziologici, questo approccio consente di costruire dei modelli teorici di relazione (o pathway) tra fattori di rischio e malattie in quanto considera il timing e la durata dell'esposizione, nonché l'interazione dinamica tra i diversi fattori.

Alla luce delle trasformazioni demografiche in atto e dei mutati bisogni di salute delle popolazioni, l'adozione di un approccio *life-course* sta assumendo una rilevanza crescente in termini di sanità pubblica. Innanzitutto, tale prospettiva è necessaria per studiare la complessità delle malattie croniche età-relate e per sviluppare strategie preventive mirate ed efficaci. Ad esempio, le evidenze sui fattori di rischio modificabili della demenza sono state recentemente incorporate in un modello di prevenzione *life-course* che potrebbe avere un enorme impatto a livello globale dal momento che questi 12 fattori sono ritenuti responsabili del 40% dei casi di malattia. La prospettiva *life-course* è inoltre il fondamento dei nuovi framework concettuali, non più incentrati sul concetto di malattia o su singoli stati morbosi, che aspirano a promuovere la salute e il benessere della persona nel corso dell'invecchiamento (*Healthy Ageing*) ottimizzando l'abilità funzionale dell'individuo nel corso della vita. Questo approccio, infine, valorizza i determinanti sociali e culturali della salute oltre che fattori più prettamente clinico-biologici e promuove l'interdisciplinarietà favorendo il coinvolgimento e l'interazione di differenti stakeholder e figure professionali. Rappresenta, pertanto, una visione fondamentale per garantire una vita in salute e promuovere il benessere per tutti a tutte le età.

### Bibliografia

Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Oct;57(10):778-83. doi: 10.1136/jech.57.10.778.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-

446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

World Health Organization. World report on ageing and health. 2015.

Kuruvilla S, Sadana R, Montesinos EV, Beard J, Vasdeki JF, Araujo de Carvalho I, Thomas RB, Drisse MB, Daelmans B, Goodman T, Koller T, Officer A, Vogel J, Valentine N, Wootton E, Banerjee A, Magar V, Neira M, Bele JMO, Worning AM, Bustreo F. A life-course approach to health: synergy with sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018 Jan 1;96(1):42-50. doi: 10.2471/BLT.17.198358.



## GUSTI E PROFUMI DALLA PANDEMIA ALLA DEMENZA: QUANDO I NIPOTI POSSONO AIUTARE I NONNI

*Marcel Rufo*

Professore Emerito di Psichiatria, Università di Aix-Marseille

On sait que la perte du goût et l'odorat ont été parmi les signes neurologiques les plus fréquents rencontrés pendant la pandémie du COVID-19. On sait aussi que la perte du goût est un signe précurseur d'une fragilité cognitive débutante. Le goût s'installe dès la vie utérine, vers le 6ème mois de la grossesse. Nous avons, il y a quelques années expérimenté le fait qu'un nouveau né dont la mère avait consommé de l'ail pendant sa grossesse ne détournait pas son visage à la présentation d'un tissu frotté d'ail alors qu'un autre bébé dont la mère n'avait pas mangé d'ail pendant sa grossesse détournait lui son visage (M. Rufo et H. Montagner, *Bébé à l'huile, bébé au beurre*, Éd. Érès 1997). De manière plus vaste nous réfléchissions à l'apport du goût, de l'alimentation selon les traditions culinaires, entre le Sud et la Bretagne. Actuellement à Paris, au Muséum National d'Histoire Naturelle, se déroule l'exposition: "L'odyssée sensorielle" qui fait appel, comme de coutume, à la vue mais aussi à l'odorat: odeur de savane avec l'image d'un lion qui boit intégrant la dimension olfactive dans le spectacle. Comment utiliser ces acquis archaïques pour créer une relation entre aînés et jeunes enfants? On sait l'importance du plat de famille qui se transmet de génération en génération. Les grand mères, les arrières grand mères le plus souvent sont les actrices de ces souvenirs gustatifs. Comment oublier le parfum d'un abricot cueilli et offert par notre grand père? Marcel Proust et sa madeleine a magnifiquement exprimé cela. Une expérimentation pourrait être menée au sein des lieux de vie des anciens. Ils feraient la cuisine avec de jeunes enfants, reconnaîtraient des parfums lors de jeux communs. Un protocole de goûts et de parfums serait établi et on vérifierait en quoi cela permet grâce à la mobilisation de la mémoire d'évocation des avancées dans la mémoire de fixation qui diminue.

## HEALTHY DIET SINCE THE BEGINNING FOR SUCCESSFUL AGING

*Raanan Shamir*

Chairman, Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Schneider Children's Medical Center; Professor of Pediatrics, Lea and Arie Pickel Chair for Pediatric Research, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University

In recent years it became apparent that nutrition before and during pregnancy as well as nutrition in infancy have a role in preventing non communicable diseases later in life (1,2).

Diseases that were shown to be related to early nutrition include obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension, autoimmune diseases such as type 1 diabetes, celiac and inflammatory bowel diseases and neurodevelopmental outcome.

Maternal factors include diet before and during pregnancy, maternal obesity, and placental passage of nutrients. Breast feeding affects both the mother and the infant and the infant's later health is also associated with catch up growth of small babies, timing of introduction of complementary feeding, diet patterns and physical activity.

The idea behind those effects is that nutrition related metabolic programming is the basis for the developmental origins of health and disease (DOHaD) (3).

One fascinating example comes from a study evaluating births and deaths in 3 villages in Gambia dating back to 1949, demonstrating that individuals born during the annual 'hungry season' were up to 10 times more likely to die prematurely in young adulthood (4). Dominguez Salas et al., later showed that epigenetic changes may accounted for the difference between the 2 populations (5).

One of the largest real-life experiments comes from the "Dutch famine" (6): on September 1944, the Nazi German regime banned food transports to the western part of the Netherlands. Due to the ban, official daily rations per person dropped to 400- 800 calories per day in the following 6 months. Children aged 1 year or younger were relatively protected, as their official daily ration never dropped below 1000 calories. The Dutch famine enabled exploring the effects of prenatal undernutrition on long-term consequences many decades later (6). At the age of 50, those affected as a fetus during early gestation had significant changes in glucose metabolism, higher risk of coronary heart disease, and higher BMI as well as waist circumference, while those with mid and early gestation exposure had significant changes in glucose metabolism. At the age of 58-63, all exposures during pregnancy had significant changes in glucose metabolism, and in addition, those exposed in early pregnancy had increased risk of overall adult mortality, cardiovascular mortality, breast cancer occurrence and breast cancer mortality (6).

While the observations from the Dutch famine suggest that prenatal exposure to undernutrition has a permanent effect on health, one must recognize that large for gestational age babies (7) and maternal obesity are associated with increased risk of adult cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (7, 8).

The newborn infants are totally dependent on how we feed them and this has long term effects on their health. As stated in the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) position paper, breast milk is the natural food for infants and is the optimal exclusive food for infants up to the age of 6 months (9). While the importance of exclusive breast feeding is accepted worldwide, studies on breastfeeding are difficult to perform as randomization and blindness are not ethical and observational studies have limited power to control for confounders such as higher socio-economic class, maternal education and intelligence, and population characteristics such as less smoking, healthier diets, and less toxic exposure in breastfeeding mothers. One study, the PROBIT trial (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial) was designed as a nested controlled study (10) and remains as a unique effort to compare between populations with different rates of breast feeding. The study examined the effect of the Baby-Friendly Hospital Initiative (BFHI) training (11) on breastfeeding duration, exclusivity, and health outcomes. Of note, the study compared a population with rate of exclusive breastfeeding at 3 months of 43.3% percent vs. A control population with 6.4% breastfeeding rate, thus studying the effect of the initiative but not of breastfeeding per se. Overall, the study observed a positive effect on cognition at 6.5 years of age but this was not seen after 16 years of follow up. Significant at 16 years of age were visible eczema and better visual outcome.

The most comprehensive systematic review and meta-analysis of the long-term effects of breast feeding were published in 2016 in the Lancet and the positive findings are summarized in Table 1 (12).

Exclusive breast feeding is recommended for about 6 months at a time when complementary feeding should be added to the diet (13). In recent years, it became apparent that the age of introduction and the amount as a profound effect on later health and here we provide peanut allergy as an example for the effect of early introduction on developing peanut allergy.

One of the earliest observations was published in 2008 (14). In that observational study two populations with similar genetic background living in Israel and the United Kingdom (UK) were compared regarding the age of introduction of peanuts, frequency and quantity. Median monthly consumption of peanuts in Israeli infants aged 8-14 months was 7.1 grams of peanut protein and was zero in the UK ( $p < 0.001$ ) and median number of times peanut was eaten per month was 8 in Israel and zero in UK ( $p < 0.0001$ ). In contrast, the prevalence of peanut allergy in UK was 1.85% and the prevalence in Israel was 10 times lower at 0.17% ( $p < 0.001$ ), suggesting that early exposure

to peanuts may protect from developing peanut allergy, a disease that often remains throughout life. In another observational study, looking at maternal consumption, the incidence of peanut or tree nut allergy in children was significantly lower among the more than 8000 children born to nonallergic mothers who consumed higher amounts of peanuts and tree nuts in their peri-pregnancy (diet during, or shortly before or after, their pregnancy) with odds ratio of 0.31 (0.13-0.75, 95% CI,  $p_{trend}=0.004$ ) for those consuming 5 servings/month vs. less than 1 serving/month (15). While these were observational studies, two randomized controlled studies were set to resolve the question whether early exposure reduces the risk to develop peanut allergy. In the first, the LEAP study, infants with severe eczema, egg allergy or both were randomly assigned to receive at least 6 grams of peanut protein weekly, distributed in 3 or more meals per week, or placebo until they reached 60 months of age (16). In the intention to treat analysis, infants with negative skin-prick test who consumed peanuts had a 1.9% prevalence of peanut allergy at 60 months of age, compared with a prevalence of 13.7% in the avoidance group ( $p<0.001$ ). In the second study, the EAT study (17), exclusively breast-fed infants ( $n=1303$ ) were randomly assigned, at the age of 3 months, to early introduction of six allergenic foods (peanut, cooked egg, cow's milk, sesame, whitefish, and wheat; early-introduction group) or to the continue exclusive breast-feeding to approximately 6 months of age. Though non significant at the intention to treat analysis, analyzing the per protocol participants revealed that the prevalence of any food allergy was significantly lower in the early introduction group compared to the standard-introduction group (2.4% vs. 7.3%,  $P=0.01$ ), with significance observed only for peanut allergy (0% vs. 2.5%,  $P=0.003$ ) and egg allergy (1.4% vs. 5.5%,  $P=0.009$ ), suggesting that early introduction of allergenic foods reduces the risk of developing peanut or egg allergy (17). To conclude this presentation on healthy diet since the beginning for successful aging, we have discussed examples for the importance of diet during pregnancy and early infancy demonstrating the old biblical sentence that “children will suffer from their parents misdeeds” (18).

## References

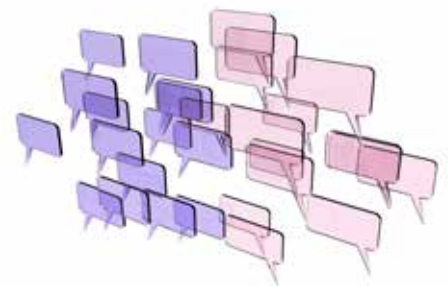
1. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;10:1077–81.
2. Hoffman DJ, Reynolds RM, Hardy DB. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. *Nutr Rev*. 2017;75(12):951–70.
3. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, et al. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;27:358-68.
4. Moore SE, Cole TJ, Poskitt EM, et al. Season of birth predicts mortality in rural Gambia. *Nature* 1997;388(6641):434.
5. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1217-27.
6. Bleker LS, de Rooij SR, Painter RC, et al. Cohort profile: the Dutch famine birth cohort (DFBC)— a prospective birth cohort study in the Netherlands. *BMJ Open* 2021;11:e042078.
7. Mohseni R, Mohammed SH, Safabakhsh M, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease incidence in adulthood: a dose-response meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:12.
8. Lahti-Pulkkinen M, Bhattacharya S, Wild SH, et al. Consequences of being overweight or obese during pregnancy on diabetes on the offspring: a record linkage study in Aberdeen, Scotland, *Diabetologia* 2019;62:1412-19.
9. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast feeding. A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.
10. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001;285(4):413-20.
11. World Health Organization, United Nations Children's F. Protecting, promoting and supporting breast-feeding : the special role of maternity services / a joint WHO/ UNICEF statement. Geneva: World Health Organization; 1989.
12. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and life-long effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
13. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):119-132.
14. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):984-91.
15. Frazier AL, Camargo Jr CA, Malspies S, et al. Prospective study of peripregnancy consumption of peanuts or tree nuts by mothers and the risk of peanut

- or tree nut allergy in their offspring. *JAMA Pediatr* 2014;168(2):156-62.
16. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372(9):803-13.
17. Perkin M, Logan K, Tseng A, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016;374(18):1733-43.
18. Jeremiah 31:29

**Table 1.** *Long term effects of breast feeding*

<b>Outcome Measure</b>	<b>Benefit to</b>	<b>Age range of the Outcome</b>	<b>Findings</b>
Intelligence	Infant	Childhood to adulthood	Consistent effect of about 3 IQ points
Breast Cancer	Mother	Adult women	Consistent protective effect 4.3% reduction per 12 months of BF
Overweight or Obesity	Infant	Childhood to adulthood	Suggestive evidence for protection
Ovarian Cancer	Mother	Adult women	Suggestive evidence for protection
Type 2 DM	Infant	Childhood to adulthood	Restricted evidence for protection
Type 2 DM	Mother	Adult women	Restricted evidence for protection in women who breast fed for longer periods

BF= Breast feeding  
 DM= Diabetes mellitus  
 IQ= Intelligence quotient



**Invecchiamento di successo 2021**  
**Forza e vulnerabilità degli anziani**  
Abstract - Relazioni degli interventi programmati

**COVID-19 nell'anziano**

## MODELLI DI DIFFUSIONE DELLE EPIDEMIE

*Alessandro Vespignani*

Northeastern University, Boston; Fondazione ISI, Torino

---

La rivoluzione nella scienza dei dati ha finalmente reso possibile lo sviluppo di modelli basati su dati su larga scala in grado di fornire previsioni in tempo reale, o quasi, e analisi dei rischi associati alle minacce di malattie infettive. Questi modelli offrono anche analisi quantitative e elementi a supporto delle decisioni politiche e dei piani di intervento. Allo stesso tempo, il rapido sviluppo del settore presenta una vasta gamma di sfide, sia di tipo algoritmico che di integrazione in tempo reale di nuovi flussi di dati digitali. La relazione presenterà una rassegna dei modelli correnti, dei loro limiti e dell'importanza di considerare la struttura demografica nell'analisi delle dinamiche epidemiche.

## INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY AND COVID-19: A DOUBLE-EDGED SWORD

*Alberto Mantovani, MD*

Scientific Director, Istituto Clinico Humanitas; Emeritus Professor, Humanitas University

The immune system is an extremely complex orchestra. The immune system and the central nervous system are the two most complex set of cells, connections and mediators in our body. Alterations of immunity and inflammation represent a metanarrative of modern medicine, spanning from infectious diseases to cardiovascular pathology to cancer.

The innate immune system represents a first line of resistance against SARS-CoV-2. However, components of the cellular and humoral arm of innate immunity can trigger uncontrolled inflammation which underlies severe COVID-19. Genetic and mechanistic studies have revealed the key role of components of innate immunity in resistance and pathogenesis. A better understanding of the yin yang of innate immunity in COVID-19 have paved the way to the development of biomarkers and therapeutic strategies.

### References

- Balkwill F R, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 357: 539-545 (2001).
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. [Cancer-related inflammation](#). *Nature*. 454(7203):436-44, (2008).
- M. Cecconi, G. Forni, A. Mantovani, Ten things we have learned about COVID-19. *Intensive Care Med.*, Jun 5;1-4 (2020).
- Mantovani A, Netea M. Trained Innate Immunity: epigenetics and COVID-19. *New Engl J Med* 383(11):1078-1080 (2020)
- Brunetta E, Folci M, Bottazzi B, De Santis M, Gritti G, Protti A, Mapelli SN, Bonovas S, Piovani D, Leone R, My I, Zanon V, Spata G, Bacci M, Supino D, Carnevale S, Sironi M, Davoudian S, Peano C, Landi F, Di Marco F, Raimodi F, Gianatti A, Angelini C, Rambaldi A, Garlanda C, Ciccarelli M, Cecconi M, Mantovani A. Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat Immunol* 22(1): 19-24, 2021.
- Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Diff* 28(2): 626-639, 2021.
- Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, Rescigno M. One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in recovered individuals with symptomatic COVID-19. *J. Clin. Invest.* 2021, Jun 15;131(12):e149154.

## COVID-19 AND HYPOVITAMINOSIS D: EVIDENCES OR SUGGESTIONS?

Giancarlo Isaia

Department of Medical Sciences, University of Turin, and Accademia di Medicina di Torino

Last year has shown that COVID-19 pandemic has specific characteristics, but scientific research, mostly geared towards development of specific antibodies and vaccines to contrast the virus, has not provided enough knowledge about other possible ways to fight the disease. We still do not know much about the physiological characteristics of the disease, the mechanisms that favour the aggression of the human species, the targets against which to address pharmacological treatment and the immunological characteristics of the virus.

On the basis of these premises, the Accademia di Medicina di Torino allow ourselves to draw the attention of institutions, scientific world and public opinion to an aspect (Isaia G & Medico E, <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01650-9>) which has been accredited with many scientific evidences: we refer to the lack of vitamin D, which has long known effects on immune response, both innate and adaptive (Charoenngam N & Holick M, <https://doi.org/10.3390/nu12072097>) and which develops in patients with COVID-19 as a result of different physiological mechanisms, (Aygün H et al. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>), A large number of papers published in 2020 have considered the link between COVID-19 and vitamin D, both with retrospective investigations (Meltzer D et al. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>), and metanalysis (Pereira M et al. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>). In general, the presence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19, especially in severe cases (Kohlmeier M et al. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000096>) and higher associated mortality (OR 3,87) (De Smet D et al. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa2527>) has been confirmed.

All of these data provide interesting elements of reflection and rethinking on potentially useful intervention for the entire elderly population who in Italy is largely lacking vitamin D (Isaia G et al. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1390-7>). It was in fact highlighted, with one exception reported in work not yet published and conducted in patients with a very advanced stage of disease (Murai IH et al. <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232397>), the usefulness of vitamin D administration, predominantly with calciferol, to patients with COVID19.

To build a proposal, we have selected some papers, from appropriate clinical trials that, despite certain methodological limits, are worthy of attention from the health authorities to consider the use of vitamin D for both prevention and treatment of COVID-19 patients.

1) In a study including either asymptomatic or severely ill COVID-19 patients requiring Intensive Care Unit (ICU) admission and adopting the cut-off concentration level of serum 25 (OH) D as <30 ng/ml for defi-

ning vitamin D deficiency, the prevalence of vitamin D deficiency was 31.86% and 96.82% respectively (Jain A et al. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>)

- 2) In a randomised study of 76 COVID-19 symptomatic patients, the percentage of subjects subsequently requiring intensive care was 2% when treated with high calciferol doses and 50% in untreated patients (Castillo ME et al. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>).
- 1) A retrospective study of over 190,000 patients highlighted a significant correlation between higher levels of circulating vitamin D and lower fraction of COVID-19 positive cases (Kaufman HW et al. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>)
- 2) In 77 elderly subjects hospitalized for COVID-19 (GERIA-COVID Study) the probability of survival estimated was significantly and positively related to the administration of cholecalciferol, taken in the year prior to the dose of 50,000 UI per month, or 80,000 UI for 2-3 months, or 80.000 UI at the time of diagnosis (Annweiler G. et al. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>)
- 3) In PCR-positive patients for SARS-CoV-2, vitamin D levels were significantly lower (p=0.004) than in negative PCR ones (D'Avolio et al. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>) : this result was confirmed by other work in terms of increased viral clearance and healing for those who received higher blood vitamin D levels.
- 4) In a clinical trial on 40 asymptomatic or oligosymptomatic patients (SHADE Study), disease negativization was obtained in 62,5% of patients treated with high calciferol doses (60.000 UI/die for 7 days), compared to 20,8% of patients in the control group (Rastogi A. et al. <https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-13906520>).

Based on the results of these and other studies, we can make the following considerations:

- 1) Although further controlled and randomized studies are required, vitamin D appears more effective against COVID-19 (both for negativity rate and for benign evolution of the disease) when administered with a preventive intent, particularly in fragile and institutionalised elderly subjects (Balla M et al. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811074>)21).
- 2) The minimum plasma target of 25(OH)D to be achieved for prevention would be 40 ng/ml (Maghbooli Z. et al., <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>), 22). To reach this target value, high cholecalciferol doses, also in relation to patient baseline levels, up to 4000 units per day should be administered (Arboleda JF & Urcuqui-Inchima S <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01523>)



- 5) Randomized studies indicate the usefulness of a single bolus administration of 80,000 IU of cholecalciferol (Annweiler G. et al. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>) or of calcifediol (0,532 mg on the first day, 0,266 mg on the third and seventh days and then once a week (Entrenas Castillo ME et al. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>) or 60,000 IU of calciferol for seven days with the aim of achieving 50 ng/ml of 25(OH)D (Rastogi A. et al. <https://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-13906520>)

Despite these and other data, vitamin D supplementation as a prevention strategy against COVID-19 is not widely used because of the lack of randomized placebo-controlled trials. However, unlike other vitamins or supplements, evidence on the usefulness of vitamin D in the settings of prevention and treatment of COVID-19 is gradually emerging. A recent review suggested that vitamin D supplementation might play a role in the prevention and/ or treatment to SARS-CoV-2 infection disease, by modulating the immune response to the virus both in the adult and paediatric population (Panfili FM et al. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>). Instead, in UK supplementation of vitamin D to 2.7 million people at risk of COVID-19 (the elderly, the black population or the residents in nursing homes) was recently disposed and defined as a “low-cost, zero-risk, potentially highly effective action” ([https:// www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-onvitamin-d-use](https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-onvitamin-d-use)): the subsequent debate led NICE expressed some doubts ([www.nice.org.uk/guidance/ng187](http://www.nice.org.uk/guidance/ng187)): in particular NICE state that there is not enough evidence to support taking vitamin D solely to prevent or treat COVID-19. Nevertheless, the Royal Society of London to state that it “...seems nothing to lose and potentially much to gain”.

(<https://doi.org/10.1098/rsos.201912><https://doi.org/10.1098/rsos.201912>)

In conclusion, although the usefulness of vitamin D in the prevention and treatment of COVID-19 is not yet fully defined (not even for SARS-CoV-2 variants), we believe that there is a great need for further research in this field that should be taken into account by the public health Institutions, to possibly promote:

- a. activation of a consensus conference or/and a randomized and controlled clinical trial on the therapeutic efficacy of vitamin D in symptomatic or oligosymptomatic COVID-19 patients, according to one of the following schedules of vitamin D administration:
  - oral cholecalciferol 60,000 IU per day for seven consecutive days;
  - single cholecalciferol administration (80,000 IU) in aged patients;
  - oral calcifediol (0.532 mg on day 1 and 0.266 mg on days 3, and 7 once weekly afterwards).
- b. Preventive administration of oral cholecalciferol (up to 4,000 IU per day) to subjects at higher risk of contagion and disease severity (frail elderly, obese subjects, health care professionals, close contacts and relatives of infected patients, subject from closed communities),

especially during the cold period; it is important noting that in this context vitamin D non-hydroxylated compounds are not associated with significant side effects (Marcinowska-Suchowierska E et al. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>). Anyway, vitamin D supplementation would be helpful to correct vitamin D deficiency - which is also regarded as a global pandemic, especially during the winter months and irrespective of SARS-CoV-2 infection.

- c. The organization and promotion of public health campaigns aimed to raise awareness of both positive and negative effects of the solar radiation and also by fostering active measures to increase the individual serum vitamin D levels, either through pharmacological supplementation (carried out under medical supervision) or through the consumption of vitamin-D-rich foods. This is particularly true for the elderly, since: (i) in general, they seldom set themselves to the sun and their skin has a lower efficiency in the synthesis of vitamin D compared to young people; (ii), they do not gladly eat food containing vitamin D, such as fat cheese, butter, mushroom, some fish; (iii) the assumption of food fortified with vitamin D is not very diffuse in Italy.

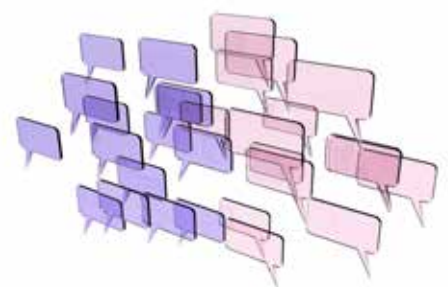
Although the studies, mainly based on cross-sectional analyses and small-scale randomized clinical trials, could not provide a definitive proof of a cause-effect relationship, it is possible to suggest that hypovitaminosis D might be considered “guilty by association” as one of the factors able to worsen the pandemic spread and its clinical impact (D’Avolio A & Isaia GC [https://doi: 10.36118/pharmadvances.2021.01](https://doi.org/10.36118/pharmadvances.2021.01))

## VULNERABILITÀ AL COVID-19: ETÀ, GENERE ED ALTRO

*Giovanni Di Perri*

Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino

La stratificazione del rischio di sviluppare forme sintomatiche gravi di infezione da SARS-CoV-2 era già nota nelle sue principali caratteristiche fin dal mese di febbraio 2020, quando una casistica documentata ed analizzabile era stata resa disponibile dai Colleghi cinesi alle prese con l'inizio dell'evento pandemico a Wuhan. L'importanza dell'età come variabile principale associata alla gravità del COVID-19 rappresenta quindi un elemento a comun denominatore, arricchitosi successivamente della presenza di comorbidità tipiche dell'età matura, quali cronicità cardiovascolari, polmonari e metaboliche e la presenza di condizioni di sovrappeso. Approfondimenti di natura genetica, pur identificando alcune associazioni di polimorfismi genotipici associati ad aumento del rischio di sviluppare forme cliniche gravi, non hanno fin qui prodotto indicatori validi atti a predire altrimenti il rischio individuale nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, appare del tutto verosimile che una predisposizione su base genetica possa esistere, in funzione di un'esperienza clinica che si connota per numerosi casi di infezione grave in soggetti privi di qualsiasi condizione di rischio nota e macroscopicamente evidenziabile. Rimane quindi la difficoltà nell'identificare elementi individuali, oltre all'età e le diverse patologie comunemente a questa associate, che possano permetterci di anticipare quelle forme di intervento terapeutico precoce in grado di influenzare favorevolmente il decorso dell'infezione. La disponibilità di anticorpi monoclonali e la prossima approvazione di antivirali attivi nella prima fase dell'infezione incrementano la necessità di disporre di una chiave di lettura prognostica che possa aggiungersi a quanto in merito già noto. Rispetto alla prima visuale dei fattori di rischio di cui ci siamo potuti avvalere emerge la crescente importanza dell'obesità, quest'ultima già identificata come importante fattore di rischio nell'area delle infezioni da virus influenzali. La casistica di soggetti obesi con forme gravi di COVID-19, relativamente indipendente dall'età anagrafica, è in aumento, e rappresenta un segmento importante degli attuali malati di COVID-19 non sottoposti a vaccinazione. Fra i soggetti vaccinati, i pur rari casi di malattia grave sono soprattutto appannaggio dei soggetti più anziani, a conferma della necessità attualmente perseguita di rinforzare l'immunità specifica attraverso la somministrazione della 3° dose di vaccino in particolare e prioritariamente nei soggetti in età avanzata.



**Invecchiamento di successo 2021**  
**Forza e vulnerabilità degli anziani**  
Abstract - Relazioni degli interventi programmati

**Immunosenescenza**

## INFLAMMAGEING AL TEMPO DEL COVID-19

*Andrea Cossarizza*

Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

The ageing process is characterised by profound changes in the immune system, due to thymic involution and the presence of a phenomenon that we have defined “inflammageing”, i.e., a chronic subclinical status that is present in old persons in which proinflammatory molecules are continuously produced and released. During this dramatic pandemic, older people have been heavily affected by SARS-CoV-2. In fact, immune activation, neo-production or release of immature forms of cells with relevant inflammatory capacities such as neutrophils and monocytes, along with the so-called cytokine storm have found fertile ground in people who already had an inflammatory condition. As a result, the elderly population is the one that has had the most victims. In my talk I will present and discuss the most recent data on the molecular and cellular basis of the immunosenescence process and will try to place inflammageing within the immune modifications induced by the response to SARS-CoV-2.

## IMMUNOSENESCENCE IN NEUROLOGICAL DISORDERS: IS THERE A ROLE?

*Gianvito Martino*

Professor of Experimental Biology and Vice Rector for Research and Third Mission Vita Salute San Raffaele University, Milano

It is known that during aging, the brain undergoes a series of structural and functional modifications that alter its physiological functions and also the vulnerability to injury and neurodegenerative diseases. Although several molecular and cellular mechanisms have been advocated over the years to link central nervous system insufficiency characterizing aging with brain diseases, the pivotal direct involvement and strictly regulated cross-talk of the brain to the immune system and its dysfunction occurring with age is emerging.

On the one hand, aging is characterized by several pathophysiological changes in the hematopoietic system that involve stem and progenitor cells. These modifications alter per se the physiological response of the immune system and even exacerbate the acute and chronic inflammatory response to an injury occurring in any organ. On the other hand, profound age-related changes in the brain and its capability to activate the local and peripheral immune system are altered. Moreover, recent evidence indicates that adult neural progenitor cells (NPCs), residing within adult neurogenic niches, exert various homeostatic and protective functions. However, remarkable aging is known to result in a precipitous decline in NPCs and neurogenesis, thus limiting their potential protective mechanisms. In this presentation, we aim to unravel how immune cell alterations in aging and the dysfunctions occurring in the brain can contribute to exacerbate neurological disorders.

È noto che durante l'invecchiamento il cervello subisce una serie di modificazioni strutturali e funzionali che ne alterano le funzioni fisiologiche e anche la vulnerabilità a lesioni e malattie neurodegenerative. Sebbene negli anni siano stati proposti diversi meccanismi molecolari e cellulari per collegare la disfunzione del sistema nervoso centrale che caratterizza l'invecchiamento con le malattie cerebrali, lo studio del dialogo incrociato strettamente regolato del cervello con il sistema immunitario e la sua disfunzione che si verifica con l'età è di fondamentale importanza.

Da un lato, l'invecchiamento è caratterizzato da diversi cambiamenti fisiopatologici nel sistema ematopoietico che coinvolgono le cellule staminali e progenitrici del sangue. Queste modificazioni alterano di per sé la risposta fisiologica del sistema immunitario e persino aggravano la risposta infiammatoria acuta e cronica a una lesione che si verifica nel sistema nervoso centrale. D'altra parte, l'invecchiamento altera la capacità del sistema nervoso di attivare il sistema immunitario locale e periferico. Inoltre, recenti evidenze indicano che le cellule progenitrici neurali adulte (NPC), che risiedono all'interno di nicchie neurogeniche del cervello, esercitano diverse funzioni omeostatiche e protettive. Tuttavia, è noto che l'invecchiamento provoca un precipitoso declino delle cellule staminali neurali,

limitando così il loro potenziale meccanismi protettivi. In questa presentazione, miriamo ad analizzare come le alterazioni delle cellule immunitarie nell'invecchiamento e le disfunzioni che si verificano nel cervello possono contribuire ad esacerbare le malattie neurologiche.

## IMMUNOSENESCENZA E MALATTIE DELLO SCHELETRO

*Patrizia D'Amelio*

Médecin Cheffe Service de Gériatrie, Responsable de l'Unité SAS, Losanna

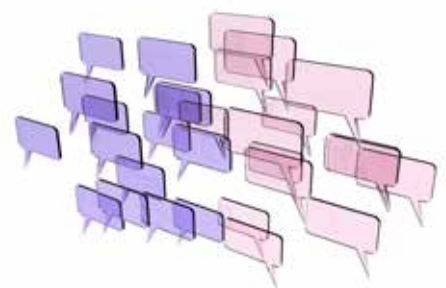
Lo scheletro è costituito da un tessuto attivo che subisce un continuo rimodellamento, l'aumento del riassorbimento osseo e la riduzione della neoformazione ossea portano a malattie caratterizzate da perdita ossea. Il turnover osseo è dovuto all'azione combinata delle cellule che riassorbono l'osso, gli osteoclasti e delle cellule che formano l'osso, gli osteoblasti. La regolazione di questi due tipi di cellule è dovuta a molteplici fattori sistemici e locali come ormoni, citochine e carico meccanico. Il sistema immunitario è stato riconosciuto come uno degli importanti regolatori del turnover osseo e la sua de-regolazione è implicata in diverse malattie ossee.

L'interazione tra il sistema immunitario e l'osso è stata profondamente studiata in condizioni come le malattie infiammatorie e l'osteoporosi post-menopausale. Recentemente è stato suggerito che anche il microbiota intestinale può influenzare la perdita ossea attraverso la modulazione del sistema immunitario.

Durante l'invecchiamento si osserva un fenomeno denominato "inflamm-aging" caratterizzato da un aumento dell'infiammazione; l'infiammazione aumenta con l'invecchiamento a causa di una progressiva deregolamentazione della funzione immunitaria e all'accumulo di cellule senescenti, questi fenomeni portano a uno stato infiammatorio cronico di basso grado che contribuisce progressivamente alla senescenza.

L'alterata regolazione del sistema immunitario associata all'aumento dell'infiammazione è una delle concause della perdita di massa ossea associata all'invecchiamento ed all'osteoporosi senile e post-menopausale.

Diversi dati sull'interazione tra sistema immunitario e osso sono stati generati in modelli animali, mentre i dati umani sono scarsi, lo scopo di questa relazione è quello di rivedere le conoscenze attuali sul ruolo del sistema immunitario nel controllo del metabolismo osseo sottolineando i dati confermati negli esseri umani con particolare riguardo all'osteoporosi post-menopausale ed all'osteoporosi senile.



**Invecchiamento di successo 2021  
Forza e vulnerabilità degli anziani**

**Oncogeriatría**

## ANZIANI E CANCRO: CHE COSA CI DICONO E COME INTERPRETARE I DATI EPIDEMIOLOGICI

*Lorenzo Richiardi*

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino; SC Epidemiologia dei Tumori, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e CPO-Piemonte

L'età è il principale fattore di rischio per cancro. In un articolo del 1954, ormai diventato un classico, Peter Armitage e Richard Doll mostravano come la mortalità per tumore aumentasse in funzione del logaritmo dell'età<sup>1</sup>. Il Registro Tumori Piemonte<sup>2</sup>, per esempio, riporta, per gli uomini negli anni 2013-2014, un'incidenza annuale di tutti i tumori per 100.000 abitanti pari a 4.327 nella classe di età 85-89 anni, 2.447 nella classe di età 65-69 e 341 nella classe 45-49 anni.

Bisogna considerare che la distribuzione per età in uno specifico periodo di calendario è determinata dalla combinazione di coorti successive, cioè di persone nate in periodi diversi che hanno quindi potenzialmente avuto esposizioni differenti nel corso della vita. Un classico esempio di questo fenomeno è la distribuzione dell'incidenza del tumore del polmone. Nell'articolo di Armitage e Doll, le curve di incidenza e mortalità per tumore al polmone si attenuavano nelle classi di età più anziane, che erano costituite dalle coorti ancora non esposte al grande aumento di prevalenza di fumo in età giovanile. Questo "effetto coorte", insieme alla presenza di finestre di esposizione nel corso della vita legate a motivi biologici (per esempio ormonali) o ambientali (per esempio occupazionali) influiscono non solo sulla distribuzione per età, ma anche sulla selezione di quali siano i tumori più frequenti nelle diverse classi di età. Stime per il 2020 indicano, per esempio, che in Europa le singole tre sedi tumorali più frequenti in termine relativi siano la mammella, il polmone e il colon-retto sotto i 70 anni di età e il colon-retto, la prostata e il polmone negli ultrasettantenni<sup>3</sup>. I fattori di rischio per i tumori dell'anziano dunque possono agire durante tutto il corso della vita, con chiare implicazioni sulle attività di prevenzione. Quest'ultime devono infatti essere orientate secondo un approccio lifecourse, in base al quale la salute dell'adulto e dell'anziano dipende dall'intera storia di esposizioni e comportamenti dell'individuo, già a partire dalle prime fasi della vita.

Come è noto, l'effetto dell'età combinato con il progressivo invecchiamento della popolazione si traduce in un aumento del carico di tumori. Considerando per esempio i nove registri del SEER americano, il numero di tumori diagnosticati all'anno per 100.000 abitanti è aumentato tra il 1978 e il 2012 da 350 a 475 negli uomini e da 327 a 453 nelle donne<sup>3</sup>. Secondo le stime del Global Burden of Diseases, nel 2019 i tumori erano responsabili del 18% dei decessi al livello mondiale, rispetto al 12% del 1990<sup>4</sup>. È un incremento importante che riflette la globale transizione epidemiologica verso le malattie cronico-degenerative<sup>5</sup>. Dai dati dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro si può stimare che in Italia siano stati diagnosticati 415.000 casi di cancro nel 2020 e predire 495.000

casi per il 2040, con una proporzione di ultra-75enni tra le nuove diagnosi del 38% nel 2020 e del 47% nel 2040<sup>3</sup>. Per contrastare questo aumento di carico di tumori, legato all'invecchiamento della popolazione, diventa quindi cruciale la nostra capacità di instaurare efficaci programmi di prevenzione, anche in un'ottica lifecourse, il cui effetto, però, si potrà osservare solo a lungo termine. In generale, l'incidenza di tumore età specifica negli anziani è leggermente diminuita nel corso degli anni duemila, mostrando primi effetti dei programmi di prevenzione, per esempio per il contrasto a fumo, alcol e obesità, in essere nelle ultime decadi. In Italia, la variazione percentuale di incidenza tra il 2000 e il 2020 nella classe di età 75-84 anni è stata di -10% tra gli uomini e +2% tra le donne<sup>3</sup>.

Per interpretare correttamente il quadro epidemiologico, anche al fine di aiutare le decisioni cliniche, è cruciale considerare il fenomeno della mortalità competitiva, anch'esso dipendente dall'età. La morte per cause non-tumorali in un certo senso è in grado di evitare quella per tumore. Questa forza competitiva dipende dalle caratteristiche del paziente e cresce all'aumentare delle comorbidità e dell'età. Si prenda ad esempio uno studio condotto nella popolazione svedese sulla sopravvivenza di pazienti con tumore della prostata localmente avanzato e con un punteggio Gleason elevato<sup>6</sup>. Si tratta di un tumore associato a una letalità elevata, poco influenzata dall'età alla diagnosi. Nello studio, la probabilità di morire a causa del tumore negli otto anni successivi alla diagnosi era superiore al 60% nei pazienti con meno di 65 anni e circa del 40% nei pazienti con almeno 85 anni di età. Questa differenza non dipendeva da una diversa letalità del tumore, ma dall'alta probabilità di morte per altre cause nella popolazione più anziana (55%) rispetto a quella più giovane (10%).

Nel valutare clinicamente il ruolo delle cause competitive c'è il rischio che il fattore età riceva maggior peso rispetto alle comorbidità. Questo effetto è stato ben osservato da uno studio che ha valutato l'approccio al trattamento di 20.000 pazienti con tumore della prostata in relazione a età e comorbidità<sup>7</sup>. La probabilità di ricevere una prostatectomia radicale o radioterapia con intento curativo era del 10% nei pazienti con 75-79 anni senza comorbidità importanti e del 41% nei pazienti con 65-69 anni e indice di comorbidità maggiore di 2. La probabilità di sopravvivenza a 10 anni al netto della presenza del tumore della prostata, quindi stimata sulla popolazione generale, era però maggiore nelle persone con le caratteristiche del primo (52%) rispetto a quelle del secondo (36%) gruppo. Ne consegue che, anche se avevano un'aspettativa di vita maggiore, i pazienti anziani erano stati comunque trattati meno frequentemente con un intento curativo, indicando un problema di sotto-trattamento. La questione della defi-



nizione del migliore approccio di trattamento dei pazienti anziani è di grande complessità, legata alla gestione delle comorbidità, alla risposta ai trattamenti della popolazione anziana (ancora sottorappresentata negli studi controllati randomizzati) e a considerazioni sulla qualità e attesa di vita.

La pandemia da COVID-19 ha introdotto un'ulteriore causa competitiva di morte, così come di interferenza sulla diagnosi e cura dei tumori, soprattutto nella popolazione anziana. In tutto il mondo sono in corso studi sulla relazione tra pandemia e incidenza e mortalità di tumori, anche in base al concetto di sindemia, riproposto a settembre del 2020 da un influente editoriale pubblicato su Lancet<sup>8</sup>. Recentemente, abbiamo utilizzato i dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera della Regione Piemonte per valutare nel dettaglio l'andamento dell'incidenza dei tumori della testa-collo nel 2020 in confronto all'andamento atteso sulla base dei dati degli anni precedenti alla pandemia<sup>9</sup>. Mentre durante il lockdown del periodo marzo-maggio 2020 sono diminuite le ospedalizzazioni per tumore incidente della testa-collo in tutte le classi di età, entro la fine del 2020 il numero complessivo di ricoveri era ritornato simile a quello atteso nella popolazione sotto i 75 anni. Nella popolazione anziana invece rimaneva un deficit del 10% rispetto al periodo pre-pandemia.

Concludendo, è atteso che nei prossimi anni ci sarà un incremento importante dei tumori dell'anziano con un conseguente impatto sociale ed economico. Questo impone delle sfide importanti per i sistemi sanitari, in particolare in termini della definizione delle politiche di prevenzione e della messa a punto dei protocolli adeguati di trattamento che tengano conto delle caratteristiche specifiche di questa popolazione.

Ringraziamenti. Ringrazio Franco Merletti e Milena Maule per i loro sostanziali commenti a una prima versione dell'abstract.

## Bibliografia

1. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;8:1-12.
2. Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prevenzione Oncologica in Piemonte; <https://www.cpo.it/>
3. Global Cancer Observatory; <https://gco.iarc.fr/today/h>
4. Global Burden of Disease 2019; <http://www.healthdata.org/gbd/2019>
5. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49:509-38.
6. Akre O, et al. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PCBaSe Sweden. *Eur Urol* 2011;60:554-63.
7. Sooriakumaran P, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes. *BMJ* 2014;348:g1502.

8. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020;396:874
9. Popovic M, et al. Manoscritto in preparazione.

## THE ELDERLY PATIENT WITH CANCER: A PERSON TO BE TREATED WITH RESPECT OF INDIVIDUAL PRIORITIES

*Matti Aapro*

Genolier Cancer Center, Clinique de Genolier

This lecture will discuss some principles put forward by the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and other authors concerning the treatment of older patients with cancer respecting their personal wishes.

Treatment of cancer in a person above a certain age (whose status has to be determined by appropriate evaluation as discussed below) continues to pose many problems, mainly related to lack of adequate evidence on the risk-benefit ratio of usual approaches.

Let us first look at the position of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) which published the SIOG 10 Priorities Initiative, which defined top priorities for the improvement of the care of older adults with cancer worldwide. As stated in its updated paper published in 2021 (ref 1), substantial scientific, clinical, and educational progress has been made in line with these priorities and international health policy developments have occurred, such as the shift of emphasis by WHO from communicable to non-communicable diseases and the adoption by the UN of its Sustainable Development Goals 2030. The new SIOG document addresses four priority domains: education, clinical practice, research, and strengthening collaborations and partnerships. In this Policy Review, authors reflect on how these priorities would apply in different economic settings, namely in high-income countries versus low-income and middle-income countries. SIOG hopes that it will offer guidance for international and national endeavours to provide adequate universal health coverage for older adults with cancer, who represent a major and rapidly growing group in global epidemiology.

For treatment discussions we can cite (among many other excellent publications available on the SIOG website) acute leukemia, breast cancer and prostate cancer as examples.

A recent publication highlights some issues in older patients with acute myeloid leukemia, where the more frequent presence of biologically inherent therapy-resistant disease and increased comorbidities translate to poor overall survival and therapeutic challenges. Optimal front-line therapies for older patients with acute myeloid leukemia remain controversial. The authors evaluated survival outcomes in 980 elderly ( $\geq 70$  years) acute myeloid leukemia patients. Four treatment categories were compared: high-intensity (daunorubicin/cytarabine or equivalent), hypomethylating agent, low-intensity (low-dose cytarabine or similar without hypomethylating agents), and supportive care therapy (including hydroxyurea). Pairwise comparisons between hypomethylating agent therapy and the three

other treatment groups demonstrated statistically significant superior median overall survival with hypomethylating agent [14.4 months) vs high-intensity therapy 10.8 months, hazard ratio 1.35, 95% confidence interval (CI): 1.10-1.65;  $P = 0.004$ ], low-intensity therapy (5.9 months, hazard ratio 2.01, 95%CI: 1.53-2.62;  $P < 0.0001$ ), and supportive care (2.1 months, hazard ratio 2.94, 95%CI: 2.39-3.61;  $P < 0.0001$ ). Thus the authors highlight the need for novel therapeutic approaches besides utilization of intensive chemotherapy in this specific aged population. (ref 2) Breast cancer is prevalent in older adults in many countries and is a substantial part of routine oncology practice. However, as discussed in a recent review, management of this population is challenging because the disease is highly heterogeneous and there is insufficient evidence specific to older adults. This review paper represents the work of a multidisciplinary taskforce, including members of the European Society of Breast Cancer Specialists and International Society of Geriatric Oncology. They discuss new topics like chemotherapy toxicity prediction calculators, cultural and social considerations, surveillance imaging, genetic screening, gene expression profiles, neoadjuvant systemic treatment options, bone-modifying drugs, targeted therapies, and supportive care and recommendations on geriatric assessment, ductal carcinoma in situ, screening, primary endocrine therapy, surgery, radiotherapy, adjuvant systemic therapy, and secondary breast cancer were updated. (ref 3)

The median age of prostate cancer diagnosis is 66 years, and the median age of men who die of the disease is eighty years. The public health impact of prostate cancer is already substantial and, given the rapidly ageing world population, can only increase. The 2019 consensus, explained in the paper, is that men aged 75 years and older with prostate cancer should be managed according to their individual health status, and not according to age. Based on available rapid health screening tools, geriatric evaluation and geriatric interventions, the Task Force recommends that patients are classified according to health status into three groups: (1) 'healthy' or 'fit' patients should have the same treatment options as younger patients; (2) 'vulnerable' patients are candidates for geriatric interventions which-if successful-may make it appropriate for them to receive standard treatment and (3) 'frail' patients with major impairments who should receive adapted or palliative treatment. The 2019 SIOG Task Force recommendations also discuss prospects and unmet needs for health status evaluation in everyday practice in older patients with prostate cancer. (ref 4)

As indicated above and discussed in the papers cited until now, a Comprehensive Geriatric Assessment is an impor-

tant tool. It has been debated as there were minimal data to indicate that indeed it could improve outcomes and decrease unacceptable toxicities. At ASCO 2020 several studies were presented that encourage the use of this tool (ref 5). Although the four studies used different geriatric oncology models of care, they all showed that GA-directed intervention can provide benefits to patients across various settings with differing resources and infrastructure. In addition, although all studies used different measurements and tools to assess patients, the types of findings, interventions, and outcomes were similar. This might be related to the fact that all of the used assessments measure cumulative deficits on broad geriatric domains, which in turn represent a measurement of frailty. We should emphasize that although patients who received GA-guided care were less likely to get full-dose chemotherapy, this did not have a detrimental effect on OS in the advanced cancer setting.

All this being considered, what does the patient say? What is the impact on quality of life? What should drive the patient decision process. Is it true all over the world? This will be addressed based on some references (6 to 9)

## References

1. Extermann M, Brain E, Canin B, et al; International Society of Geriatric Oncology. Priorities for the global advancement of care for older adults with cancer: an update of the International Society of Geriatric Oncology Priorities Initiative. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):e29-e36. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30473-3. PMID: 33387502.
2. Talati C, Dhulipala VC, Extermann MT, et al. Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):398-406. doi: 10.3324/haematol.2018.208637. PMID: 31073071; PMCID: PMC7012500.
3. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e327-e340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30741-5. Epub 2021 May 14. PMID: 34000244.
4. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:116-136. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.031. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31195356
5. Soto-Perez-de-Celis E, Aapro M, Muss H. ASCO 2020: The Geriatric Assessment Comes of Age. *Oncologist*. 2020 Nov;25(11):909-912. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0804.
6. Scotté F, Bossi P, Carola E, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide, *Annals of Oncology*, Volume 29, 2018, Pages 1718-1726
7. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/older-adults/cancer-care-decisions-older-adults>
8. Extermann M, Albrand G, Chen H, Zanetta S, Schonwetter R, Zulian GB, Cantor A, Droz JP. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3214-9. doi: 10.1200/JCO.2003.08.091.
9. Surbone A, Kagawa Singer M, Terret C, Baider L. (2007). The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper On behalf of the SIOG Task Force on Cultural Competence in the Elderly. *Annals of Oncology*. Volume 13, 2007, 633-638. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdl178>

## SLOW DRUGS: THE CHALLENGES OF PHARMACOLOGY IN THE ELDERLY WITH CANCER BETWEEN PRESENT AND FUTURE

*Massimo Collino*

Full Professor of Pharmacology, University of Turin, Italy

The clinical response to medication in patients is the net result of the interaction of several complex processes. These processes include those affecting pharmacokinetics (ie, the relationship between the administered dose and the concentrations of the drug in the systemic circulation) and those affecting pharmacodynamics (i.e. the relationship between concentrations of the drug in the systemic circulation and the observed pharmacologic response). The physiological changes that occur with age may affect both the pharmacokinetic and pharmacodynamics drug profiles and treatment of elderly patients with anticancer drugs needs to take into account these age-related changes [1, 2]. Although efficacy is often retained with pharmacological anticancer therapies in elderly patients, plasma drug concentrations and the incidence of chemotherapy intolerance and toxicities may increase, thus resulting in potentially hazardous side-effects, if the dose is not carefully titrated [3]. Therefore, a reduction in loading and maintenance doses is usually suggested to avoid adverse events as well as a slow titration, following the rule ‘start low and go slow’. Several clinical studies have shown that the attenuation of chemotherapy by dose reduction or omission occur quite frequently in elderly patients. [4]. However, it must also be considered that a dose reduction to prevent toxicity in elderly patients may lead to frailty bias and undertreatment, resulting in reduced antitumor activity and suboptimal outcomes. Unfortunately, the pharmacological characteristics of anticancer agents in elderly patients, which should be a basis for dose optimization in the population, have rarely been investigated [5]. Very recently immune-based therapies are emerged as new drug class that has revolutionized our ability to treat cancers using substances that regulate the immune system. However, again, little is known about the efficacy and safety profile of these new treatments in elderly patients [6]. Old individuals are susceptible to age-related immunological changes, which are named collectively as “immunosenescence” and include decreases in both the innate and adaptive immune responses in addition to the exacerbated production of inflammatory cytokines. Due to the tremendous success of immunotherapies documented in young patients, studies are needed to evaluate if and how this scenario of immunosenescence affects the clinically relevant outcomes of the novel immune-based therapies.

Another innovative pharmacological strategy that has recently emerged is based on the development of small molecules aimed to counteract mechanisms of ageing and, thus, preventing disease, mainly by addressing selective mechanisms leading to increased autophagy, removal of senescent cells and suppression of age-related inflammation (also referred to as “inflammaging”) [7]. Some of

them are currently furthest down the road to clinical validation and delivery at a fast pace that will further increase treatment options moving forward [8]. However, a number of challenges still needs to be addressed, including regulatory hurdles, clinical design questions, incompletely validated biomarkers of human ageing and commercial issues to bringing the new interventions to market.

In conclusion, there is an urgent need for geriatric-specific studies aimed to implement our knowledge to overcome the age-related differences between dose and plasma concentrations and guide dosage adjustments thus reaching the goal to “slow down” inappropriate drug administration. Such tailored care is especially critical for the vulnerable group of elderly patients with cancer, who often shown multiple comorbidities and are exposed not only to the age-related toxicity of the cancer treatments but also to polypharmacy and use of potentially inappropriate medications which can further affect patient survival and quality of life. At the same time, the new pharmacological frontiers for the identification of effective geroprotective agents could offer a major advance able to revolutionize medicine, maximizing the improvement of life quality and mitigating the soaring costs of age-associated diseases, including cancer. New horizons in the pharmacological treatments of elderly people are emerging: from slowing down the use of drugs in aging to drugs for slowing down aging.

### References

1. Dücker, C.M. and J. Brockmöller, Genomic Variation and Pharmacokinetics in Old Age: A Quantitative Review of Age- vs. Genotype-Related Differences. *Clin Pharmacol Ther*, 2019. 105(3): p. 625-640.
2. Koren, G., et al., Clinical pharmacology of old age. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019. 12(8): p. 749-755.
3. Wasil, T. and S.M. Lichtman, Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist*, 2005. 10(8): p. 602-12.
4. Wildiers, H., et al., Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet*, 2003. 42(14): p. 1213-42.
5. Bhatt, V.R., Cancer in older adults: understanding cause and effects of chemotherapy-related toxicities. *Future Oncol*, 2019. 15(22): p. 2557-2560.
6. Quinn, K.M., et al., Impact of age-, cancer-, and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy. *J Leukoc Biol*, 2020. 108(3): p. 953-965.
7. Xu, M., et al., Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med*, 2018. 24(8): p. 1246-1256.

8. Partridge, L., M. Fuentealba, and B.K. Kennedy, The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2020. 19(8): p. 513-532.

## ASPETTI EMOZIONALI DEL DOLORE ONCOLOGICO NELL'ANZIANO

Riccardo Torta

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

L'età è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di una malattia neoplastica. Più del 60% di tutti i tumori e più del 70% di tutte le morti cancro-correlate si verificano in pazienti con età superiore ai 65 anni (Parajuli et al., 2021): oltre i 65 anni il rischio di avere un tumore è 10 volte maggiore (2.220 vs 222/100.000) ed il rischio di morire di tumore è 16 volte maggiore (1.128 vs 68/100.000). D'altro canto negli ultimi 20 anni l'incidenza dei tumori è aumentata del 10% negli adulti e del 26% nella popolazione ultra65enne, mentre la mortalità per tumore è diminuita del 5%. Tale dato, se da un lato rassicura sul versante prognostico, dall'altro evidenzia un aumento della sopravvivenza che, purtroppo, e specialmente nell'anziano, si accompagna ad un incremento di disturbi emozionali. Nel paziente anziano sovente prevalgono disturbi depressivi minori, quindi con un aumentato rischio di ridotte diagnosi e trattamento (Kok et al., 2017). Nella popolazione anziana con cancro questi valori possono raggiungere il 31 %, in relazione al tipo di tumore, ai trattamenti, ai supporti psico-sociali e alla età (Goldzweig et al., 2018). Possibili fattori predisponenti, per la comparsa di depressione nei pazienti oncologici, sono una storia di depressione antecedente la diagnosi e l'oncotipo neoplastico (un disturbo dell'umore risulta infatti più frequente nei tumori del polmone, in quelli ginecologici, pancreatici, testa collo) (Torta e Mussa, 2021; Saracino et al., 2018).

La concomitante presenza di depressione influenza l'efficacia dei trattamenti, l'ideazione suicidaria, l'outcome di malattia, la Qualità di Vita, le attività fisiche, le relazioni sociali, l'aumento del dolore, nonché i costi sociali e del servizio sanitario (Torta e Mussa, 2021). La diagnosi è resa difficile dalla minore tendenza dell'anziano a riferire i sintomi emozionali; dal considerare la depressione come "normale" o "inevitabile" nel paziente oncologico; dal bias derivante dalla sovrapposizione dei sintomi della depressione (disturbi del sonno, anedonia, astenia) con quelli analoghi, ma conseguenti al tumore ed ai trattamenti (Passik et al., 2011.)

La necessità di porre diagnosi di depressione diventa ancor più importante alla luce del fatto che la medicina del dolore affronta, e risolve adeguatamente, il dolore acuto, ma risulta meno efficace nel trattamento del dolore cronico. Infatti i Pazienti con dolore cronico, in circa il 60% dei casi di trattamento analgesico, ancor più se anziani, dimostrano una risposta riferita come insoddisfacente, (Torta e Mussa, 2021). Questo può dipendere da una resistenza al trattamento per dolori incoercibili, oppure per una scelta inadeguata del farmaco e della sua posologia. In realtà entrano in gioco altre componenti, riguardanti il dolore ma sottovalutate, quali quelle cognitive, emozionali (depressione, ansia e stress) e sociali, tutte interferenti non solo

con il senso di benessere del paziente e con la sua qualità di vita, ma anche con l'intensità e la cronicizzazione del dolore e con l'efficacia degli stessi trattamenti farmacologici.

Sono note, in tale ottica, i rapporti esistenti tra aspetti psicopatologici e dolore. Alcune caratteristiche del paziente anziano possono incrementare l'intensità del dolore e favorirne la cronicizzazione: fra queste è possibile ricordare problemi di *attaccamento* (insicuro o ansioso); la presenza di una *alessitimia* (cioè di una ridotta capacità dell'individuo a riportare le emozioni, a favore dell'espressione delle sensazioni fisiche, quindi con una amplificazione somatosensoriale) ed il *catastrofismo* per il dolore (che è una tendenza ad intensificare l'esperienza algica, ruminare sulla stessa e provare maggiori sentimenti di disperazione, determinando un aumento del consumo di analgesici, la presenza di più elevati livelli di disperazione ed un aumentato impiego di risorse sanitarie) (Okanly et al., 2018). Tuttavia, il quadro emozionale più rilevante del rapporto fra aspetti emozionali e dolore nell'anziano è rappresentato dalla *depressione*. La deflessione del tono dell'umore facilita la comparsa di dolore, favorendo una amplificazione della percezione algica (*central e peripheral sensitization*) e riducendo la soglia per il dolore stesso. D'altro lato anche il dolore può facilitare una depressione, per la disabilità dovuta alla sintomatologia algica, correlata ad un aumentato isolamento sociale, di per sé depressogeno. In corso di depressione inoltre possono comparire sintomi dolorosi sine materia (*painful physical symptoms*), che rendono difficile la loro interpretazione differenziata, fra somatico o psichico.

Il concetto di una semplice *comorbidità*, soprattutto alla luce della frequenza con cui le due patologie si associano in vari contesti patologici (artrosi, malattie reumatiche, patologie oncologiche, etc) si modifica in una lettura di *co-patogenesi*, cioè di condivisione rispetto a fattori causali sottesi ad entrambe le patologie: alterazioni neuro-trasmittitoriali (con contemporanea compromissione di serotonina e noradrenalina a livello limbico e del sistema inibitorio discendente del dolore); aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie (da parte del sistema HPA dello stress) che dimostrano funzione algogena e depressogena, mediata dall'attivazione infiammatoria; alterazione delle funzioni neuronali e gliali da eccito-tossicità cerebrale con compromissione dei fattori di crescita neuronale (BDNF,NGF). Nell'ambito di queste ipotesi quella maggiormente rilevante per la patogenesi della depressione dell'anziano oncologico, è quella legata alla "low grade inflammation", che, in tale contesto, viene definita come "*inflammaging*" (Torta e Mussa, 2021).

Proprio sulla base della frequente co-patogenesi infiam-

matoria fra analgesici ed antidepressivi l'approccio farmacologico antalgico più frequente nell'anziano è quello con i *FANS* (Farmaci Analgesici Non Steroidei) che pur essendo nati come farmaci antidolorifici e/o anti-infiammatori vengono ora riconosciuti anche nella loro componente antidepressiva (legata ai meccanismi anti-inflammaging), in particolare per gli inibitori selettivi della COX2 (Fourrier et al., 2018).

Un altro esempio di contestuale azione sul dolore e sull'umore deriva dall'utilizzo di due *oppioidi* "deboli", il tapentadolo ed il tramadolo: entrambi dimostrano un'attività di riduzione della trasmissione dolorifica ascendente, mediante la loro azione agonista sui recettori *mu* degli oppioidi, ma contemporaneamente il tapentadolo esercita una inibizione del reuptake della noradrenalina ed il tramadolo una inibizione del reuptake della serotonina, attività correlate ad una azione antidepressiva.

Anche la classe dei *gabapentinoidi* (gabapentin e pregabalin) deve la sua azione sul dolore al blocco dei recettori alfa 2 delta che determina una riduzione di rilascio del glutammato: questo comporta un effetto sia antalgico che antidepressivo.

La *terapia antidepressiva* nel paziente anziano risulta efficace nel trattamento del disturbo dell'umore ma, rispetto al giovane adulto, comporta un maggior rischio di effetti collaterali e possibili frequenti interazioni con altri farmaci utilizzati per le patologie somatiche. Come noto da anni gli antidepressivi (soprattutto quelli duali, cioè attivi sia su 5HT che NE, esercitano un'azione antalgica, diretta ed indiretta, con maggiore rilevanza nel dolore neuropatico. I *meccanismi antalgici degli antidepressivi* sono molteplici: potenziano il sistema inibitorio discendente che va dal PAG al midollo spinale; incrementano la produzione di un neurosteroido, l'allopregnanolone, che potenzia l'attività del GABA e riduce l'attività del glutammato; normalizzano l'iperattività dell'asse ipotalamo ipofisi surrene, riducendo le concentrazioni di CRH e di vasopressina e normalizzando l'alterata espressione dei geni dei glucocorticoidi (meccanismo epigenetico). Fondamentale, fra i meccanismi antalgici degli antidepressivi, risulta essere l'incremento delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio l'interleuchina 10) che contrastano l'azione di quelle pro-infiammatorie, sia in senso antalgico che antidepressivo. In tal modo gli antidepressivi sono in grado di operare una riduzione della low grade inflammation (*inflammaging* nell'anziano) (Torta e Mussa, 2021). La posologia di un antidepressivo deve essere raggiunta gradualmente, ma incrementata sino alla minima dose efficace ben tollerata. Gli effetti collaterali, più frequenti e gravi che nel giovane adulto, dipendono inoltre dalla presenza di poli-farmacoterapia, in particolare a fenomeni di interazione fra psicofarmaci e terapie utilizzate per la malattia oncologica.

Alla terapia con psicofarmaci si associano altre opzioni di trattamento, soprattutto la *psicoterapia*, che risulta raccomandata nei soggetti con un livello di depressione da lieve a moderato, ma che rispondano a caratteristiche di cognitività e disponibilità adeguata. L'efficacia, anche nella depressione in età anziana, risulta particolarmente confermata per la terapia cognitivo-comportamentale e per

quella di problem-solving (Renn e Aréan, 2017). Risultano anche efficaci gli interventi psicologici con telemedicina, drammaticamente implementati nella fase di gestione dei pazienti nella fase di lockdown del COVID-19, in particolare per i soggetti anziani.

Gli *interventi psicologici*, sia da soli che in combinazione con quelli farmacologici, sono ampiamente raccomandati per il trattamento del dolore, soprattutto quando associato alla depressione. L'efficacia dei trattamenti psicologici sul dolore mira a ridurre gli aspetti cognitivi ed emozionali negativi ed a modificare i comportamenti maladattivi. Tra le molteplici possibilità di intervento psicologico, interventi più documentati e quindi raccomandabili, sono principalmente la terapia cognitivo comportamentale (CBT), la mindfulness e l'ipnosi per i quali risulta ampiamente documentata, dal neuroimaging, l'azione sulle aree cerebrali coinvolte nella modulazione del dolore e dell'umore (Castelnuovo, Torta et al., 2016).

### Bibliografia

- Castelnuovo G, Giusti EM, Torta et al. Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016, 19;7:115.
- Fourrier C, Sampson E, Mills NT, Baune BT. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo. *Trials.* 2018;20;19(1):447.
- Goldzweig G, Baider L, Rottenberg Y, Andritsch E, Jacobs JM. Is age a risk factor for depression among the oldest old with cancer? *Journal of Geriatric* 2018;9: 476–481
- Kok RM, Reynolds CF. Management of depression in older adults: A review. *JAMA* 2017; 317:2114–22.
- Li M, Kennedy EB, Byrne N et al. Management of depression in patients with cancer: a clinical practice guideline. *Journal of oncology practice* 2016; 12:747–56.
- Okanli A, Karabulutlu EY, Asi Karakaş S, Şahin Altun Ö, Yildirim N. Alexithymia and perception of illness in patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(3):e12839.
- Parajuli J, Berish D, Valenti KG, Jao YL. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older adults with cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2021; 12 618–622.
- Passik, SD., Lowery, A. Recognition of depression and methods of depression screening in people with cancer. In: Kissane, MM., Sartorius, N., editors. *Depression and Cancer.* Wiley and Sons; Oxford: 2011
- Renn BN, Areán PA. Psychosocial Treatment Options for Major Depressive Disorder in Older Adults. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2017;4(1):1-12.
- Saracino RM, Cham H, Rosenfeld B, J Nelson C. Latent Profile Analyses of Depressive Symptoms in Younger and Older Oncology Patients. *Assessment.* 2020;27(7):1383-1398.
- Torta R, Mussa A. *Psiconcologia: il legame fra psiche e soma.* Edi-Ermes Ed Milano, 2021

## CAREGIVING IN ELDERLY PATIENTS: EPIDEMIOLOGY AND UNMET NEEDS. RESULTS OF A PERSPECTIVE STUDY\*

*Alessandro Comandone, Marco Gonella, Samanta Clementi, Gianluca Cuomo, Serena Villa*

Dept of Medical Oncology Ospedale San Giovanni Bosco Torino; Psychooncology service Ospedale San Giovanni Bosco Torino

### Introduction

Family caregivers (FCGs) play a vital role in the direct care and support of patients with cancer. The importance of FCGs is significantly increasing given the shift to outpatient and home-based care, the increasing age of the population, the increase of median survival of the patients and social and economical changes during the COVID epidemics.

In our still ongoing study, we investigated the profile, the role and the needs of Caregivers assisting elderly patients with cancer.

### Patients and Methods

Since November 2020 until September 2021 865 new cancer Patients were visited and taken in care at the Dept of Medical Oncology of San Giovanni Bosco Hospital in Torino, Italy.

One hundred and sixty-three of them were aged more than 70 years (median 78 years, range 70- 92).

Stage II – III - IV lung, colorectal and pancreas carcinoma were the most represented diseases.

Interestingly no breast and ovarian cancer patients were included into the study: in fact female tumors are treated in a different Institution of the Department of Oncology.

The administered tests for elderly patients at time 0 were Bio-Psycho-Social test validated by the Regional Oncological Network and G8 validation test.

On the other, Burden intensity test was administered to Caregivers either at time 0 and at time 1 3 months after the first visit.

### Results

At time 0 the treatments of the 163 patients were: 30,1% medical therapy, 15,3 palliative cares, 12,3% surgery, 25,8% follow up.

At time 1 the 47 patients meet again 35% were in medical treatment, 22% in palliative care 29% in follow up.

At time 0 only 15% of patients reported some familial, social or financial problems connected with the insurgence of the disease.

At T1, following G8 score 41% of the survivors presented some problems.

Looking at the Caregivers, the most common people involved in such a role are daughter and sons (63.3%) with a median age of 50-59 years, followed by consort or partner (23.8%). Sisters and brothers represent a minority of the whole.

Thirty-two per cent of caregivers had middle school degree, 45,8% high school graduation.

46% were active in job, 30.5% retired, 8.5% unemployed.

The daily time of assistance was 2-4 hours in 66% of cases, 4-8 hours in 13.6%, 8-12 hours in 10.7%.

The duration of the assistance was < 6 months in 63,8% of cases and in 19% for 6-12 months.

The time of assistance is increasing with the progression of the disease: at time 0 70,6% caregivers were taking care of the Patients for 2-4 hours and only 12,9% for 4-8 hours. Continuous daily caregiving was a minor event (2,5%).

At time 1 caregiver was involved in assistance in 9,3% of the cases from 4 to 8 hours a day, and 9,3 % were near the Patient for 24 hours /day.

Among Caregivers at time 0, symptoms of burnout were light in 93,3% of cases and severe in 3.4%.

At the second interview light symptoms were recorded in 68.5%, 18.5 % were mild and 9.3% severe.

### Conclusions

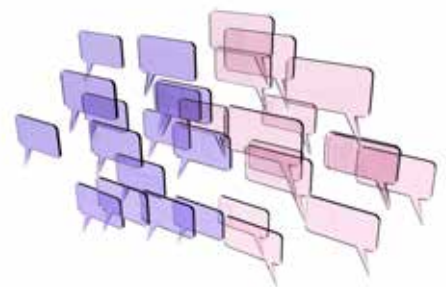
Caregivers play a fundamental role in the cancer Patients' care, mostly in oldest ones. The commitment of the Caregivers is hard, difficult and long lasting.

The preliminary results of our study confirm the need to improve Caregiver coping with continuous social, psychological and in few cases economical support.

The National Health System cannot substitute the precious and free of charge job of Caregivers and need the presence and cooperation of these generous people.

*\*The study is still ongoing and more definite results will be presented at the Congress.*





**Invecchiamento di successo 2021  
Forza e vulnerabilità degli anziani**

**Modelli organizzativi di Geriatria Sociale**

## THE WHO CONSTRUCT OF HEALTHY AGEING – LINKING GEROSCIENCE TO FUNCTIONING

*John Beard*

ARC Centre of Excellence in Population Ageing Research, University of New South Wales, Sydney

---

In 2015, WHO proposed a new conceptualisation of healthy ageing that focused on functional outcomes rather than the presence or absence of disease. At the core of this framework was the building and maintaining of the “functional ability” that enabled older adults to be and do the things they had reason to value. This functional ability is determined by both individual level characteristics and environmental characteristics, as well as the interaction between the individual and their environment. More recently, quantitative analysis has suggested how these individual level characteristics (termed intrinsic capacity) might be defined as a multilevel construct with overt functioning at the highest level, underpinned by the complex and dynamic physiologic and cellular changes that drive ageing at a lower level. This construct offers many opportunities for better measuring and monitoring health in older age. It also provides a framework by which geroscience might be measured in functional rather than disease based outcomes. This presentation will explore the WHO framing of healthy ageing and suggest at ways this might link to geroscience research and enable innovative hypotheses and analysis.

## INTEGRATED CARE FOR OLDER ADULTS: FROM HOSPITAL TO THE COMMUNITY

*Marco Inzitari*

Director of Integrated Care and Research, Parc Sanitari Pere Virgili  
 PI, Research group on Aging, Frailty and Transitions in Barcelona, Vall d'Hebrón Institut de Recerca (VHIR)  
 Professor of Aging, Universitat Oberta de Catalunya (UOC)  
 President, Catalan Society for Geriatrics and Gerontology

### Background

In aging populations, the idea that knowledge and practice of the care for older persons remains limited to specific healthcare professions or specialties is definitely overcome. Instead, new collaborative ways of providing integrated care for the elderly to the community are transforming the geriatric hospital into “liquid wards”, expanding to the patients’ homes and the community. In the last decades, the demographic and epidemiologic transitions, towards an increase of chronic multi-morbidity, has imposed the concepts of “care” on top of “cure of the disease”, the idea that “function in daily life” and “quality of life”, as outcomes, are more important than “survival”, and that not only physicians, but also different healthcare professions are required to collaborate in this seniors’ care. This new paradigm is even evolving, including different transformations, such as: i) we need a larger transdisciplinary collaboration of healthcare with social professionals and services, within an integrated care frame. Moreover, we have to proactively involve non-professional actors from the third sector (community resources, associations, volunteers), for a “salutogenic” approach. ii) We need to train older adults to get responsibility for their own care and we have to stimulate them to be involved in the design of new care models and services and in their evaluation. iii) We need a value-based and tailored approach, adjusted to the reserve or intrinsic capacity of the person, combining preventive interventions with rehabilitation and palliative care, according to the person’s needs.

Definitely, the majority of older adults wants to age at home, or as close as possible, and the society needs to provide this chance for them. In this sense, the pandemic is urging even more to promote integrated care models in the community, for a person-centered care and to avoid the risks associated with conventional hospitalization.

### Methods

My presentation at the Healthy Aging Week 2021 in Alba will pull together different examples of implementation-research on innovative complex interventions and new care models to attend older adults at home or close to it, contextualized in the city of Barcelona (Catalonia, Spain). The main ones include:

### Results

1. Since 2017, we implemented an innovative model of Geriatric Hospital at Home based on the principles of geriatric care (comprehensive geriatric assessment and a tailored plan by an interdisciplinary teamwork). This

resource, integrating geriatric expertise from physicians, nurses, physiotherapists, occupational therapists and social workers, has shown benefits in terms of functional recovery with lower costs, compared to conventional hospitalization, according to our own research (Mas MA, Inzitari M et al, *Age Ageing* 2017; Mas MA, et al, *J Am Ger Soc* 2019). During the pandemic, this model was potentiated to maintain social distances and for the collapse of conventional hospitals (OWN DATA).

2. In case the person cannot be treated at home for an excessive need of therapeutic insensitive or monitoring or for the lack of social support, specialized geriatric bed-based resources can be moved outside the acute hospital, into the community: this is the case of the acute geriatric hospitals in the community, providing care for older adults with exacerbated chronic diseases or minor diseases destabilizing a complex situation. Our collaborative work with colleagues of the Amsterdam Medical Center have described similar approaches of our “twins” units, with promising results in terms of home discharge and limited readmissions to the acute hospitals (Ribbink M, et al, *J Am Med Dir Ass* 2021).
3. Anticipating care from reactive approaches is the basis of the +AGIL Barcelona program, which aims to delay frailty and postpone disability in older adults. This program, in place since 2016, is an example of implementation-research to overcome the gap from bench (pure experimental setting) to bedside (the real world) and to convert to the results of clinical trials into stable real-life programs. A geriatric team (geriatrician + physical therapist), travelling weekly to a primary care center, provides a comprehensive geriatric assessment for older adults with initial frailty screened by the primary care team with the Gerontopole Frailty Screening Tool. Based on the assessment, they offer a tailored intervention plan, including 10 weekly sessions of group physical exercise, complemented by remote exercises (ViviFrail App), nutritional counseling (based on Mediterranean diet), recommendations to improve sleep, motivational interviewing, medication adequacy and screening for undesired loneliness. After a second visit at 3 months, the person is followed by the primary care teams and keeps active in existing community-resources. The main pillars of +AGIL are: a) care integration between different healthcare and community resources ; b) empowerment of the participant and technological support; c) sustainability (through reorganization

of existing resources); e) a participatory approach (the program was improved through co-design with users). Results show an improvement in physical performance, the main marker of early frailty, at 3 months (Pérez LM, et al, J Nutr Health Aging 2019) (also in participants with a higher degree of frailty or cognitive impairment), which was sustained at 6 months (own data). During the COVID-19 pandemic lockdown of 2020, despite a global decrease in physical activity (30%), associated with more pre-pandemic depressive symptoms, fatigue and reduced social relations, 20% of the active +AGIL participants were following the recommendations of the program (Pérez LM, et al, Int J Environ Res Public Health. 2021).

### **Common features**

These three examples of real life implementation-research share common features, including integrated and transdisciplinary care, shared goals, a rehabilitative approach, a technological component and the promotion of user participation for continuous improvement of complex interventions to bring care for older adults to the community. All aim to create sustainable innovative care models to stay in place after the research phase.

### **Discussion and future directions**

Within a person-centered framework, the mission of our research group, (Research on Aging, Frailty and Care Transitions in Barcelona or REFiT Bcn), attached to the primary care and geriatric trust Parc Sanitari Pere Virgili, is to create sustainable, responsible research and innovation on care models for older adults.

As a relevant next step, we are working to integrate the lessons learned from all these projects and to scale it up in a new implementation and innovation project on Integrated Home Care for older adults with and post-COVID-19 (ADMIT COVID-19), which is planned to start in early 2022. This project aims to redesign the care model in order to create a collaborative framework between healthcare resources, social services, older adults and their formal and informal caregivers, to increase the number of days spent at home in one year. This will be facilitated by a shared platform for the comprehensive geriatric assessment, to share tailored plans guided by artificial intelligence and to integrate sensors, plus a pilot with assistive robots. Hospital at home, the acute geriatric unit in the community and the preventive +AGIL program for persons with initial frailty will be integrated in ADMIT COVID-19. A demonstrative project will enroll 3000 frail or multi-morbid older adults. Together with the evaluation of the impact on health outcomes, patients and professionals experience and costs, a specific plan for the continuity and scale up of the program will be provided. We hope that this new project can give a definitive impulse to the transformation of care systems for older adults.

## ALTERNATIVE WELFARE MODELS FOR AN ACTIVE AGEING

*Gilberto Turati*

Professore Ordinario di Scienza delle Finanze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

Ageing is a story of improved material life conditions, increased wealth and better health. It is a story made of two different chapters: in the first chapter, it tells about an increase in life expectancy at birth (due to a strong reduction of infant mortality), and also in life expectancy at later ages (because of an improvement in the ability to treat life threatening conditions brought about by improvements in knowledge and in the organizations providing healthcare services). In the second chapter, it tells about improved equality for women, that increased their reproductive autonomy and their expectations over their careers and their life course.

The two chapters of the story are both clearly influenced by the development of the Welfare State. The first institutions that can be grouped under the heading of the Welfare State date back to the late decades of the XIX century. These early institutions speak about social achievements of workers. These achievements were new insurance schemes responding to social risks like illnesses, disability, or unemployment, all instances in which the worker (usually the man, the once-upon-the-time breadwinner) was unable (temporarily or permanently) to gain the labour income essential for his family. Supporting workers in bad times was a first important move toward the improvement of their material welfare in a world where this support was largely unavailable.

However, starting from these very early institutions, the most advanced democracies developed their own model of Welfare State following different tracks. Classifying these models comes with some simplifications but it is helpful in understanding the basic forces shaping the process of ageing (and, even more, active ageing). The traditional taxonomy, due to Esping-Andersen (1990), is based on the role that different actors (the State, the market and the family) play in shaping the Welfare State and in providing welfare services. The State is the prominent actor in the social-democratic model of Welfare State, which is typical of Nordic unitary countries like Denmark and Sweden. These are societies where a high level of taxation meets a high level of public spending, in search for a better equality in the welfare for all the citizens. The State helps the citizen from the cradle to the grave through generous and universal schemes, and this should guarantee equal opportunities to all. On the opposite, the market is the relevant actor in the liberal model of Welfare State. USA is the example that stands out. In the USA, it is to insurance markets and to healthcare markets that citizens need to refer to in order to obtain coverages and to satisfy their demand for care. The State is just responsible to intervene in those situations in which the markets are unable to deliver good outcomes. A prominent example in the USA is Medicare, a public

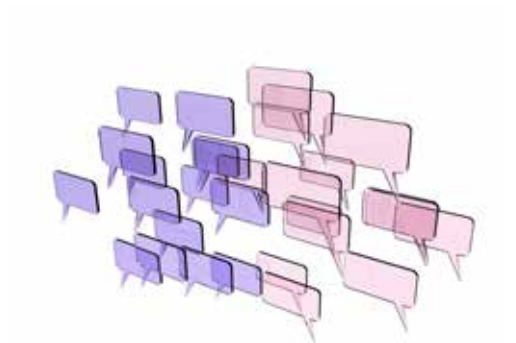
insurance scheme for the elderly, who will find difficult to obtain insurance coverage from private companies. In this model of Welfare State, inequalities are more likely to arise. A third archetypical model of Welfare State is the corporatist model, adopted by European continental countries like France and Germany. The model is largely based on social insurances financed by social contributions paid by workers, who are the focus of protection by Welfare State schemes. This is why the family needs to self-produce care services for the children and for the elderly, a task traditionally assigned to the woman. Southern European models, characterising Spain and Italy, stem for the corporatist model, and rely even more on the role of families in self-producing some of the services.

These initial differences and the development of Welfare State institutions throughout the years influenced both the gains in life expectancy (e.g., improving maternal and infant care, as well as the quality of hospital care; allowing for pension incomes for the elderly and the disabled) and the new roles for women in societies (e.g., introducing new care services for very young children and for the elderly). As a consequence, different Welfare State models are not only associated with different processes of ageing (because of different life expectancies and different fertility rates), but also with different processes of active ageing. For instance, generous pension benefits and a healthcare system providing universal access to care shape incentives toward early retirement. On the contrary, small public pensions and a private insurance model for healthcare likely push individuals to continue to work beyond the pension age defined by the law.

Somewhat surprisingly, the research on the relationship between active ageing and Welfare State institutions is largely underdeveloped. However, very recent work (like the paper by Madero-Cabib et al., 2020) suggests that this is a fruitful avenue to improve our understanding of active ageing. In a policy perspective, this analysis will also be helpful in shaping policies to define alternative welfare models for an active ageing.

### References

- Esping-Andersen, G. (1990), *The three worlds of welfare capitalism*, Princeton University Press.
- Madero-Cabib, I., Corna, L., Baumann, I. (2020), *Ageing in Different Welfare Contexts: A Comparative Perspective on Later-Life Employment and Health*, *J. Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, Vol. 75, No. 7, 1515–1526.



**Contributi scientifici premiati dalla Fondazione Ferrero**

## ALPHA-LIPOIC ACID AND PALMITOYLETHANOLAMIDE IN THE CONTROL OF OXIDATIVE STRESS AND CYTOKINE STORM TYPICAL OF COVID-19

Mahitab Farghali, Sara Ruga, Rebecca Galla, Claudio Molinari, Francesca Uberti

Laboratory Physiology, Department of Translational Medicine, UPO – Università del Piemonte Orientale

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### State of the art

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic, first reported in Wuhan, China in December 2019, has moved across the globe at an unparalleled speed, and is having a profound and yet still unfolding health and socioeconomic impacts. In an infectious disease as heterogeneous as COVID-19, host factors are the key to determine disease severity and progression. A factor that caused an increase in the number of COVID-19 cases in Italy was the high age of the population, which placed the country among those most affected by the pandemic. The case fatality ratio (CFR) ranges from 0.4% or less in patients aged 40 and under, 1% in the 50s, 3.5% in the 60s, 12.8% in the 70s, to 20, 2% in the 80 years. and above. According to this, the global scientific community is striving to understand the pathophysiological mechanisms in order to develop effective therapeutic strategies for COVID-19 patients, with particular attention to the elderly. In COVID-19, several immunological studies were initially reported from clinical observations. Instead of proposing age-related chronic inflammation individually as mechanisms underlying this vulnerability, the immune hypothesis integrates the cytokine storm as complex immune mechanisms that could provide a basis for interventional strategies, such as anti-IL-6 therapy and immunization with COVID-19 vaccines. The aim of this work is to investigate the possible role of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) and palmitoylethanolamide (PEA), in counteracting the mechanisms in overproduction of reactive oxygen species (ROS) and inflammatory cytokines.

### Methodology

We developed an *in vitro* model of COVID-19 syndrome, using air-liquid interface (ALI) culture, to investigate the effects of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) and palmitoylethanolamide (PEA), either alone or in combination, to support the cellular mechanisms to prevent or restore the damage by inflammatory conditions. Primary Human Small Airway Epithelial Cells (HSAEC) and Human monocytic THP-1 cells were used to investigate the effects of ALA and PEA to prevent the inflammatory conditions caused by lipopolysaccharide (LPS) as a side effect to mimic COVID-19 syndrome. LPS-stimulated human epithelial lung cells mimic the pathogen-associated molecular pattern and reproduces the cell signaling pathways in cytokine storm syndrome. In this model of acute lung injury, the combination effects of ALA and PEA, administered before and after LPS injury, were investigated.

### Results

Our data demonstrated that a combination of 50  $\mu$ M ALA + 5  $\mu$ M PEA can reduce ROS and nitric oxide (NO) levels modulating the oxidative stress involved on COVID-19 infection when administered either before or after LPS-induced damage. In addition, the IL- $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  and IL-10 analysis support the beneficial role exerted by the antioxidant and anti-inflammatory properties of combined ALA and PEA to help and restore the cytokine balance reducing the conditions leading to the storm. These data were confirmed also by the attenuation of TLR4, which is the mediator of lung damage caused by COVID-19. All results demonstrated that the best outcome was when the combination was administered after LPS, thus reinforcing the hypothesis that ALA cooperated with PEA to modulate the key point of cytokine storm syndrome.

### Conclusions

This work supports for the first time the possibility of ALA and PEA to become a new therapeutic strategy to treat COVID-19 by restoring the cascade activation of the immune response and acting as a powerful antioxidant, thanks also to the synergistic effect exerted by the two combined substances. PEA revealed its ability to mitigate "cytokine storm syndrome", explaining its ability to act as a mast cell stabilizer. PEA demonstrated to have multitarget action related to several signaling pathways, which include TLR, nitric oxide, IL-6 and IL-1b by binding TLRs. Based on this, the study confirmed a possible synergistic effect of an antioxidant molecule, ALA, and an anti-inflammatory, PEA, to reduce the molecular effects that characterize the cytokine storm syndrome typical of COVID-19. Therefore, this new combination could be used to protect patients from the development of the severe consequences observed in this disease.

### References

Uberti, F., Ruga, S., Farghali, M., Galla, R., & Molinari, C. (2021). A Combination of  $\alpha$ -Lipoic Acid (ALA) and Palmitoylethanolamide (PEA) Blocks Endotoxin-Induced Oxidative Stress and Cytokine Storm: A Possible Intervention for COVID-19. *Journal of dietary supplements*, 1–23. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1966152>

## RUOLO DELLE EXTRACELLULAR VESICLES PLASMATICHE NEI MECCANISMI DI INFLAMMAGING, DANNO CARDIOVASCOLARE E DEFICIT COGNITIVO DEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA AVANZATA

Marita Marengo<sup>1</sup>, Guido Merlotti<sup>2</sup>, Nicola Origlia<sup>3</sup>, Irene Peterlongo<sup>2</sup>, Peter Stenvinkel<sup>4</sup>, Giovanni Camussi<sup>5</sup>, Vincenzo Cantaluppi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SC Nefrologia e Dialisi, ASLCN1, Cuneo; <sup>2</sup>Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara

<sup>3</sup>CNR Neuroscienze, Pisa; <sup>4</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>5</sup>Università di Torino

**Area tematica:** Immunosenescenza

### Introduzione

I pazienti con malattia renale cronica avanzata (CKD) si caratterizzano per la presenza di una senescenza tissutale accelerata con una differenza significativa tra età cronologica e biologica. I meccanismi di inflamming e di immunosenescenza CKD-correlati aumentano il rischio di eventi cardiovascolari: diversi mediatori infiammatori, tra cui le extracellular vesicles (EV), possono avere un ruolo in questi eventi biologici. Le EV sono microparticelle coinvolte nella comunicazione intercellulare tramite il transfer di proteine, lipidi e materiale genetico (mRNA e microRNA) alle cellule target.

### Scopo del lavoro

- 1) Isolamento e caratterizzazione fenotipica delle EV derivate da plasma di pazienti CKD.
- 2) Correlazione tra la concentrazione e l'espressione di specifiche proteine e microRNAs delle EV con parametri clinici di funzione cardiovascolare e cognitiva.
- 3) Studi *in vitro* degli effetti delle EV isolate sulla disfunzione e senescenza vascolare.

### Metodi

Abbiamo arruolato 50 pazienti con CKD avanzata, isolato le EV plasmatiche mediante ultracentrifugazione e le abbiamo analizzate per concentrazione/dimensione (Nanosight), espressione delle proteine di superficie (FACS) e di microRNAs (qRT-PCR). I pazienti sono stati sottoposti a: ecocardiografia, misura della pulse wave velocity (PWV), valutazione dello spessore dell'intima carotidea, Mini Mental test (MMT) e Beck Inventory Scale (BDI) rispettivamente per la diagnosi di deficit cognitivo e di depressione. Gli effetti biologici delle EV isolate sono stati valutati *in vitro* su cellule endoteliali (biodisponibilità di NO, generazione di ROS, transizione endotelio-mesenchimale), su cellule muscolari lisce umane (differenziamento osteoblastico con test di calcificazione) e su cellule del sistema immunitario (monociti, neutrofili, NK cells). Inoltre, le EV sono state utilizzate su vasi arteriosi isolati per la valutazione della capacità di vasoconstrizione/vasodilatazione e dell'espressione delle proteine delle tight junctions.

### Risultati

Le EV plasmatiche isolate hanno una concentrazione significativamente aumentata rispetto a quelle provenienti da una coorte di controllo comparabile per età e sesso. Le EV derivano principalmente da cellule endoteliali, piastrine e monociti ed esprimono sulla loro superficie proteine

coinvolte nei meccanismi di infiammazione, apoptosi e senescenza (C5b9, tissue factor, CD40-ligand, ICOS, Fas-ligand). Le EV portano alcuni microRNAs noti per svolgere un ruolo nei meccanismi di disfunzione endoteliale e calcificazione vascolare (miR17a-5p, miR92a, miR423-5p, miR451, miR223). Di particolare interesse è il riscontro della correlazione delle EV di origine endoteliale (CD31+) con la rigidità arteriosa e quella delle EV di origine piastrinica (CD62P+) con lo spessore dell'intima carotidea e con il deficit cognitivo. *In vitro*, le EV inducono disfunzione endoteliale con aumentata produzione di ROS, favoriscono la transizione endotelio-mesenchimale e aumentano l'adesione infiammatoria di monociti sull'endotelio. Sulle cellule muscolari lisce le EV aumentano i processi di calcificazione e l'espressione genica di molecole coinvolte nella trasformazione osteoblastica come Runx-2. Inoltre le EV sono internalizzate in tutte le cellule del sistema immunitario inducendo un'aumentata risposta infiammatoria dei monociti e dei neutrofili ed una riduzione della funzionalità delle NK cells. Sui vasi arteriosi isolati abbiamo osservato che le EV di pazienti CKD, ma non quelle provenienti da controlli sani, riducono in modo significativo la capacità di vasodilatazione NO-dipendente e l'espressione delle molecole delle tight junctions (JAM 1 e claudin), suggerendo un ruolo delle EV stesse nell'aumento delle permeabilità endoteliale in distretti specifici quali la barriera ematoencefalica (BEE). Infatti, studi preliminari nei topi hanno dimostrato come le EV plasmatiche siano in grado di attraversare la BEE localizzandosi in diverse aree cerebrali con un possibile effetto neurodegenerativo diretto. A testimonianza di questo dato abbiamo osservato una correlazione inversa tra la concentrazione plasmatica delle EV e i livelli di Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), un fattore di crescita essenziale per la maturazione e la plasticità neuronale.

### Conclusioni

Le EV plasmatiche appaiono essere dei potenziali biomarkers e mediatori di accelerata senescenza cardiovascolare e neurologica, fornendo una possibile spiegazione biologica alle disfunzioni d'organo tipiche dei pazienti con CKD avanzata. Studi futuri mirati alla modulazione del fenotipo delle EV circolanti mediante nuovi approcci terapeutici basati su trattamenti dialitici innovativi o sulla dieta potrebbero limitare i meccanismi di inflamming ed immunosenescenza EV correlati.



## A HYPOTHESIS ON THE LACK OF EFFICACY OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION TO TREAT CANCER-ASSOCIATED MUSCLE WASTING

Tommaso Raiteri<sup>1</sup>, Simone Reano<sup>1</sup>, Ivan Zaggia<sup>1</sup>, Andrea Scircoli<sup>1</sup>, Flavia Prodam<sup>2</sup>, Nicoletta Filigheddu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept of Translational Medicine; <sup>2</sup>Dept of Health Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara, Italy

**Area tematica:** Oncogeriatrics

### State of the art

Skeletal muscle wasting represents one of the main overlapping features between the physiological age-related sarcopenia and cachexia, which often associates with an underlying disease, such as cancer. Hormonal network dysregulation co-occurs in both sarcopenia and cachexia and could participate in skeletal muscle decline. In humans, vitamin D (VD) is one of these hormones often reduced, and, given the relationship between VD levels and muscle mass and functionality, its supplementation has been proposed as a therapeutic strategy to prevent or treat muscle wasting in both sarcopenia and cachexia. However, while in elderly subjects, VD supplementation restores muscle strength and prevents muscle mass loss [1], VD administration is ineffective to counteract cancer cachexia-associated muscle wasting both in patients and in animal models [2,3]. We recently showed *in vitro* that different vitamin D metabolites have opposite direct effects on muscle cells.

Specifically, cholecalciferol (VD3) and 25(OH)D3 have an anti-atrophic activity, 1,25(OH)2D3 induces atrophy, and 24,25(OH)2D3 is anti-atrophic at low concentrations and atrophic at high concentrations [4,5]. We compared key regulators of VD metabolism in cachectic and old animals, hypothesizing that a dysregulated VD metabolism in cachexia may lead to different production of protective versus pro-atrophic metabolites, which, in turn, could explain the lack of effectiveness of VD supplementation in cachexia.

### Methods

The expression of the VD hydroxylases, responsible for the formation of different VD metabolites, was assessed through real-time PCR in different anatomic district of three mice groups: cachectic (cachexia induced by Lewis lung carcinoma cells), sarcopenic (24 months-old mice) and healthy young mice as control.

### Main results

Our data reveal a differential expression of some VD hydroxylases in several tissues from old sarcopenic mice compared to tissues from mice with cancer cachexia. In detail, we found that in the kidney, the main organ responsible for the conversion of 25VD in 1,25VD, the expression on 1 $\alpha$ -hydroxylase is dramatically higher in tumor-bearing animals than in control and sarcopenic mice. Furthermore, the expression of 24-hydroxylase is deregulated as well, resulting in significantly lower levels in cachectic mice compared to controls. In Tibialis Anterior muscle, 1 $\alpha$ -hydroxylase expression pattern perfectly mirrors what

has been observed in the kidney, indicating that different pathophysiological conditions might be characterized by a different status of VD hydroxylases.

### Conclusions

Overall, our findings suggest that VD3 supplementation *in vivo* (where it is physiologically converted in 25VD and 1,25VD) can result in a combination of effects due to the simultaneous action of different vitamin D metabolites, each of which with its own pro- or antiatrophic activity, providing a putative explanation for the contrasting outcomes of VD3 supplementation in different conditions. In conclusion, our findings suggest the need for a for patient-tailored VD supplementation by assessing, beforehand, the levels of as many as possible vitamin D metabolites as a readout of the activity of different hydroxylases, thus avoiding the increase of the pro-atrophic metabolites and ensuring the appropriate balance towards anti-atrophic VD metabolites.

This work was funded by the Italian Ministry of University and Research program "Departments of Excellence 2018-2022", AGING Project – Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale.

### References

1. Cangussu LM et al. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2413-21. doi: 10.1007/s00198-015-3151-9.
2. Scher HI et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2191-8. doi: 10.1200/JCO.2010.32.8815.
3. Camperi A et al. Vitamin D and VDR in cancer cachexia and muscle regeneration. *Oncotarget.* 2017;8(13):21778-21793. doi: 10.18632/oncotarget.15583.
4. Sustova H et al. Opposing effects of 25-hydroxy- and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-vitamin D3 on pro-cachectic cytokine-and cancer conditioned medium-induced atrophy in C2C12 myotubes. *Acta Physiol (Oxf).* 2019;226(3):e13269. doi: 10.1111/apha.13269.
5. Alves Teixeira M et al. Cholecalciferol (vitamin D3) has a direct protective activity against interleukin 6-induced atrophy in C2C12 myotubes. *Aging (Albany NY).* 2021;13(4):4895-4910. doi: 10.18632/aging.202669.

## THE EFFECT OF FRAILTY ON SHORT AND MEDIUM-TERM MORTALITY OF PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE-19: THE FRACOVID STUDY

*Isabella Ceravolo, Alice Margherita Ornago, Alberto Finazzi, Paola Rebora, Emanuele Focà, Alberto Zucchelli, Stefania Arsuffi, Paolo Mazzola, Alessandra Marengoni, Giuseppe Bellelli*

Ospedale San Gerardo, Monza

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Background

The COVID-19 pandemic has led to death especially the oldest people. However, the risk of death was not homogenous among all the older people. Frailty assessment can detect heterogeneity in risk among people of the same chronological age. This study aims at assess the association between frailty and in-hospital and medium-term mortality in middle-aged and older adults with COVID-19 during the first two pandemic waves.

### Methods

This is a multicentric study. Inclusion criteria were: COVID-19 infection diagnosed by positive nasopharyngeal swab polymerase chain reaction (PCR) test, clinical and instrumental evidence, and age > 18 years. All patients underwent an assessment of frailty in two different ways: a Frailty Index (FI) was calculated as the ratio between deficits presented and total deficits considered for each patient (theoretical range 0-1); we also assessed the Clinical Frailty Scale (CFS), a nine-point scale, referring to the period before symptom onset. Mortality at follow-up was ascertained from a regional registry.

### Results

In total, 1344 patients were included; median age 68 years (Q1-Q3, 56-79); 857 (64%) were men. Median CFS score was 3 (Q1-Q3 2-5) and was lower in younger vs older patients. Median FI was 0.06 (Q1-Q3 0.03-0.09) and increased with increasing age. Overall, 244 (18%) patients died in-hospital and 288 (22%) over a median follow-up of 253 days. FI and CFS were significantly associated with risk of death. In two different models using the same covariates, each increment of 0.1 in FI increased the overall hazard of death by 35% (HR= 1.35, 95%CI 1.23-1.48), similar to the hazard for each increment of CFS (HR=1.37, 95%CI 1.25-1.50).

### Conclusions

Frailty is an important predictor of in-hospital and medium-term mortality associated with COVID-19. For this reason we suggest that frailty assessment should be routinely assessed in these patients.

## DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A FRAILTY INDEX IN PRIMARY CARE IN ITALY: THE HEALTH-SEARCH FRAILTY INDEX

*Alberto Zucchelli<sup>1</sup>, Davide Liborio Vetrano<sup>2</sup>, Alessandra Marengoni<sup>1</sup>, Graziano Onder<sup>3</sup>, Roberto Bernabei<sup>4</sup>, Francesco Lapi<sup>5</sup>, Claudio Cricelli<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>4</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano; <sup>5</sup>Italian College of General Practitioners and Primary Care, Firenze

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### Introduction/State of the Art

Early identification of older individuals affected by frailty is pivotal to deliver personalized and patient-centred care. A frailty index in primary care has already been built and implemented in the United Kingdom. We aimed to develop and validate a frailty index using data derived general practitioners' (GP) data in Italy.

alth-related outcomes and measures in older persons. The HS-FI can help GPs to readily identify the smaller proportion of their patients that is likely to benefit from personalized and patient-centred care.

### Methods

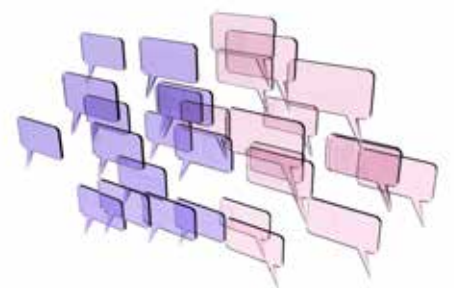
The Health Search Database (HSD - N = 308208), an Italian primary care database started in 1998, has been used for the development and internal validation of the Health-Search frailty index (HS-FI). An optimization algorithm was used to selected which deficits (among the 101 identified) to include in HS-FI, in order to maximize its discriminative ability in the prediction of mortality in the whole population and in age-,sex-, and geographic area subsamples, employing a randomly selected subsample of HSD (60%). The Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K - N = 3363), a Swedish ongoing population-based study started in 2001, was used to externally validate HS-FI and test its association with outcomes not available in HSD. Hazard ratios (HR) derived from cox regression models were used to categorize the HS-FI in 4 categories (absent, mild, moderate, and severe frailty).

### Results

The HS-FI included 25 deficits. The HS-FI was associated with 1-year, 3-year, and 5-year mortality and first hospitalization in both the internal and external validation datasets, even after adjustment for age and sex. In SNAC-K, the HS-FI was found to be associated with loss of function, slow walking speed, reduced grip strength, incident falls, and incident dementia, even after age and sex adjustment. The discriminative ability for the prediction of mortality ranged between 0.69 (persons older than 70) to 0.84 (whole sample) in the validation datasets. Three-year mortality in HSD ranged between 2.0% among those without frailty (58.0% of study population, HS-FI = 0, HR = 1) to 33.0% for those affected by severe frailty (3.7% of study population, HS-FI = 0.24+, HR = 16.7).

### Conclusions

The HS-FI, based on 25 deficits directly retrievable from Italian GPs' software, exhibits a high discriminative ability in the prediction of mortality and its external validation suggests it is strongly associated with other important he-



**Call For Abstract**

## UNO STRUMENTO INNOVATIVO PER IL SUPPORTO DELL'ANZIANO CON MALATTIA CRONICA INTESTINALE

Caterina Lia<sup>1</sup>, Valeria Figini<sup>2</sup>, Marcello Figus<sup>1</sup>, Marco Daperno<sup>3</sup>, Rodolfo Rocca<sup>3</sup>, Guido Pagana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Politecnico di Torino; <sup>2</sup>LINKS Foundation; <sup>3</sup>Unità di Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano

### Area tematica: Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

La telemedicina sta dimostrando la sua applicabilità e i numerosi vantaggi che questa apporta nella sanità come supporto alla medicina tradizionale. Su queste basi è stato sviluppato il progetto IBD tool, che consiste in una web-app tramite la quale sono seguiti alcuni dei pazienti affetti da IBD (Inflammatory Bowel Disease) dell'*Ospedale Ordine Mauriziano di Torino*. Tale web-app somministra ai pazienti dei questionari specifici, sia di impronta clinica sia basati sulla valutazione delle abitudini e della qualità della vita. Ad oggi, il 9,2% degli utenti registrati in IBD tool è nella fascia di età dai 65 anni. Un numero sempre crescente di pazienti con malattie croniche intestinali, in particolare malattia di Crohn e retocolite ulcerosa, si trova nella fascia di età geriatrica. Questo è dovuto sia ai pazienti che grazie alle terapie raggiungono quest'età, sia al crescente numero di nuove diagnosi effettuate tardivamente. La frequenza in quest'ultimo gruppo raggiunge ormai l'11-15% di tutte le diagnosi di IBD [1]. I pazienti anziani ospedalizzati con IBD si trovano solitamente in condizioni molto gravi, risulta infatti la loro mortalità superiore specie in caso di chirurgia d'urgenza, essendo il paziente geriatrico già soggetto a un maggiore rischio di infezioni. Da qui si evince quanto la prevenzione, intesa come la tempestività per evitare che la situazione medica del paziente degeneri, sia necessaria.

Lo stato dell'arte che ha ispirato lo sviluppo di questa piattaforma è una tecnologia olandese, *myIBDcoach*, nata nel 2017 ed utilizzata per la raccolta dati inerenti alla condizione clinica dei pazienti [2]. La piattaforma è integrata con informazioni pertinenti consultabili e questionari compilabili. È proprio partendo da queste basi che IBD tool è stata sviluppata ed ampliata. In aggiunta alle funzionalità presenti nell'applicazione olandese, IBD tool permette la comunicazione medico-paziente tramite chat dedicata, presenta una dashboard che consente all'ospedale di monitorare la situazione globale dello stato di malattia degli utenti registrati ed infine presenta una sezione assimilabile ad una cartella sanitaria virtuale che permette di visualizzare ed archiviare i dati clinici per ogni paziente.

Dal punto di vista tecnico l'applicazione ha una classica struttura client-server, il backend è stato sviluppato in linguaggio Java.

Il frontend, invece, è stato sviluppato in Angular, framework che rappresenta l'interfaccia con cui l'utente interagisce. Il tutto è stato progettato tenendo conto delle esigenze e delle richieste effettuate dai medici, senza trascurare gli aspetti legati alla semplicità d'uso dell'applicazione per medici e pazienti. IBD tool integra quindi le tecnologie più recenti, al fine di velocizzare ed ottimizzare

il monitoraggio dei pazienti, permettendo al clinico di intervenire tempestivamente in caso di emergenza.

Grazie a IBD tool i medici possono seguire l'evoluzione della malattia nel corso del tempo, avendo la possibilità di individuare i periodi di remissione e di recidiva e di ridurre la frequenza di ospedalizzazione dei pazienti. Inoltre, IBD tool è un potente strumento di empowerment anche per i pazienti, che grazie alla web-app sono sempre in stretto contatto con il personale sanitario che li ha in cura e non si sentono trascurati nei mesi che normalmente intercorrono tra una visita e l'altra.

Ad oggi circa 583 pazienti sono seguiti tramite IBD tool, di questi 54 sono sopra i 65 anni. Dalle analisi condotte, tra questi sono circa 41 gli anziani che utilizzano regolarmente la web-app (il 75,9% nella fascia d'età) e riescono facilmente ad interagire con essa. L'anziano di oggi ha un approccio alla tecnologia totalmente diverso rispetto all'anziano di ieri, questo è probabilmente dovuto ad una scolarizzazione differente. È sicuramente più proattivo ed è ben noto come la tecnologia possa essere un importante strumento per lo stimolo intellettuale. IBD tool può quindi avere per l'anziano anche un ruolo sociale oltre che terapeutico. L'applicazione è stata inoltre sviluppata in modo da poter essere utilizzata da chiunque grazie alla sua semplicità ed intuitività d'uso. Questo ha sicuramente aiutato anche coloro che non hanno una buona dimestichezza con le tecnologie, in questa categoria rientrano spesso i pazienti in età geriatrica che risultano però attivi in egual misura rispetto ai pazienti appartenenti alle altre fasce di età.

In questo primo anno di uso della piattaforma, la telemedicina si è dimostrata un valido supporto per il trattamento delle malattie croniche intestinali, fornendo ai clinici un mezzo versatile per il monitoraggio dei pazienti. Anche alla luce dell'attuale situazione sanitaria, è sempre più evidente che al giorno d'oggi il sistema sanitario non può prescindere dalla telemedicina; l'applicazione di queste tecnologie permette, infatti, di fornire servizi sanitari a distanza validi per il monitoraggio e l'assistenza dei pazienti.

Germana Pareti

Dipartimento di Filosofia e Scienze dell'Educazione, Università di Torino

### Area tematica: Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

Nel 2009, in occasione della presentazione degli atti di un convegno dedicato al binomio “salute e benessere” nel contesto urbano, il neurologo Oliver Sacks commentava che in 40 anni di carriera aveva osservato due generi di terapia non farmacologica “vitalmente rilevanti” per i pazienti affetti da malattie croniche neurologiche. Erano la musica e il giardinaggio. Riprendendo il concetto di “biofilia” introdotto negli anni Settanta dal sociobiologo Edward O. Wilson per definire la propensione “innata e geneticamente determinata” del genere umano verso la vita e tutti gli aspetti del mondo naturale, Sacks ne suggeriva un sottotipo, l'*ortofilia*, intendendo con questo concetto uno “speciale desiderio per il giardinaggio”. Sacks osservava che, in un giardino ricco di varietà di fiori e piante, pazienti con la sindrome di Tourette o il Parkinson apparivano stimolati, senza alcun tic né difficoltà di movimento, ma in grado di salire e scendere dai massi senza alcun aiuto. Ai malati di Alzheimer, con problemi di orientamento e incapaci persino di infilarsi le scarpe o di usare gli attrezzi da cucina, non occorre spiegare che cosa fare in giardino, e nessuno di loro aveva mai piantato le piantine “a testa in giù”. A parere di Sacks, gli effetti benefici e il potere “ristorativo” della natura non si limiterebbero alla sfera emozionale e spirituale, riflettendosi anche sulle condizioni fisiche e neurologiche. Per questa ragione, molte case di cura e istituzioni sanitarie erano state progettate come ambienti circondati da ampi giardini o da spazi aperti con *patios* forniti di vasi per favorire il contatto dei pazienti con le piante (1).

Nell'ultimo decennio, applicando le conclusioni sui benefici del *biophilic design* esposte nei lavori pionieristici di Stephen Kellert, l'idea del potere curativo della natura è tenuta in grande considerazione nell'ambito della progettazione di edilizia sanitaria destinata agli anziani (2) o quantomeno di ambienti dove anziani con disabilità varie possano spostarsi e svolgere le normali attività di shopping, toeletta ecc. (3). Nei paesi arabi e orientali, laddove sono prioritarie la vicinanza alla famiglia e l'interazione con i parenti, il cosiddetto *aging in place*, non sempre disponendo le abitazioni di condizioni ottimali per un “invecchiamento di successo”, si evince l'importanza di servizi di *smart-home*, “case intelligenti” tecnologicamente avanzate, in grado di assicurare esperienze biofiliche in un contesto naturale. Gli effetti positivi riscontrati in soggetti di età superiore ai 50 anni sono evidenti sul piano fisico e mentale, e comprendono il miglioramento della qualità del sonno, del bioritmo, della funzionalità motoria (con un minor numero nonché minor gravità di cadute negli anziani abituati a passeggiare all'aperto), gratificazioni

emotive, riduzione di ansia e stress, più elevate aspettative di vita, recupero psicologico e cognitivo con conseguenti cambiamenti comportamentali positivi. Ovviamente, laddove – come nei moderni centri urbani – non fosse possibile il contatto con la natura, in suo luogo, si ricorrerà a un'esperienza indiretta, con soluzioni tecnologicamente avveniristiche, che prevedono l'impiego di sensori e di sistemi di monitoraggio di ventilazione, temperatura, umidità, nonché di video e schermi per la proiezione di cieli, luce solare e paesaggi virtuali ecc., che mirano a riprodurre le caratteristiche naturali come se fossero reali (4).

A fondamento di questa visione, vi è un approccio che si propone come fine un processo di guarigione volto al ripristino dello stato di salute con il contributo di fattori psicologici, ambientali, culturali e sociali, e non soltanto per mezzo di pratiche e strumenti medici. Nella letteratura di area anglosassone, questa idea è espressa con la contrapposizione tra “healing” e “curing”, e non trascura il ruolo dell'esperienza *multisensoriale*, quindi non solo della vista, ma altresì del tatto, dell'udito e dell'olfatto: una tesi oggi condivisa interdisciplinariamente, oltre che in medicina, in filosofia e bioarchitettura.

### Bibliografia

- 1) O. Sacks, “Foreword”, in *Restorative Commons: Creating Health and Well-being through Urban Landscapes*, a cura di L. Campbell e A. Wiesen, General Technical Report NRS-P-39, Newtonsquare 2009, pp. 1-3.
- 2) Per una rassegna, cfr. S. Totaforti, *Applying Benefits of Biophilic Theory to Hospital Design*, “City, Territory and Architecture”, 5, 1, 2018, <https://doi.org/10.1186/s40410-018-0077-5>.
- 3) I. Grazuleviciute-Vileniske et al., *Aging, Living Environment, and Sustainability: What Should be Taken in Account?*, “Sustainability”, 12, 2020, 1853, doi:10.3390/su12051853
- 4) E.J. Lee, S.J. Park, *A Framework of Smart-Home Service for Elderly's Biophilic Experience*, *ivi*, 12, 2020, 8572, doi:10.3390/su12208572.

## PIANO LOCALE CRONICITÀ: UNA FOTOGRAFIA DELL'ARRUOLAMENTO GENERE-SPECIFICA

Annamaria Gianti<sup>1</sup>, Elio Laudani<sup>1</sup>, Stefano Bernocco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SSCC Distretti Sanitari ASLCN2; <sup>2</sup>SC Medicina Generale ASLCN2

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### Stato dell'arte

La patologia cronica è un tratto distintivo dei Paesi a sviluppo economico avanzato, fra cui l'Italia.

La prevalenza è in costante crescita ed è connessa a differenti fattori: invecchiamento della popolazione, aumento della sopravvivenza dovuta al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e socioeconomiche, agli stili di vita, all'evoluzione delle terapie.

Il quadro sulla cronicità presenta nel nostro Paese varie differenze di genere, correlate principalmente alla differente struttura delle due popolazioni (il comparto femminile è più rappresentato nella categoria degli anziani), che si acquisiscono con l'età.

### Metodi

Nell'ambito del Piano Locale della Cronicità, declinazione del più ampio Piano Nazionale della Cronicità, i medici di medicina generale (MMG) dell'ASLCN2 sono stati invitati ad arruolare i loro assistiti inquadrabili come "cronici e/o fragili" in vista dell'invio al *Consultorio Cronicità* (CC). L'arruolamento è avvenuto tramite scheda informatica redatta dai Distretti dell'ASLCN2 disponibile sul portale dei MMG.

La scheda, oltre ai dati anagrafici, richiede anche dati sanitari e sociali genere orientati, in ottemperanza al Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (attuazione dell'articolo 3, comma 1, Legge 3/2018) del 2019.

Gli item indagati prevedono il tipo di patologia cronica e la sua stadiazione (bronco pneumopatia cronica ostruttiva-BPCO, scompenso cardiaco-ICC, diabete mellito tipo2-DMT2, malattia renale cronica-MRC), il fumo, le misure antropometriche, la terapia farmacologica, lo stato vaccinale (anti-influenzale e anti-pneumococco), esami recenti (emocromo, spirometria, ecocardiogramma); il MMG ha definito per ciascun paziente anche il *grado di fragilità* secondo la scala canadese adottata come riferimento.

### Risultati

Il numero totale degli arruolati sui Distretti di Alba e di Bra è pari a 1333 soggetti, avendo posto come termine per una prima indagine statistico-epidemiologica le registrazioni effettuate entro il giorno 22 febbraio 2020, prima dell'emergenza COVID-19.

Si è proceduto con una stratificazione dei dati genere-specifica; considerando i soggetti di età  $\geq 65$  anni, la ripartizione per sesso è di 709 M (53.1%) e 624 F (46.8%); gli over 85 anni risultano 17.5% M e 27.5% F; i soggetti con

età  $< 65$  anni non definibili anziani e tuttavia affetti da uno stato di cronicità che necessita cure ed assistenza a lungo termine, risultano essere 16.1% M e 18.2% F.

L'analisi mostra che il dato sulla fragilità è stato compilato per 939/1333 soggetti, pari al 70.4%; la scala prevede 9 gradi progressivi, di cui i gradi 1-3 corrispondono ad uno stato di salute ed autonomia ancora conservato, mentre i gradi  $\geq 4$  spaziano da una situazione di salute e dipendenza relativa (grado 4) fino alla condizione di terminalità (grado 9). A questo ultimo raggruppamento (gradi  $\geq 4$ ) confluiscono il 51.2% delle donne ed il 42.6% degli uomini; questo dato è in linea con la letteratura internazionale che cita il "*paradosso di genere*", cioè una condizione di aspettativa di vita media maggiore nelle donne, tuttavia gravata dalla disabilità.

Nell'ambito della tipologia di malattie croniche registrate dai MMG, la BPCO presenta una prevalenza maschile del 52.3% e femminile del 40.7%; il DMT2 è ripartito in 48.3% F e 51.7% M, ICC 47.3%F, 52.6% M, mentre la MRC è distribuita al 36.3% nel sesso femminile e al 63.7% nel sesso maschile.

Sono state prese in considerazione le frequenti condizioni di *cronicità associate*, che hanno mostrato i seguenti risultati; BPCO + ICC (oppure + DMT2 o +MRC): 29.1% F e 32.3% M; BPCO+ altre due o tre patologie croniche (es BPCO+ ICC+MRC, oppure presenza di tutte e quattro le cronicità in esame: BPCO+ICC+DMT2+MRC): 14.9% F e 14.8% M.

Analizzando infine i dati relativi alla BPCO, il 72% delle donne ed il 54.7% degli uomini presenta uno stadio di malattia - misurato tramite esame spirometrico, come da Linee Guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)- pari a 1 (=lieve: riduzione minore del 20% del volume massimo di espirazione forzata -FEV1- alla spirometria) o 2 (=moderata riduzione:  $50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ ), mentre il 19% delle donne ed il 34% degli uomini presenta uno stadio GOLD variabile da 3 (=severa riduzione:  $30\% \leq FEV1 \leq 50\%$ ) a 4 (=molto severa:  $FEV1 \leq 30\%$  dell'atteso).

La mancata compilazione della scheda o l'insufficienza dei dati inseriti non ha permesso l'elaborazione dei dati relativi a fumo, BMI, pressione arteriosa, situazione vaccinale.

### Conclusioni

I dati relativi alla coorte di arruolati fino ad oggi analizzati, mostrano un quadro epidemiologico in linea con le statistiche nazionali, sia per quanto riguarda le fasce di età che

per le relative patologie croniche e multimorbidità ad esse associate, anche se la scarsa adesione alla compilazione della scheda di arruolamento nella sua completezza non ci ha permesso di analizzare puntualmente tutti gli item impostati per la presa in carico.

Al fine di ottimizzare il lavoro mirato alla gestione della cronicità nel suo complesso, possiamo stabilire indicatori utili per la valutazione degli interventi: prese in carico reali da parte del CC, andamento dei tassi di ricovero della coorte, monitoraggio sopravvivenza della coorte (sopravvivenza per classi di fragilità), monitoraggio abbandoni del percorso e motivazione, monitoraggio di accesso alle cure domiciliari ed infine andamento degli accessi in pronto soccorso.



## EXECUTIVE FUNCTIONS AND NEUROCOGNITIVE EFFICIENCY ACROSS THE LIFE-SPAN: A NOVEL MULTIDIMENSIONAL TOOL FOR NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING

*Davide Crivelli, Martina Sansone, Michela Balconi*

International Research Center for Cognitive Applied Neuroscience (IrcCAN), Faculty of Psychology, Catholic University of the Sacred Heart, Milan, Italy

**Area tematica:** Modelli Organizzativi di Geriatria Sociale

### State of the art

Executive functions (EF) are a set of skills that lie at the core of higher cognition. In particular, they support top-down control and regulation of sensations, emotions, behaviour, and thoughts, and allow for learning and flexible adaptation to the environment, self-monitoring, and self-regulation. Consequently, the integrity and efficiency of EF is associated to different achievements and facets of human life, such as academic and professional attainments, relationship quality, and physical/mental health, and are deemed as protective factors, moderators of quality of life, and precursors for effective global functioning across the life-span. Consistently, neurocognitive impairments and, in particular, EF deficits systematically pair with most psychopathological pictures and represent one of the most common transdiagnostic feature across the lifespan. Namely, executive deficits are the main symptom of various typical disorders of pathological aging, including dementia, and, at the same time, the efficiency level of EF has proved to mitigate the effects of time on cognitive functioning by serving as an additional compensatory resource. Therefore, monitoring of EF in adults and elderly people, both for healthcare screening purposes and in routine assessment during long-stay hospitalization, is a fundamental practice for early detection of functional decline and prompt implementation of targeted neurocognitive empowerment interventions.

### Methods

In the present work, we introduce a new multi-dimension tool for rapid EF screening devised to quickly sketch a broad profile of the examinee's strengths and weaknesses in executive functioning and higher cognition. The tool consists of standardised neuropsychological tests aimed at evaluating short and long-term verbal memory functions, working memory, focused attention, cognitive flexibility, verbal and non-verbal fluency, and computerized neurocognitive tasks for the assessment of inhibition skills, executive control, and attention regulation. The first exploratory validation sample was constituted by 56 adult/senior participants (age range: 21-60 years, education range: 8-21). The tool was administered by psychologists experienced in neuropsychology or neuroscience in a single session (mean duration: 45 minutes). All participants gave their written informed consent to take part in the study.

### Main results

Statistical regression analyzes have shown that increasing age generally predicts both lower performance on the total

number of words recalled on the verbal memory test (both immediate and deferred recall), and a reduction in focused attention. Participants' age also predicts slower reaction times (TR) in the responses to the Stroop task and the Go/No-Go task. Regardless of age, a high level of education predicts a greater number of words recalled on the verbal fluency test. The variability of data as captured by the various performance metrics points out the capability of tests/tasks that constitute the tool to discriminate between different proficiency levels even in a validation sample.

### Conclusions

First validation data highlight the sensitivity of the tool components to cognitive changes associated to physiological aging, its applicability in short times, and its cognitive resolution (i.e. the ability to detect and outline an individual profile of strengths and weaknesses across explored cognitive domains), thus suggesting the potential of the proposed tool as a valid neurocognitive screening tool. In its entirety, the multidimensional tool was built to assess, in a short time, the degree of integrity/impairment of high-order EF. The set of tests and tasks that constitutes the tool was selected based on their relevance, as highlighted by empirical literature, and their diagnostic potential, as highlighted by available psychometric and clinical evidence. In the scenario of cognitive assessment practices, the use of a screening battery created ad hoc for the diagnostic target – possibly followed, if needed, by further in-depth examinations – constitutes, indeed, a good compromise between the accuracy of a complete evaluation and the specificity of an assessment that is completely tailored on the individual patient and that, therefore, may require remarkable clinical experience to be properly set-up.

## THE EARLY DETECTION OF OSTEOPOROSIS IN A COHORT OF HEALTHCARE WORKERS: IS THERE ROOM FOR A SCREENING PROGRAM?

*Carmela Rinaldi<sup>1,2</sup>, Sara Bortoluzzi<sup>1</sup>, Chiara Airoidi<sup>1</sup>, Fabrizio Leigheb<sup>1,2</sup>, Daniele Nicolini<sup>1</sup>, Sophia Russotto<sup>3</sup>, Kris Vanhaecht<sup>4</sup>, Massimiliano Panella<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont (UPO), 28100 Novara, Italy

<sup>2</sup>University Hospital "Maggiore della Carità", 28100 Novara, Italy

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Eastern Piedmont (UPO), 28100 Novara, Italy

<sup>4</sup>KU Leuven Institute for Healthcare Policy, 3000 Leuven, Belgium

### **Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

Workforce aging is becoming a significant public health problem due to the resulting emergence of age-related diseases, such as osteoporosis. The prevention and early detection of osteoporosis is important to avoid bone fractures and their socio-economic burden.

The aim of this study is to evaluate the sustainability of a screening workplace program able to detect workers with osteoporosis.

The screening process included a questionnaire-based risk assessment of 1,050 healthcare workers followed by measurement of the bone mass density (BMD) with a pulse-echo ultrasound (PEUS) at the proximal tibia in the at-risk subjects. Workers with a BMD value  $\leq 0.783$  g/cm<sup>2</sup> were referred to a specialist visit ensuring a diagnosis and the consequent prescriptions. Any possible association between the outcome variable BMD  $\leq 0.783$  g/cm<sup>2</sup> and the risk factors was evaluated. The costs were calculated with a full costing method.

We identified 60 pathological subjects. We observed increased risks for women, older ages, and menopause ( $p < 0.01$ ). The yearly cost of our screening program estimated for this study was 8,242 euros, and, considering the fragility bone fracture costs, we hypothesize a considerable economic savings, with a possible positive benefits/cost ratio of 2.07.

We can say that the margin between the investment and results leads to a preference for this type of screening program. Osteoporosis is an occupational health problem, and a workplace screening program could be a cost-effective intervention.

**Keywords:** osteoporosis; screening; prevention; public health; worker health; workplace

## CREMONA BESIDE CAREGIVERS: UNA RICERCA PER ASSISTERE CHI ASSISTE

*Mariarosaria Savarese<sup>1</sup>, Eleonora Gheduzzi<sup>2</sup>, Niccolò Morelli<sup>3</sup>, Rita Bichi<sup>3</sup>, Cristina Masella<sup>4</sup>, Guendalina Graffigna<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>EngageMinds HUB – Consumer, Food and Health Engagement Research Centre; Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Ingegneria Gestionale - Politecnico di Milano

<sup>3</sup>Facoltà di Scienze Politiche e Sociali - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

<sup>4</sup>Dipartimento di Ingegneria Gestionale - Politecnico di Milano

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria sociale

### Stato dell'arte

In Europa la fascia di popolazione over 65 rappresenta il 19% della popolazione, mentre in Italia ha già superato il 22%. Tuttavia, la distribuzione di queste persone non è omogenea sul territorio, ma presenta una maggiore presenza nelle aree rurali dove tale fascia di popolazione ha un alto rischio di esclusione sociale e fragilità (Burholt & Dobbs, 2012). Sebbene siano stati posti per molto tempo in secondo piano, i bisogni delle persone anziane nelle aree rurali sono di primario interesse, soprattutto per la diversità di richieste e di necessità che ci si aspetta di trovare in queste aree rispetto a zone con buona presenza di servizi. In questi contesti, infatti, un ruolo cruciale nell'assistenza agli anziani viene svolto dai caregiver, che si trovano largamente caricati del supporto all'invecchiamento (Sixsmith et al., 2014). Nel 2009 è stato infatti rilevato che in Italia due terzi delle cure necessarie alle persone anziane venivano assicurate da loro parenti (Troisi & Knodratowitz, 2013), anche per garantire alle persone anziane di poter continuare a vivere nei contesti a loro cari, attraverso pratiche di "aging in place" - cioè di invecchiamento attivo nel proprio contesto comunitario di vita (Rodríguez-Rodríguez & Sánchez-González, 2016). In questo scenario, la provincia di Cremona rappresenta per sue caratteristiche territoriali e sociali un osservatorio privilegiato per studiare le necessità della popolazione anziana e di chi li assiste, anche nell'ottica di promuovere una rappresentazione propositiva e partecipe di questa fase della popolazione alla co-definizione dei servizi e dei prodotti ad essi dedicati. Date queste premesse, l'obiettivo di questo progetto di ricerca è di condurre una mappatura degli stakeholders sul territorio Cremonese, delle risorse presenti e dei bisogni scoperti, al fine di orientare attività di supporto dedicate prioritariamente al target dei caregiver.

### Approccio metodologico

A copertura dei suddetti obiettivi si è definito un disegno di ricerca multi-fase e multi-metodo così composto: *Fase 1 - analisi sistematica dei database statistici Istat*, volta a descrivere le caratteristiche socio-demografiche della popolazione anziana cremonese, sia attuale che in trend storico, comparandola con quella nazionale; *Fase 2 - Desk analysis* per identificare i servizi sanitari, socio-sanitari e sociale attivi sul territorio a favore dell'anziano fragile che vive a casa, in termini di ruoli e i professionisti coinvolti, le collaborazioni formali e informali tra professionisti e tra

Enti; regimi dietetici proposti agli anziani (i.e. in famiglia nelle RSA, nelle cooperative, nell'ADI...); *Fase 3 - Interviste qualitative biografiche* a stakeholders locali (i.e. rappresentanti Fondazioni, Cooperative, Comuni, RSA, associazioni di volontariato...) riconosciuti per la loro centralità nel rapporto con anziani e caregiver, al fine di approfondire le loro esperienze, l'analisi delle priorità e delle necessità presenti sul territorio.

### Principali risultati

I dati demografici confermano la tendenza alla senilizzazione della provincia di Cremona: è la seconda provincia con la percentuale di over 65 della Regione Lombardia, dopo Pavia (Elaborazione Ires L. Morosini su dati Istat, 2019). Negli ultimi venti anni, tale percentuale è cresciuta dal 23,7% nel 2002 al 26,8% di oggi (Istat, 2021). La durata di vita attesa degli anziani cremonesi oltre i 65 anni resta inferiore a quella media lombarda: 22,1 anni nelle donne e 18,4 negli uomini, di cui la maggior parte trascorsi "senza limitazioni funzionali" (Elaborazione Ires L. Morosini su dati Istat, 2019). Tuttavia, nel 2016 il 10,8% degli ultrasessantacinquenni residenti nella Provincia di Cremona beneficiava di un'indennità di accompagnamento, il 13,8% tra le donne e il 6,9% tra gli uomini di quella fascia di età. Dalla mappatura degli stakeholders sono stati identificati 36 enti del settore sanitario, 35 del terzo settore e 7 istituzioni chiave per lo studio del fenomeno degli anziani e dei loro caregiver. Dalle prime interviste biografiche condotte emerge la necessità di dotarsi di strumenti di mappatura sistematica della fragilità senile; inoltre gli stakeholder sottolineano l'importanza di creare spazi di lavoro multidisciplinari che possano operare nelle diverse aree di cui la fragilità senile si compone (sanitaria, sociale, alimentare, economica...).

### Conclusioni

I primi risultati confermano il bisogno del territorio cremonese nell'ambito dell'assistenza agli anziani fragili: le attività e le risorse finora messe in campo necessitano di essere orchestrate per operare in maniera efficace e sostenibile per il territorio stesso e per le persone che lo vivono.

## THE EFFECT OF SOCIAL RELATIONSHIPS ON COGNITIVE DECLINE AMONG OLDER ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE COHORT STUDIES

Matteo Piolatto<sup>1</sup>, Federico Bianchi<sup>2</sup>, Matteo Rota<sup>3</sup>, Alessandra Marengoni<sup>4</sup>, Aliakbar Akbaritabar<sup>5</sup>, Flaminio Squazzoni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ufficio Ricerca Internazionale, Università di Padova

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Sociali e Politiche, Università di Milano

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

<sup>5</sup>Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany

**Area tematica:** Modelli organizzativi di Geriatria Sociale

### State of the art

Population ageing and related cognitive decline are a global issue with increased costs for governments, communities, families and individuals. Understanding how to minimise the risk of dementia and postpone its onset in an ageing population by means of better prevention and protection could help to reduce pressures on health care systems and welfare institutions and improve the quality of life of families and caregivers.

A meta-analysis published in 2016 showed that multiple aspects of social relationships are associated with cognitive decline among older adults. Yet, results indicate possible bias in estimations of statistical effects due the heterogeneity of study design and measurements. Here, we first aimed to replicate this meta-analysis by extending it to all relevant publications from 2012 to 2020. Second, we performed a cumulative meta-analysis that allowed us to assess the temporal evolution of the statistical estimates performed in all studies, including those reported in the previous meta-analysis. This was key to provide a more informative picture of the robustness of measurements and methodologies used in this growing field of area. Improving methods and measurements is not only key to increase our capability of assessing causal relationships between social and non-social factors, thus improving the quality of research design and measurements. It is also important to understand if certain direct or indirect interventions on social factors could be considered either to postpone or reduce the effect of cognitive decline at the population level.

### Methods

This systematic review and meta-analysis was pre-registered and the review protocol can be accessed at <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (ID: CRD42019130667). Scopus and Web of Science were searched for longitudinal cohort studies examining structural, functional and combined effects of social relationships. A total of 16,502 entries were first selected. Two authors of this paper independently screened their title and abstract, resulting in 10,460 unique articles. Disagreements were resolved in consensus meetings. Persistent disagreements were resolved by final decision made by other two authors. Following criteria used in the previous systematic review (Kuiper et al., 2016), articles were included if they: (i)

were peer reviewed; (ii) reported an association between social relationships measured at baseline and follow-up in a quantitative way; (iii) included a longitudinal prospective cohort study design conducted on the general population. Only articles published in English, German or French were included. Studies considering dementia as outcome were excluded.

We combined Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) using random effects meta-analysis and assessed sources of heterogeneity and the likelihood of publication bias. We also estimated problems of reverse causality.

### Results

We reviewed a total of 10,460 unique titles and abstracts leading to screen 175 full articles. A total of 34 unique publications were selected according to our inclusion criteria. Four of them investigated more than one aspect of social relationships, resulting in 17 papers for structural aspects, 16 papers for functional aspects and 5 for combination of both. Poor social relationships were associated with cognitive decline with increasing precision of estimates compared to previously reviewed studies [(for structural, 17 articles, OR: 1.11; 95% CI: 1.08; 1.14) (for functional, 16 articles, OR: 1.12; 95% CI: 1.05; 1.20) (for combined, 5 articles, OR: 1.15; 95% CI: 1.06; 1.24)]. Yet, results confirm that there is still a considerable level of heterogeneity in the estimation of these statistical effects. After carefully examining this heterogeneity via subgroup analyses, we found that the most probable root-causes of such heterogeneity are certain methodological differences in social and cognitive variable measurements, the geographic characteristics of sampled populations and the follow-up study duration. Meta-regression, cumulative, risk and subgroup analyses showed that the precision of estimations improved mostly due to increased sample sizes.

### Conclusions

Our cumulative meta-analysis confirmed that multiple aspects of social relationships are associated with cognitive decline. Yet, there is still evidence of publication bias and relevant information on study design is often missing, which could lead to an over-estimation of statistical effects.

## L'ADATTAMENTO PSICOLOGICO DEI SOGGETTI AGEING ALLA PANDEMIA DA COVID-19: EVIDENZE DA UNO STUDIO LONGITUDINALE SU SOGGETTI VOLONTARI

Maria Donata Orfei, Andrea Patricelli Malizia, Emiliano Ricciardi

MoMiLab Research Unit IMT School for Advanced Studies, Lucca, Italy

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

Numerosi studi hanno descritto una buona resilienza emotiva durante il periodo del lockdown dovuto alla pandemia da COVID-19 da parte dei soggetti ageing, tuttavia mancano dati sui periodi successivi. Questo è uno dei primi studi mirati ad indagare le reazioni e l'adattamento psicologico di una popolazione ageing nel periodo successivo al lockdown: durante il periodo di Riapertura (Giugno-Ottobre 2020) e nel periodo della Seconda Ondata (Novembre 2020-gennaio 2021).

### Approccio metodologico

È stata realizzata un'indagine tramite web, cui hanno risposto 949 partecipanti volontari reclutati all'interno di un importante gruppo bancario. I dati sono stati raccolti in forma completamente anonima. L'indagine includeva: 1) un questionario demografico 2) la Positive Affect and Negative Affect Scale per la misurazione dell'affettività positiva e negativa 3) l'Impact of Event Scale-Revised per l'identificazione di reazioni post-traumatiche da stress 4) il General Health Questionnaire per la misurazione di sintomi minori di distress psicologico e 5) la Depression, Anxiety and Stress Scale per la rilevazione di sintomi legati a variazioni di umore, ansia e stress. L'indagine è stata condotta in due momenti: 21 settembre – 9 ottobre 2020 (T1) e 11 gennaio-31 gennaio 2021 (T2). Le variabili in oggetto sono state analizzate a) mettendo a confronto un gruppo ageing (over 45 anni; n=569) e un gruppo non ageing (under 45 anni; n= 380) b) correlando la variabile età con gli indici psicologici di interesse c) confrontando quattro sotto-gruppi ageing (45-49 anni, 50-54 anni, 55-59 anni, over 60 anni).

### Risultati

Le analisi hanno evidenziato: a) un decremento significativo in entrambi i gruppi dell'affettività positiva nel T2 rispetto al T1 e una relativa stabilità dell'affettività negativa, che negli ageing era significativamente più bassa che nei non ageing b) un significativo innalzamento in entrambi i gruppi dei sintomi di distress psicologico nel T2 rispetto al T1, seppur meno accentuata negli ageing c) un incremento significativo delle reazioni post-traumatiche nel T2 rispetto al T1 in entrambi i gruppi, gli ageing mostrando comunque una suscettibilità significativamente ridotta rispetto ai non ageing. La quota di soggetti che riporta un punteggio al di sopra del cut-off per il disturbo post-traumatico da stress è significativamente più elevata nei partecipanti più giovani che non negli ageing, sia durante la Riapertura (6% e 4% rispettivamente) sia durante la Seconda Ondata (8% e 5%,

rispettivamente) d) un innalzamento dei valori di disagio psicologico per entrambi i gruppi nel T2 rispetto al T1. Sia nella Riapertura sia nella Seconda Ondata, il gruppo under 45 riporta manifestazioni minori di disagio psicologico significativamente più evidenti del gruppo over 45. A fronte di ciò, la quota di soggetti ageing che riporta un punteggio al di sopra del cut-off per il distress varia dal 2% al 25% a seconda del metodo di scoring applicato.

Le analisi correlazionali hanno evidenziato che al crescere dell'età diminuiscono i punteggi delle scale di distress psicologico.

I confronti tra i quattro sottogruppi ageing non hanno evidenziato differenze degne di nota, confermando il cut-off dei 45 anni.

### Conclusioni

Questo studio è uno dei primi ad indagare il distress psicologico nella popolazione ageing nel periodo pandemico post-lockdown. I risultati evidenziano una buona resilienza dei soggetti ageing. Ciò si può spiegare in parte con la teoria del *positivity effect*, secondo cui le persone più grandi di età sarebbero dotate di un sistema di regolazione emozionale focalizzato maggiormente sulle emozioni positive e sulla riduzione di quelle negative, anche in situazioni di grave crisi sociale o sanitaria come quella legata al COVID-19. Al contrario, i soggetti più giovani, potrebbero accusare maggiormente il mancato ritorno alla "normalità" con relative manifestazioni di disagio psicologico più diffuse. A ciò va aggiunto sia che la nostra popolazione ageing era relativamente giovane, essendo la quota di ultrasessantenni pari al 12% degli ageing e l'età massima di 70 anni, sia il fatto che il nostro gruppo ageing era attivo sul piano lavorativo, per cui godeva di una relativa stabilità e sicurezza, al riparo da possibili perdite economiche e minacce di licenziamento.

Nonostante ciò, non si può sottovalutare né la presenza di una quota di soggetti ageing che denuncia delle sequele psicologiche negative né tantomeno l'incremento nella Seconda Ondata degli indici di distress psicologico in questa popolazione. I nostri dati testimoniano dunque da un lato una buona resilienza psicologica nei soggetti ageing, dall'altro la necessità di monitorare nel tempo lo stato di benessere psicologico in relazione ai rapidi cambiamenti della situazione socio-sanitaria, così da pianificare adeguati interventi salute mentale.

## HEALTHY LIFESTYLE INDEX, FRAGILITÀ E QUALITÀ DI VITA: RISULTATI DI UNA SURVEY CONDOTTA SULLA POPOLAZIONE OVER 60 AI TEMPI DEL COVID

Anna Mulasso<sup>1</sup>, Simone Cuomo<sup>1</sup>, Giorgia Micene<sup>2</sup>, Ruben Bertolusso<sup>2</sup>, Emanuela Rabaglietti<sup>3</sup>, Alberto Rainoldi<sup>1</sup>, Laura Marinaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche | Gruppo di Ricerca Funzione Neuro-Muscolare, Università di Torino; <sup>2</sup>Dipartimento di Prevenzione – SSD Epidemiologia, Promozione della Salute e Coordinamento delle attività di prevenzione ASL CN2; <sup>3</sup>Dipartimento di Psicologia, Università di Torino

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

L'*active ageing* è il processo che ottimizza le opportunità di salute e si fonda sull'adozione di uno stile di vita sano e attivo, risultando un efficace strumento di prevenzione da promuovere in tutte le situazioni, incluse quelle di emergenza come recentemente verificatesi in seguito all'attuazione delle misure restrittive per il contenimento del virus Sars-CoV-2. Uno stile di vita sano e attivo – durante tutto il ciclo di vita, inclusa l'età anziana – consente il mantenimento di un buon stato di salute fisica e psichica, incide sulle malattie croniche non trasmissibili riducendone l'incidenza e migliora la percezione della qualità di vita. Il presente lavoro intende quindi indagare se l'adozione di uno stile di vita sano e attivo sia una strategia utile ed efficace per promuovere la qualità di vita e contrastare la fragilità nella popolazione over 60 nei periodi in cui vigono misure di contenimento del virus Sars-CoV-2.

### Approccio metodologico

Nel periodo Dicembre 2020 – Gennaio 2021, a seguito dell'introduzione del DPCM del 4/11/2020 finalizzato a contenere la diffusione del SARS-CoV-2, è stata proposta la *survey* online “Stili di vita, salute e qualità di vita nella popolazione over 60 ai tempi del COVID-19”, approvata dal Comitato di Bioetica dell'Università di Torino. Hanno partecipato allo studio 156 persone over 60 (età media 70 anni, DS=6 anni, range 60-87 anni; 75.6% di genere femminile) residenti in Piemonte. Il campione è stato individuato a partire dai partecipanti al progetto “Argento Attivo: vivere bene oltre i sessanta”. L'*Healthy Lifestyle Index* (HLI; Fukunaga et al., 2020) ha preso in esame i seguenti cinque fattori di rischio modificabili: *BMI* (< 25 kg/m<sup>2</sup>), *attività fisica* (> 600 MET-minuti/settimanali), *consumo tabacco* (non fumatore o ex-fumatore), *consumo frutta/verdura* (≥ 5 porzioni/giorno), e *assunzione alcol* (≤ 2 unità/giorno per gli uomini e ≤ 1 unità/giorno per le donne). Ogni fattore è stato categorizzato in basso rischio (score 1 – aderenza ad uno stile di vita salutare) o rischio elevato (score 0 – assenza di aderenza ad uno stile di vita salutare), ottenendo un HLI compreso tra 0 e 5. La fragilità è stata valutata con la versione italiana del *Tilburg Frailty Indicator* (TFI; Mulasso et al., 2016), prendendo in esame la fragilità totale e i tre domini (fisico, psicologico e sociale). La qualità di vita è stata indagata con lo *Short Form Health Survey* – 12 item (SF12; Ware et al., 1996), considerando la *Physical Component Summary* (PCS) e la *Mental Component Summary* (MCS). Sono state condotte analisi descrittive e di regressione lineare utilizzando il software statistico SPSS.

### Principali risultati

Il 2.6% (n=4), il 27.6% (n=43), il 37.2% (n=58), il 26.9% (n=42) e il 5.7% (n=9) dei partecipanti presenta, rispettivamente, uno score HLI di 5, 4, 3, 2 e 1 punti. Per quanto riguarda i singoli fattori dell'HLI, il 57.1% (n=89), il 67.3% (n=105), l'86.5% (n=135), il 13.5% (n=21), e il 69.9% (n=109) dei partecipanti risulta adottare uno stile di vita salutare rispettivamente per BMI, attività fisica, consumo tabacco, consumo frutta/verdura, e assunzione alcol. I modelli di regressione lineare, controllando per età e genere dei partecipanti, mostrano l'influenza dell'HLI sulla PCS (F(3,152)=4.77, p=0.003; β=0.215) e sulla fragilità (F(3,152)=5.95, p<0.001; β=-0.161), in particolare sulla fragilità fisica (F(3,152)=5.18, p=0.002; β=-0.207). Non sono invece emerse relazioni significative dell'HLI con la MCS, la fragilità psicologica e la fragilità sociale. I risultati mostrano quindi che l'adozione di uno stile di vita sano e attivo possa avere un impatto positivo sulla componente fisica della qualità di vita e permetta di contrastare la fragilità (fisica).

### Conclusioni

Nel momento in cui vigono importanti restrizioni che influenzano la quotidianità dell'individuo, il mantenimento di uno stile di vita sano e attivo svolge un'azione preventiva su qualità di vita e fragilità, promuovendo la prima e contrastando la seconda. Tale esito sottolinea l'importanza di un adattamento delle strategie di promozione di uno stile di vita sano e attivo nella popolazione over 60 durante i periodi di restrizione, tenuto conto dello stato di maggiore fragilità fisica, psichica e sociale che caratterizza fisiologicamente questa fascia della popolazione.

### Bibliografia

Fukunaga, A., Inoue, Y., Chandraratne, N., Yamaguchi, M., Kuwahara, K., Indrawansa, S., et al. (2020). Healthy lifestyle index and its association with hypertension among community adults in Sri Lanka: A cross-sectional study. *Plos one*, 15(1), e0226773.

Mulasso, A., Roppolo, M., Gobbens, R. J., & Rabaglietti, E. (2016). The Italian version of the Tilburg Frailty Indicator: analysis of psychometric properties. *Research on aging*, 38(8), 842-863.

Ware Jr, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*, 220-233.

## GLI ANZIANI IN QUARANTENA: NARRAZIONE SUL CONFORTO DEL CIBO

Roberto Stefano Moro<sup>1</sup>, Angela Lucia Fogliato<sup>2</sup>, Ernestina Parente<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Educatore professionale socioculturale, Socialmente palestra cognitiva, Chieri, Socio S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta;

<sup>2</sup>Logopedista, A.O.U. Città della Salute e Scienza di Torino, presidio CTO, Direzione Sanitaria, Socia S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e

Valle d'Aosta; <sup>3</sup>Docente di Pedagogia Università di Torino, Socia S.I.Pe.M. Sezione Piemonte e Valle d'Aosta

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

Il valore della narrazione è uno strumento professionale rilevante. Il COVID ha creato un contesto esistenziale unico.

È stato analizzato il racconto di Roberto, S.I.Pe.M. Piemonte, volontario CRI, che durante il lockdown pandemico, si è adoperato nella consegna di viveri a domicilio alle persone in quarantena.

Successivamente è stata fatta una valutazione della narrazione secondo i parametri della Medicina Narrativa da cui sono emerse interessanti riflessioni.

### La narrazione di Roberto

L'esperienza di Volontario CRI ha rappresentato una straordinaria opportunità per riflettere sull'importanza del cibo come conforto per gli anziani nella realtà italiana.

### Cibi e bevande

1. i cittadini redigevano le liste della spesa
2. le richieste erano elencate con precisione: marca, grammatura, requisiti (aglio biologico italiano mezzo kg., da consumare in giornata "Mangio solo roba fresca!")
3. indicazione del negozio presso il quale fare gli acquisti.

### Contesto

1. lunghe code ai supermercati, inizialmente senza pretese
2. imprescindibile necessità di completare le consegne ad un'ora precisa
3. disorientamento dei Volontari dovuto alla scaffalatura dei prodotti, diversa per ogni negozio.

### Reazioni avverse iniziali

1. sconcerto per le "pretese" dei cittadini, giudicate eccessive e fuori luogo nel contesto
2. sostituzione di prodotti non rinvenuti con altri valutati simili, anche nel prezzo, senza previa consultazione telefonica degli interessati
3. gentili inviti ad aumentare le quantità, per evitare spese "troppo" frequenti.

### Mi fermo a pensare e narro a me stesso

1. lista della spesa come unica possibilità residua di scelta, in un momento in cui altri decidevano
2. cucina come esercizio delle proprie abilità e passatempo
3. cibo come rievocazione del proprio contesto geografico e familiare
4. cibo come narrazione di momenti conviviali.

### Effetti narrativi: azioni rafforzate di cura

Ogni volta che non trovavo i prodotti elencati nelle liste, mi informavo sulla data prevista degli arrivi e chiamavo le persone per informarle sui tempi di attesa e valutare eventuali prodotti sostitutivi. Sovente i cittadini preferivano attendere il cibo prescelto e motivavano la loro scelta con saporite aneddotiche famigliari. In questo modo le persone non soltanto non hanno dovuto rinunciare alle proprie abitudini alimentari, ma hanno potuto presidiare le proprie scelte individuali, continuando a rifornirsi nei luoghi frequentati precedentemente, a garanzia di poter trovare gli stessi prodotti, quelli che ingolosiscono. I tre pasti principali e le merende sono stati allietati dalle stesse leccornie; chi mangiava roba fresca, anche se confinato in casa, ha potuto continuare a farlo. La preparazione dei pasti ha scandito le giornate anche di chi si è ritrovato solo.

### Approccio metodologico

L'approccio narrativo permette di dare un senso ad esperienze, che nel momento in cui sono vissute possono apparire non comprensibili e giudicanti o inibire i processi evolutivi nelle persone. La riflessione narrativa apre ad altre interpretazioni offrendo strumenti gestionali concreti della vita delle persone.

### Risultati

Il racconto si sviluppa attraverso la narrazione dell'esperienza in tre fasi: il tipo di richieste, il contesto e l'effetto dello strumento narrativo.

Emergono due filoni narrativi.

Il primo, relativo al volontario mirato a colmare i vuoti: bisogni primari, relazionali, affettivi, edonistici. Narrando le situazioni occorse, la sua capacità di accoglienza e relazione con i richiedenti si rafforza e amplia lo spettro dei significati, qualificando il suo ascolto, fondamentale nella cura della persona, restituendo identità, autonomia in un contesto ansiogeno.

Il secondo relativo all'esperienza vissuta dalle persone anziane legata alle loro routine, ai bisogni e poche certezze, in un contesto inibente le possibilità comunicative, di scambio sociale e conseguente deprivazione cognitiva. Le brevi richieste, telefoniche e/o cartacee rappresentano narrazioni che rendono possibile manifestare identità biografica, cultura, origini, e approccio qualitativo ed etico verso il cibo.

## **Conclusioni**

La riflessione narrativa permette di potenziare l'approccio relazionale mediato dal cibo, parte del nostro patrimonio culturale. Emerge il suo valore nella costruzione dell'identità, divenuto nuovamente un elemento fondamentale, essenziale e non sostituibile di conforto per le persone. Poter avere un determinato cibo, e solo quello, ha reso possibile mantenere attiva ed integra l'identità attingendo energie per fronteggiare la situazione piuttosto "tragica e indicibile".

### **Tre aspetti salienti:**

- l'aspetto cognitivo: col cibo, le persone hanno mantenuto attive e allenate alcune funzioni cognitive attivando abilità di problem solving, mnesiche e linguistiche;
- il potente potere evocativo del cibo, capace di richiamare alla memoria scene di convivialità comunicativa e sociale contrapposte affettivamente al pasto consumato in solitudine;
- la dimensione etica svolta dall'azione di volontariato, svolta per spirito civico e solidale ma soprattutto di sostegno e cura; il valore etico del cibo e della sua preparazione. Narrare a se stessi favorisce interpretazioni arricchenti, emozioni e percezioni acquisiscono nuovi significati. Il metodo narrativo è utile per sviluppare e riflettere sulle dinamiche relazionali e comunicative con l'anziano per ripensare ad alcune modalità esecutive. Auspicabile un confronto con esperienze similari.



## DNC DOVUTO A COVID-19: LE SEQUELE COGNITIVE DEL CORONAVIRUS

*Davide Minniti<sup>1</sup>, Alessandro Bonansea<sup>2</sup>, Carmelo Labate<sup>3</sup>, Federica Gallo<sup>4</sup>, Evelin Ramonda<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Direttore Sanitario ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>2</sup>Direttore SC Psicologia, ASL TO3, Regione Piemonte

<sup>3</sup>Direttore SC.Neurologia Ospedale Agnelli di Pinerolo, ASLTO3 Regione Piemonte

<sup>4</sup>SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>5</sup>SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

La natura e la sintomatologia della SARS-CoV-2 è sotto esame in tutto il mondo, così come le sue complicanze cliniche e le differenti risposte immunitarie. Oltre ad influenzare il sistema respiratorio, cardiovascolare e metabolico, nel 36,4% sono presenti sintomi inerenti il SNC: a) sintomi di base (cefalea, vertigini, disturbi dello stato di coscienza, atassia, manifestazioni epilettiche, stroke); b) nel 40%-60%, sintomi di origine neuro-periferica (ipo/ageusia, ipo/anosmia, neuralgia); c) sintomi da danno muscolare scheletrico, con danno epatico e renale. L'infezione nasale e l'iposmia potrebbero avere un accesso diretto al SNC, con manifestazioni di tipo neurologico. La prevalenza, l'incidenza e il decorso clinico saranno più chiari nel tempo, attraverso studi di natura epidemiologica, così come le conseguenze neurologiche e cognitive, di cui ad oggi abbiamo ancora pochissime informazioni.

Il progetto verrà svolto presso l'ASL TO3 SC Psicologia SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría e Neuropsicologia, nelle rispettive sedi di Pinerolo e Grugliasco.

### Approccio metodologico

I soggetti con deficit di tipo cognitivo verranno individuati e reclutati presso l'ASL TO3, Ospedali di Pinerolo e Rivoli, in collaborazione con SS Neurologia di Pinerolo e di Rivoli e SC Fisiatria. Verranno inoltre inclusi i pazienti seguiti presso il domicilio, segnalati dal medico di famiglia per alterazioni neuropsicologiche.

I criteri di esclusioni previsti sono: età inferiore ai 18 anni, disturbi psichiatrici, disabilità intellettiva.

Al fine di avere un profilo cognitivo completo, i pazienti verranno sottoposti a valutazioni neuropsicologiche, con follow up programmati nel tempo: baseline (t0), 3 mesi (t1), 6 mesi (t2) e 12 mesi (t3); verranno effettuati il colloquio clinico anamnestico e valutazione neuropsicologica formale composta come segue:

- test screening (MoCA);
- apprendimento e memoria (Digit Span forward and backward, Apprendimento parole non correlate semanticamente);
- abilità attentive complesse (TMT A e B, Test di Stroop);
- funzioni esecutive (Frontal Battery Assessment);
- linguaggio (Fluenza fonemica e semantica).

Contestualmente, verrà valutato lo stato emotivo del soggetto, con particolare attenzione all'asse timico e ai correlati di natura post-traumatica, attraverso: colloquio clinico, Zung Rating Scale, SF-12 e ITQ per valutazione PTSD.

### Principali risultati

La valutazione e il monitoraggio neuropsicologico permetteranno di determinare e quantificare le eventuali sequele neuropsicologiche e psicologiche a breve e a lungo termine; inoltre, consentiranno il supporto psicologico e neuropsicologico per eventuali sintomi persistenti nella fase post-dimissione.

### Conclusioni

Lo studio consentirà di valutare e monitorare la quantità e la tipologia di decadimento cognitivo causato dal COVID-19. I dati emersi potranno fornirci con maggiore esattezza l'andamento dei sintomi cognitivi e l'impatto sulla qualità di vita, nonché i possibili costi che potrebbero ricadere sul SSN. Inoltre, potrebbero fornire dati sull'eziologia dei disturbi, per strutturare un eventuale protocollo preventivo.

## TELE-NEUROPSICOLOGIA. LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN UN CONTESTO DI SMARTWORKING, DURANTE L'EMERGENZA COVID-19. L'ESPERIENZA DELL'ASL TO3

*Alessandro Bonansea<sup>1</sup>, Davide Minniti<sup>2</sup>, Evelin Ramonda<sup>3</sup>, Federica Gallo<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Direttore SC Psicologia ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>2</sup>Direttore Sanitario ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>3</sup>SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte

<sup>4</sup>SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría, ASL TO3 Regione Piemonte

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

Il progetto di tele-neuropsicologia è stato avviato durante l'emergenza sanitaria da COVID-19, presso l'ASL TO3 SC Psicologia SS Psicologia Clinica AF Psicogeriatría e Neuropsicologia, nelle rispettive sedi di Pinerolo e Grugliasco.

Nello specifico, la valutazione neuropsicologica rivolta a pazienti affetti da DNC Maggiore e Lieve e il sostegno psicologico rivolto ai caregiver, sono stati effettuati tramite modalità telematica.

Questa procedura è stata pensata all'interno di un contesto di smartworking, per ridurre le limitazioni date dal distanziamento e dalla sospensione delle visite in presenza.

Il sostegno psicologico ai familiari ha permesso di contenere l'aumento dei disturbi comportamentali dovuti alla solitudine. E inoltre, ha consentito di mantenere una buona collaborazione con gli altri specialisti e di ridurre le liste di attesa.

### Approccio metodologico

La valutazione neuropsicologica e il sostegno psicologico sono stati effettuati tramite video-chiamata o telefonata.

La valutazione neuropsicologica è avvenuta tramite strumenti testistici selezionati in modo da conservare le loro caratteristiche di affidabilità e validità.

È stato inoltre ideato "ad hoc" un modulo per l'autorizzazione ed il trattamento dei dati sensibili.

### Principali risultati

Il campione è costituito da 51 pazienti, affetti da DNC Lieve e Maggiore, da disturbi del neurosviluppo e dai loro caregiver. Il campione è così distribuito: (22 uomini e 11 donne), età media  $56 \pm 23$  anni e scolarità pari a 10.7 anni ( $\pm 4.20$ ). Sono state effettuate 33 valutazioni neuropsicologiche e sono stati presi in carico 18 caregivers.

Il trattamento effettuato ha portato, nella maggior parte dei casi, ad un miglioramento del quadro psichico e comportamentale.

### Conclusioni

In base all'esperienza clinica maturata, in accordo a quanto descritto in letteratura, l'indagine cognitiva in video-chiamata è efficace ed attendibile.

Tale modalità ha consentito di sostenere le persone trattate migliorandone il benessere soggettivamente percepito e ha rappresentato una modalità per contenere le liste di attesa

Infine potrebbe costituire un'eventuale esperienza pilota al termine dell'emergenza sanitaria, per i pazienti non trasportabili o con difficoltà di accesso alle cure.

## PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DELL'INSORGENZA DI PSICOSI ACUTA NEI PAZIENTI ANZIANI OSPEDALIZZATI PER INFEZIONE DA SARS-COV-2: STUDIO RETROSPETTIVO

Lucio Boglione<sup>1</sup>, Federica Poletti<sup>2</sup>, Roberta Moglia<sup>2</sup>, Roberto Rostagno<sup>2</sup>, Marco Cantone<sup>2</sup>, Maria Esposito<sup>2</sup>, Silvio Borrè<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università del Piemonte Orientale; <sup>2</sup>ASL VC

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Stato dell'arte

Le attuali conoscenze in merito all'infezione da virus SARS-CoV-2 con interessamento polmonare indicano il frequente coinvolgimento sistemico con insorgenza di complicanze a breve e medio termine e una elevata mortalità nei pazienti con età maggiore di 75 anni. Di particolare interesse è la prevalenza di disturbi psichiatrici ad insorgenza acuta durante la malattia che può essere legata al tropismo virale e al suo effetto sul sistema nervoso centrale ma anche a componenti esterne come il tipo e la lunghezza del ricovero, la necessità di ventilazione non-invasiva, l'isolamento, la mancata percezione della realtà circostante.

### Approccio metodologico

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è quello di individuare la prevalenza dei casi di psicosi acuta insorta durante la degenza ospedaliera in pazienti anziani ricoverati presso il nostro centro di malattie infettive dell'ospedale di Vercelli in seguito alla malattia COVID-19 nel periodo compreso fra marzo 2020 e giugno 2021. Criterio di inclusione: insorgenza di psicosi acuta durante il ricovero. Obiettivo ulteriore è la determinazione dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di questa manifestazione e la mortalità in questo gruppo di pazienti.

### Risultati

Da una coorte di 566 pazienti con diagnosi di COVID-19 e ricoverati nel nostro ospedale abbiamo isolato 188 casi (33%) di insorgenza documentata di psicosi acuta durante la degenza.

Fra questi 171 (30.2%) sono pazienti con età  $\geq 70$  anni. In 13 soggetti (7.6%) è documentata una storia di pregressa malattia psichiatrica con necessità di ricoveri e trattamenti con farmaci antipsicotici, mentre nei restanti non sono descritti fattori di rischio per patologia psichiatrica.

In 100 soggetti l'insorgenza della psicosi acuta è avvenuta durante la ventilazione non-invasiva (58.4%), in 18 (10.5%) in seguito a ricovero in terapia intensiva, in 10 (5.8%) in seguito a comparsa di aritmie cardiache.

Nei 100 soggetti con insorgenza durante la ventilazione è stato necessario attuare misure di contenzione (81), sedazione profonda con midazolam (51), politerapia con neurolettici e stabilizzatori dell'umore (97). La valutazione psichiatrica è stata effettuata in 91 soggetti (53.2%).

La mortalità osservata è stata di 78 deceduti in questo gruppo di pazienti (36.9%). I principali fattori di rischio individuati per l'insorgenza della psicosi acuta sono stati: la necessità di ventilazione non-invasiva (OR=5.566;

95%CI: 1.226-13.884; p=0.022); la terapia steroidea per >10 giorni (OR=1.669; 95%CI: 1.241-13.884; p=0.036) e la durata dell'ospedalizzazione >10 giorni (OR=2.217; 95%CI: 1.917-11.914; p=0.006).

### Conclusioni

L'insorgenza di psicosi acuta nel paziente anziano ospedalizzato per COVID-19 è un problema clinicamente rilevante che incide significativamente sulla gestione clinica del malato e sulla mortalità. Si riduce la compliance alla ventilazione, si rendono necessari sedazione profonda e contenimento fisico con conseguente riduzione della velocità di guarigione. I fattori di rischio principali individuati sono: ventilazione non-invasiva, terapia corticosteroidica e tempo prolungato di degenza.

## LO SVILUPPO DI DANNO RENALE ACUTO AUMENTA IL RISCHIO DI MORTALITÀ INTRAOSPEDALIERA E DI SEQUELE DI DISFUNZIONE D'ORGANO POST-RICOVERO NEI PAZIENTI COVID-19 ANZIANI

Vincenzo Cantaluppi<sup>1</sup>, Umberto Morosini<sup>1</sup>, Erika Naso<sup>2</sup>, Pier Paolo Sainaghi<sup>1</sup>, Mattia Bellan<sup>1</sup>, Ravindra L. Metha<sup>3</sup>, Marita Marengo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università del Piemonte Orientale, AOU Maggiore della Carità, Novara

<sup>2</sup>SC Nefrologia e Dialisi, ASLCN1, Cuneo

<sup>3</sup>University of California, San Diego, USA

**Area tematica:** COVID-19 nell'anziano

### Background

Il danno renale acuto (AKI) è una complessa sindrome caratterizzata da un'improvvisa riduzione della funzionalità renale legata a multiple cause (ischemia, tossicità, sepsi). L'età avanzata e la presenza di comorbidità (ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, etc.) rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di AKI. Dal punto di vista epidemiologico, lo sviluppo di AKI durante l'ospedalizzazione conduce a un aumento della mortalità e alla possibile progressione verso la malattia renale cronica (CKD), con un conseguente aumento del tasso di ospedalizzazione e della spesa sanitaria. Questi elementi sono risultati presenti anche nei pazienti COVID-19: infatti, nonostante l'infezione da SARS-CoV-2 sia una patologia primitivamente polmonare, lo sviluppo di un'inflammatione sistemica e l'innescare delle cascate della coagulazione e del complemento portano a un'insufficienza multi-organo tra cui AKI è la complicanza più frequente.

### Scopi dello studio

- 1) Valutare l'incidenza di AKI stratificata per età e comorbidità in base ai criteri KDIGO per valori di creatinemia nei pazienti COVID-19.
- 2) Comparare l'incidenza di AKI in COVID-19 con i dati di AKI pre-pandemia in 2 ospedali (AOU Novara, ASLCN1).
- 3) Istituire un ambulatorio post-COVID-19 AKI per valutare le disfunzioni d'organo.
4. Istituire una biobanca di campioni biologici (plasma, urina, saliva) a scopo di *bio-marker discovery* delle disfunzioni long COVID.

### Metodi

L'incidenza di AKI è stata determinata per gli anni 2018-2021 incrociando i dati ottenuti dal Laboratorio (creatinemia) con quelli amministrativi derivati dalle schede di dimissioni ospedaliere (SDO) e costruendo algoritmi dedicati in accordo con le Linee Guida KDIGO e con gli studi osservazionali della Società Italiana di Nefrologia e di University of California San Diego. È stato poi avviato uno studio prospettico basato sulla istituzione di un ambulatorio post-AKI mirato a valutare la funzione renale (creatinina, eGFR), polmonare (DLCO in spirometria), muscolare (SPPB, 2-minute walking test) e psicologica (test per sintomi da stress post-traumatico) nei pazienti COVID-19 AKI vs. NO AKI. Inoltre, è stata istituita una biobanca per valutazione di biomarkers di progressione da AKI a CKD quali NGAL, KIM-1, DKK-3, CCL-14 e presenza del marker staminale CD133 sugli esosomi urinari.

### Risultati

Abbiamo eseguito una prima analisi di incidenza di AKI pre-pandemia nel biennio 2018-2019 su 26214 ricoveri: l'incidenza di AKI si attestava globalmente intorno al 18% (classe KDIGO 1 per 10%, 2 per 5% e 3 per 3%). L'età mediana è risultata essere 70 anni: il 60% dei pazienti AKI aveva un'età > 70 anni vs. 46.7% nel gruppo NO AKI. La mortalità intraospedaliera era il 3.5% nel gruppo NO AKI vs. circa il 15% nel gruppo AKI con un incremento significativo negli stadi KDIGO 2 e 3. L'analisi su 1020 ricoveri di pazienti COVID-19 nel 2020-2021 ha mostrato un aumento significativo dell'incidenza di AKI (37% totale, 20% classe KDIGO 1, 11% per la 2, 6% per la 3). L'età mediana era di 71 anni confermando la presenza di un'età >70 anni in più del 60% dei casi. La mortalità dei pazienti COVID-19 AKI è risultata significativamente incrementata rispetto al gruppo NO AKI e più che raddoppiata anche rispetto ai valori dei pazienti AKI pre-pandemia, sempre in correlazione all'età e alla presenza di comorbidità. In seguito, 238/1020 pazienti sono stati avviati al follow-up ambulatoriale a 6 e 12 mesi post-ricovero: ad entrambi i time points, i pazienti COVID-19 AKI mostravano dati peggiori di funzionalità respiratoria (DLCO<80%), muscolare ed ai test di risposta allo stress post-traumatico. La funzionalità renale (eGFR) risultava già diminuita nella popolazione post-COVID-19 anziana che non aveva sviluppato AKI durante il ricovero, ma un calo ancora più significativo di eGFR si riscontrava nella coorte AKI. Infine, i pazienti COVID-19 AKI mostravano livelli elevati di biomarkers urinari di danno (NGAL, KIM-1, DKK-3, CCL-14) e una riduzione di CD133 esosomiale, a testimonianza di una potenziale persistenza di AKI e di progressione verso CKD.

### Conclusioni

AKI rappresenta la complicanza più frequente dopo l'insufficienza respiratoria nei pazienti COVID-19. L'incidenza di AKI è maggiore nella popolazione COVID-19 anziana (>70 anni) e correla con un aumento della lunghezza del ricovero ospedaliero e della mortalità. A distanza di un anno dal ricovero i pazienti AKI mostrano un peggioramento della funzione renale e la persistenza di alterazioni della funzione polmonare e muscolare. I pazienti COVID-19 anziani con AKI necessitano di una particolare attenzione durante l'ospedalizzazione e nel follow-up post-ricovero.

## COVID-19 COLLATERAL DAMAGE: PSYCHOLOGICAL DISTRESS AND BEHAVIORAL CHANGES AMONG OLDER ADULTS DURING THE FIRST OUTBREAK IN STOCKHOLM, SWEDEN

*Giorgi Beridze<sup>1</sup>, Federico Triolo<sup>1</sup>, Giulia Grande<sup>1</sup>, Laura Fratiglioni<sup>1,2</sup>, Amaia Calderón-Larrañaga<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet-Stockholm University, Sweden; <sup>2</sup>Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

**Thematic Area:** COVID-19 in the elderly

### **Introduction**

During the first wave of the COVID-19 pandemic, Swedish public health authorities provided recommendations for 70+ year old people. They were strongly encouraged to self-isolate but remain physically active in a safe manner. This study aimed to explore the indirect, negative effects of COVID-19 restrictions (collateral damage) by exploring to what extent adherence to such recommendations might have impacted the lives and health of older adults living in central Stockholm.

### **Methods**

An ad-hoc phone questionnaire was administered by trained staff between May and June 2020 to a random sample of older adults 68+ years old (n=1231), who had attended the regular follow-up assessment of the longitudinal Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) during 2016-2019. We explored three dimensions of collateral damage, namely psychological distress (feelings of worry, stress and loneliness), reductions in social and physical activities, and reductions in medical and social care use. Logistic regression models were used to test the association between age, sex, education and living arrangement, and the risk of collateral damage.

### **Results**

Vast majority of participants adhered to the recommendations, with over three quarters practicing self-isolation (n=928). Half of the sample reported psychological distress, 55.3% reported reductions in social or physical activity, and 11.3% reported decreased medical or social care use. Over three quarters of participants were affected by at least one of the three collateral damage dimensions. Female sex was the strongest sociodemographic predictor of individual as well as co-occurring dimensions of collateral damage.

### **Conclusions**

COVID-19 and its restrictions during the first half of 2020 have had a negative effect on the health and lives of a majority of elderly living in central Stockholm. Women were at a particularly higher risk of these negative consequences. We emphasize the need for predefined, evidence-based interventions to address these negative consequences.

## DIETARY OXYSTEROLS MAY AFFECT INTESTINAL BARRIER AND DISRUPT IMMUNE HOMEOSTASIS

Noemi Iaia<sup>1</sup>, Daniela Rossin<sup>1</sup>, Barbara Sottero<sup>1</sup>, Giuseppe Zeppa<sup>2</sup>, Giuseppe Poli<sup>1</sup>, Fiorella Biasi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. Clinical and Biological Sciences, University of Turin, San Luigi Hospital, Orbassano, Italy

<sup>2</sup>Dept. Agricultural, Forestry, and Food Sciences (DISAFA), Grugliasco (Turin), Italy

**Area tematica:** Immunosenescenza

### State of the art

Eating habits are now considered as important factors in controlling intestinal mucosa function that dynamically acts in maintaining intestinal integrity and immune homeostasis, a critical point especially during aging.

A diet rich in animal fat may contain high amounts of cholesterol oxidation products (oxysterols), all of not enzymatic origin, generated by the not regulated reaction with a variety of oxidant species and conditions. The consequent inflammatory state is a potent promoter of chronic disease processes, the incidence of which is steadily increasing with age.

In this context, the preparation of foods rich in antioxidant polyphenols might be an important strategy to contribute to the prevention of intestinal damage in aging.

We deepened the role of dietary oxysterols in affecting intestinal barrier associated with their capability to affect signaling pathways of immune and inflammatory responses, which can lead to cell layer and extracellular matrix destabilization.

Furthermore, hot topic of this century is the pressing demand for industrial food waste valorization.

Thanks to the collaboration with the Department of Agricultural Forestry and Food Sciences (DISAFA) we had the opportunity to verify the bio-efficacy of cocoa by-products, such as cocoa bean shell, in preventing intestinal damage.

### Methods

Studies were performed “in vitro” in differentiated CaCo-2 cells that mimic the enterocyte monolayer. The increase in Toll-like receptors (TLR) 2 and 4, which are activated in response to pro-inflammatory luminal antigens, and in cytokine production in the mucosal monolayer in the presence of the main oxysterols, in mixture as in cholesterol-rich foods, were evaluated. The intestinal barrier damage was analyzed in terms of Matrix Metalloproteinases (MMP) activation, Tight Junctions production and cell redistribution, as well as apoptotic molecule dysregulation.

Cells were also pretreated with extracts from cocoa bean shell to detect their capability to prevent oxysterol-dependent damage.

### Results

The mixture of dietary oxysterols was able to activate immune response and modulate the inflammatory pathway, thus leading to cell monolayer derangement with the alteration of intestinal permeability and cell death.

Cell pretreatment with cocoa bean shell extracts prevented the gut integrity damage associated with immune/inflammatory reactions triggered by oxysterols, mainly because of their high polyphenol content, in particular flavonoids.

### Conclusions

The main messages stemming from this study are: i) the importance of a suitable dietary composition in the maintenance of intestinal immune homeostasis and in the management of related chronic diseases; ii) the great beneficial potential of cocoa by-products to be used as polyphenol-enriched functional food ingredients; iii) the latter approach representing a clear example of sustainable circular economy as example of food waste valorization.

## AGING AND BIOBANK DURING COVID-19 PERIOD

*Eleonora Mazzucco<sup>1</sup>, Valentina Bettio<sup>2</sup>, Annamaria Antona<sup>1</sup>, Marco Varalda<sup>1</sup>, Giovanni Leo<sup>1</sup>, Jacopo Venetucci, Marcello Manfredi<sup>1</sup>, Daniela Capello<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara

<sup>2</sup>UPO Biobank, I Department of Translational Medicine, Centre of Excellence in Aging Sciences, University of Piemonte Orientale, Novara

**Area tematica:** Immunosenescenza

### State of the art

People worldwide are living longer, but the expanded lifespan of the aging population is accompanied by increased chronic diseases and disability rate that might potentially reduce the length of a healthy life span. Moreover, the complex social and medical costs presented by an expanded unhealthy aging population are continually rising and represent an ever-growing challenge.

Aging is the time-dependent physiological functional decline that affects most living organisms. Aging arises from the failure of coordination of biochemical pathways and cellular processes that form a biological network across multiple tissues and cellular constituents with alterations accumulating over time along with a reduction in biological fitness. This condition represents a difficult challenge toward the homeostatic regulation of metabolism and is exacerbated by a drastically diminished capacity to appropriately regulate stress response pathways in older individuals (inflammaging and allostatic overload). Moreover, the prevailing common opinion is that inflammaging and immunosenescence are strictly connected and that the immunosenescence, defined as the alterations in the immune system associated with age, is mainly driven by the most marked changes occurring with aging.

Today, Biobanks are key players in supporting the research and discovery of molecular biomarkers of aging, inflammaging and immunosenescence. Indeed, Biobanks, as organized entities responsible for the management of biological resources, are a valuable and efficient tool for diagnostic and therapeutic purposes, by collecting both biological samples and associated data.

UPO Biobank is active from April 2020 and supports different research projects related to the COVID-19 pandemic and to the aging process, with a focus on the biological and molecular markers connected to healthy and unhealthy aging.

### Methodological approach

Up to now, UPO Biobank is involved in different research projects, focused on i) to investigate the physiological and pathological alterations connected to the aging process and ii) to study the diffusion of COVID-19 disease. In these projects, UPO Biobank is mainly engaged in the processing and storage of biological samples according to the best standard quality procedures. In particular, a part of the work regarded the writing of the standard operative protocols to identify the best operative procedures to

apply to sample processing. In fact, the processing and the storage of the samples are different according to their future use and scope. For example, a study was conducted to test the best blood anticoagulant to study extracellular vesicles that are recognized as potential biomarkers of senescence.

Moreover, one of the main focus of UPO Biobank is to store samples suitable for OMICS analysis. Indeed, proteomic and metabolomic profiling, by a global investigation of proteins and metabolites, can provide a more robust method to discover causal mechanisms of aging, age-related disease, and longevity. By looking not only at changes in mean levels of proteins and metabolites but also in the way that abundances of these molecules correlate with one another in larger networks, these approaches can generate new and potentially powerful hypotheses about aging and age-related diseases.

### Conclusions

During the pandemic period, UPO Biobank was born with the scope to process and store biological samples, including from old people with or without COVID-19 disease. Furthermore, as a multispecialist Biobank, UPO Biobank is actively involved in multiple studies focused on the aging process and afferent to the “Progetto di eccellenza” of the Department of Translational Medicine (University of Piemonte Orientale).

Samples were processed and stored according to standard quality protocols to obtain samples that are useful also in -omics approaches. The presence of biobank represents a new potential tool for researchers since conservation of quality biological samples with associated disease and/or lifestyle information. In the field of cohort studies, UPO Biobank is already involved in different projects studies that aim to investigate the processes of aging in the population of the Novara area, to identify lifestyles leading to healthy aging and the risk factors associated with typical diseases of the elderly, such as neurodegenerative, autoimmune, cardiovascular diseases, metabolic and neoplastic.

## UPO BIOBANK, THE UNIVERSITY OF EASTERN PIEDMONT BIOLOGICAL BANK DEDICATED TO AGING RESEARCH AND POPULATIONS STUDIES

*Valentina Bettio, Eleonora Mazzucco, Carmela Rinaldi, Silvia Vittoria Cracas, Daniela Ferrante, Gianluca Aimaretti, Fabrizio Faggiano, Daniela Capello*

Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, Novara

### Area tematica: Immunosenescenza

#### State of the art

People worldwide are living longer but, despite notable advances in management, we have been largely unsuccessful at postponing, ameliorating, or preventing the accumulation of morbidities during aging. As a consequence, the expanded lifespan of the aging population is accompanied by increased chronic diseases and disability rate, that potentially reduces the length of a healthy life span.

Since age-related diseases and disabilities represent leading causes of mortality and healthcare costs, there is a strong imperative to better understand the aging process and to develop strategies that can prevent or mitigate age-related diseases and prolong the period of healthy life. The success of such interventions can be accelerated by information capable of predicting individual biological age, that is the individual physiological performance status.

To determine the individual biological age, the risk of illness and death and the impact of a variety of emerging longevity interventions, it is essential, to track the rate of aging by developing a comprehensive set of biomarkers of aging. The well-recognized hallmarks of aging and, in particular oxidative stress, loss of proteostasis cellular senescence and inflammaging could be potentially translated into molecular signatures to identify individuals in the trajectory of accelerated, “unhealthy” aging and to track the effectiveness of interventions designed to slowdown biological aging and development of associated diseases. This personalized approach is supported by the improvements in molecular investigations and bioinformatics, which allows the integrated analysis of a huge number of biological and molecular data (genetic, biochemical, etc.) with individual health data (diseases, therapies, etc.) and other personal data (lifestyle and habits, socio-economic, family, etc.) but imposes, at the same time, the need of a critical mass of biological samples and information collected according to scientific criteria and high quality standards. Research biobanks have been created to meet these needs.

#### Methodological approach

UPO Biobank is the University of Eastern Piedmont's Institutional Biological Bank implemented in April 2020 in response to the COVID emergency and housed in the “Center on Autoimmune and Allergic Diseases” (CAAD), Centro di Ricerca Applicata Ipazia, Novara. In February 2021 UPO Biobank joined the Italian node of the Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) network; certification according to the International Organization for Standardization (ISO) standards and accreditation are ongoing to ensure that all procedures are carried out according to well-defined protocols. The facility provides a large storage space for up to 800,000 biological samples in

both ultra-low temperature freezers and vapor phase liquid nitrogen. UPO Biobank has also a dedicated lab space for sample processing and a suite dedicated to clinicians and participants for anthropometric and functional parameters evaluation, sample collection and questionnaire administration. Data are collected using a Biobank Information Management System (BIMS) ensuring participant privacy and data security.

#### Main results

UPO Biobank has been established as a multispecialistic biobank with both a population based and disease-oriented commitment, with the aim of promoting studies finalized at exploiting knowledge on human health and encourage multidisciplinary scientific research. UPO Biobank supports several COVID projects and multidisciplinary scientific research on aging and aging associated diseases.

UPO Biobank collects human biological samples and associated data (clinical, biological, demographic, lifestyle, etc.) from patients or healthy subjects involved in population studies. The proper handling and preservation of biological samples pursued by UPO Biobank is suitable for the application of “omics” technologies (transcriptome, proteome, metabolome, exposome and microbiome) aimed at investigating the hallmarks of aging with a particular attention to senescence and inflammaging.

#### Conclusions

Biobanks are a no-profit service unit, which, in full respect of the rights of the subjects involved, manage the collection, preservation and distribution of human biological samples and related information according to proven quality standards. The potential of biobanks lies in the huge amount of information potentially contained in the samples, which makes possible future uses for research or therapy unpredictable in the present, also due to the continuous evolution of analysis tools. The scientific impact of biobanks is greater the more it is based on concrete collaboration between the population, researchers and Institutions. UPO Biobank is the first multispecialistic population biobank in Piedmont finalized to sustain aging research and to actively involve population. In particular, UPO Biobank and the Aging Project, the “Progetto di Eccellenza” of the Department of Translational Medicine are supporting the Novara Cohort Study, a prospective and cross-sectional epidemiological cohort study aimed to investigate the aging processes in the population residing in the Novara area and to identify biological and lifestyle determinants leading to healthy aging and risk factors associated with age-related diseases.



## MULTIMORBIDITY PATTERNS AND RISK OF FRAILITY IN OLDER COMMUNITY-DWELLING ADULTS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

Clare Tazzeo<sup>1</sup>, Debora Rizzuto<sup>1,2</sup>, Amaia Calderón-Larrañaga<sup>1</sup>, Albert Roso-Llorach<sup>3,4</sup>, Alessandra Marengoni<sup>1,5</sup>, Anna-Karin Welmer<sup>1</sup>, Graziano Onder<sup>6</sup>, Caterina Trevisan<sup>7,8</sup>, Davide Liborio Vetrano<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden

<sup>2</sup>Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup>Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de la UAB, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

<sup>5</sup>Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>6</sup>Department of Cardiovascular, Endocrine-metabolic Diseases and Aging, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>7</sup>National Research Council-Neuroscience Institute, Aging Branch, Padova, Italy

<sup>8</sup>Geriatric Unit, Department of Medicine (DIMED), University of Padova, Italy

<sup>9</sup>Centro Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

**Thematic area:** Immunosenescence

### State of the art

Multimorbidity and frailty are two related conditions that hamper healthy aging. It is unclear why only some multimorbid persons develop frailty, while others maintain a more robust health state. This differential frailty-risk among multimorbid persons might be explained by specific disease combinations. As such, the aim of this study was to examine the cross-sectional and longitudinal associations of different multimorbidity patterns with physical frailty in older adults.

*impairments and cancer* (RRR 1.87; 95% CI: 1.05-3.35) patterns were more associated with physical frailty, compared to the *unspecific* pattern, over 12 years.

### Conclusions

We found that older adults with multimorbidity characterized by cardiovascular and neuropsychiatric disease patterns are most susceptible to developing physical frailty.

### Methodological approach

We used data from the Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) to generate a physical frailty measure, and clusters of participants with similar multimorbidity patterns were identified through fuzzy c-means cluster analyses. The cross-sectional association (n=2534) between multimorbidity clusters and physical frailty was measured through logistic regression analyses. Six- (n=2122) and twelve-year (n=2140) longitudinal associations were determined through multinomial logistic regression analyses.

### Main results

Six multimorbidity patterns were identified at baseline: *psychiatric diseases; cardiovascular diseases, anemia, and dementia; sensory impairments and cancer; metabolic and sleep disorders; musculoskeletal (MSK), respiratory, and gastrointestinal (GI) diseases; and an unspecific pattern* lacking any overrepresented diseases. Cross-sectionally, each pattern was associated with physical frailty compared to the *unspecific* pattern. Over six years, the *psychiatric diseases* (Relative Risk Ratio [RRR]: 3.04; 95% confidence interval [CI]: 1.59-5.79); *cardiovascular diseases, anemia, and dementia* (RRR 2.25; 95% CI: 1.13-4.49); and *metabolic and sleep disorders* (RRR 1.99; 95% CI: 1.25-3.16) patterns were associated with incident physical frailty. The *cardiovascular diseases, anemia, and dementia* (RRR: 4.81; 95% CI: 1.59-14.60); *psychiatric diseases* (RRR 2.62; 95% CI: 1.45-4.72); and *sensory*