SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CIBE
Centro Italiano di Biostatistica ed Epidemiologia
3 ottobre 2023 - CNR Roma

Le differenze di genere nell'anziano fragile

Evaristo Ettorre
Direttore Scuola Specializzazione Geriatria
Sapienza Università Roma

Fragilità – paradigmi interpretativi

PARADIGMA BIOMEDICO

La fragilità è una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli stressor, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse.

Fried et al. 2004

PARADIGMA DA ACCUMULO di DEFICIT

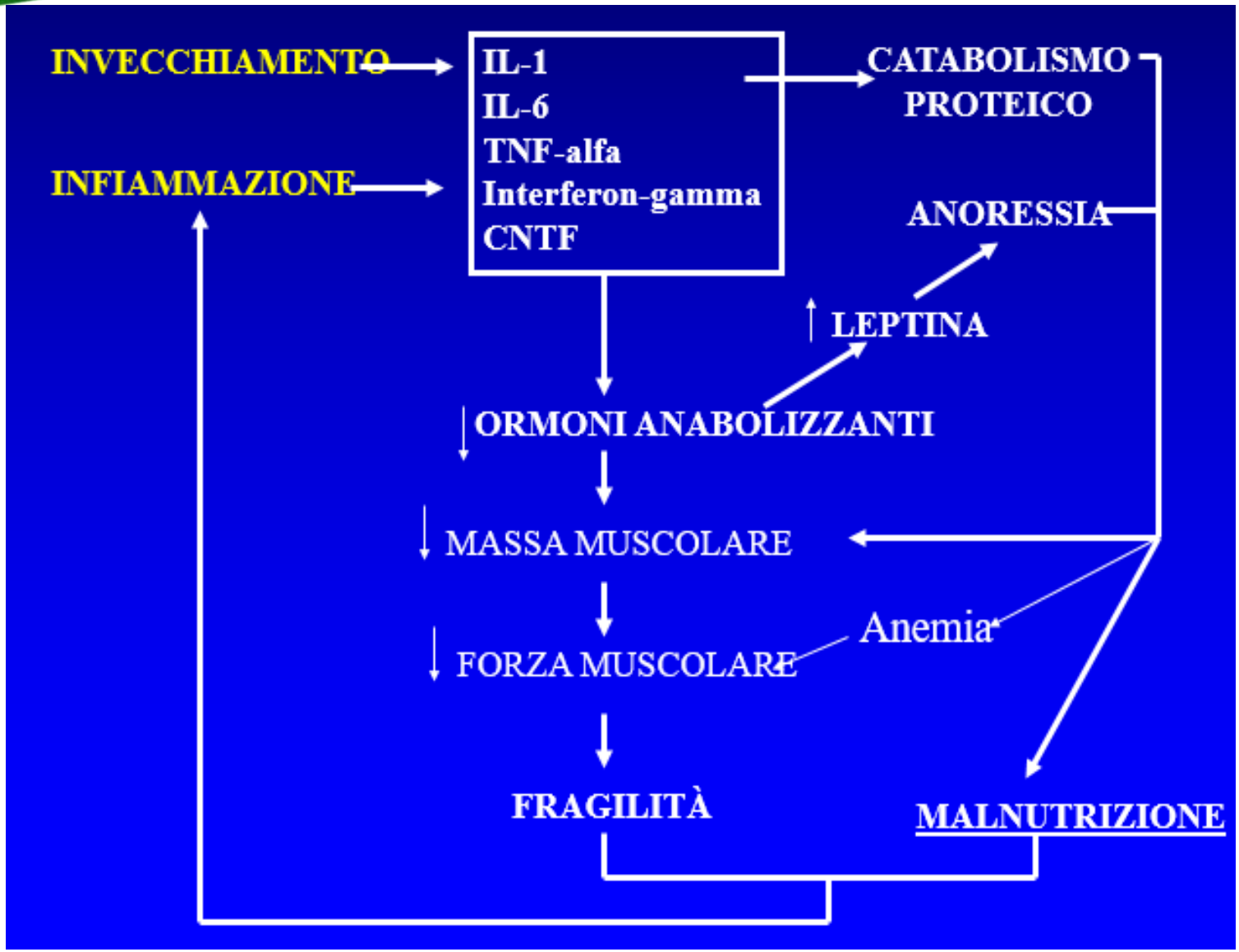
La fragilità è uno stato di disorganizzazione caotica dei sistemi fisiologici, che può essere stimato valutando lo stato funzionale, le malattie, i deficit fisici e cognitivi, i fattori di rischio psicosociali e le sindromi geriatriche, nell'ottica di costruire un quadro il più possibile completo della situazione di rischio di eventi avversi.

Rockwood et al. 2007

PARADIGMA BIO-PSICO-SOCIALE

La fragilità è uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute.

Gobbens et al. 2010


INVECCHIAMENTO
INFIAMMAZIONE
IL-1
IL-6
TNF-alfa
Interferon-gamma
CNTF
CATABOLISMO PROTEICO
ANORESSIA
LEPTINA
ORMONI ANABOLIZZANTI
MASSA MUSCOLARE
FORZA MUSCOLARE
Anemia
FRAGILITÀ
MALNUTRIZIONE

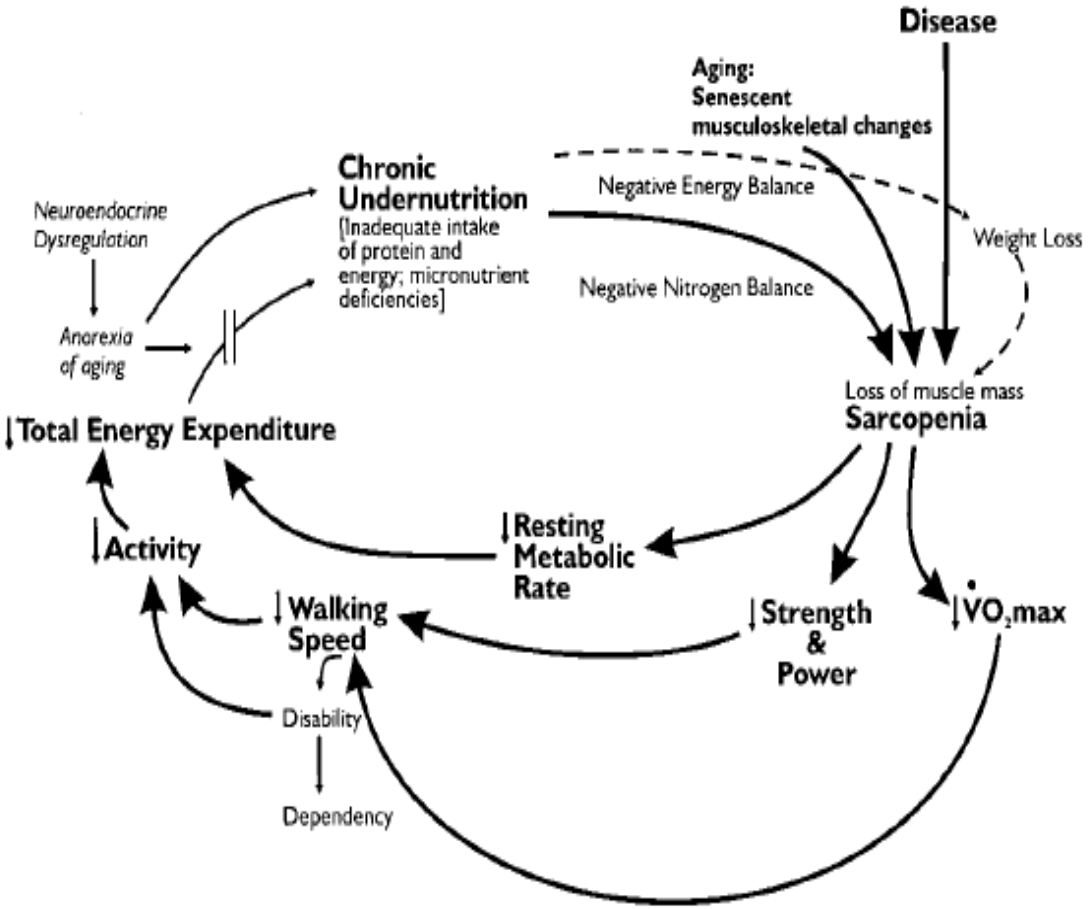


Figure 1. Cycle of frailty hypothesized as consistent with demonstrated pairwise associations and clinical signs and symptoms of frailty. Reproduced with permission from (14).

1 – MOLTO IN FORMA

Persona **forte, attiva, energica** e **motivata.** Pratica **regolare esercizio fisico** e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia d'età.

2 – IN FORMA

Persone che **non hanno sintomi della malattia attivi**, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso sport o sono **a volte** molto attive, a seconda della stagione

3 – SE LA CAVA BENE

Persone, i cui **problemi medici sono ben monitorati**, ma **non sono** però **regolarmente attive** al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.

4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE

Anche se **non** dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività **a causa di sintomi di malattia**. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e / o stanchi durante il giorno.

5 – LEGGERMENTE FRAGILE

Persone spesso evidentemente rallentate nei **movimenti** e nelle **attività** più impegnative **della vita quotidiana** (ad es. gestione delle finanze, locomozione, lavori domestici pesanti, gestione dei farmaci) e **hanno bisogno di aiuto**. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.

6 – MODERATAMENTE FRAGILE

Queste persone hanno bisogno **di assistenza in tutte le attività esterne alla casa** e nella **gestione delle finanze**. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di **aiuto per lavarsi** e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.

7 – MOLTO FRAGILE

Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro ~ 6 mesi).

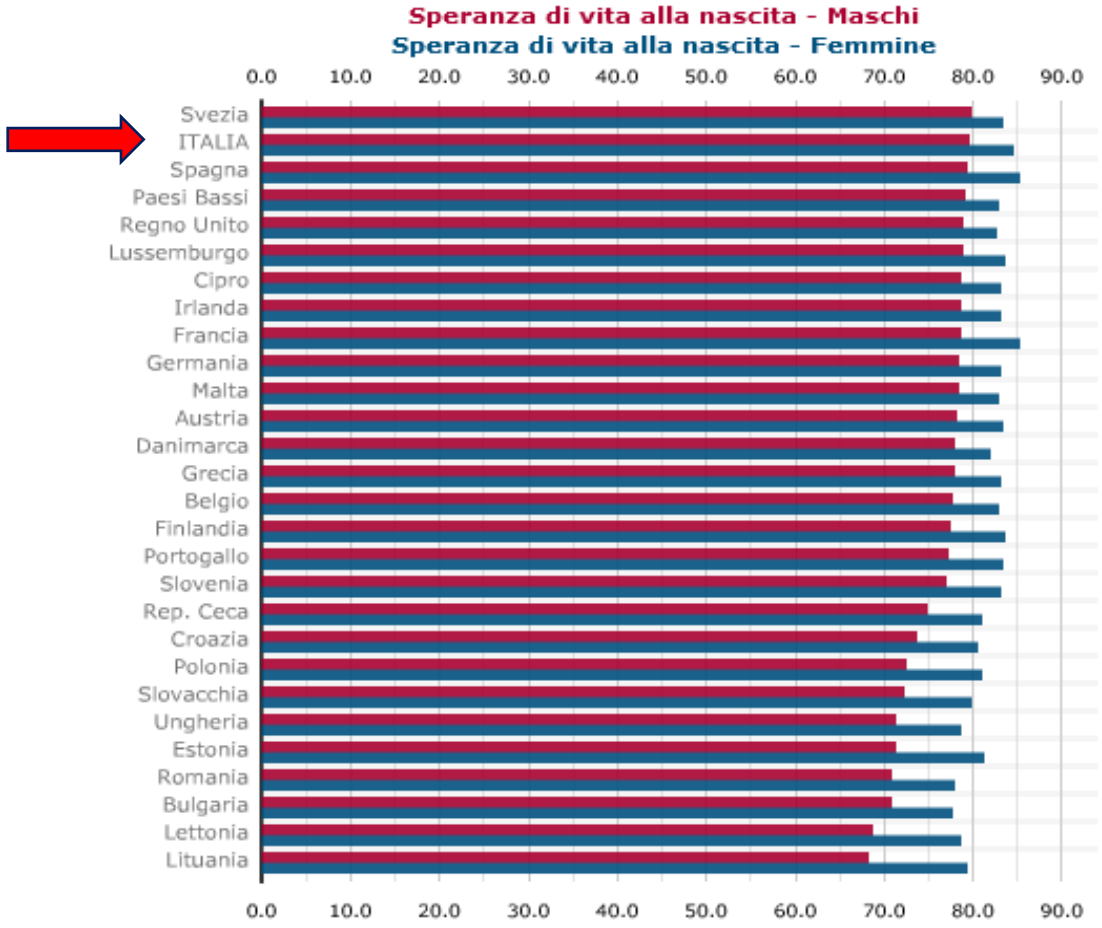
8 – FRAGILITA' MOLTO GRAVE

Queste persone **si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri.** Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.

9 - MALATO TERMINALE

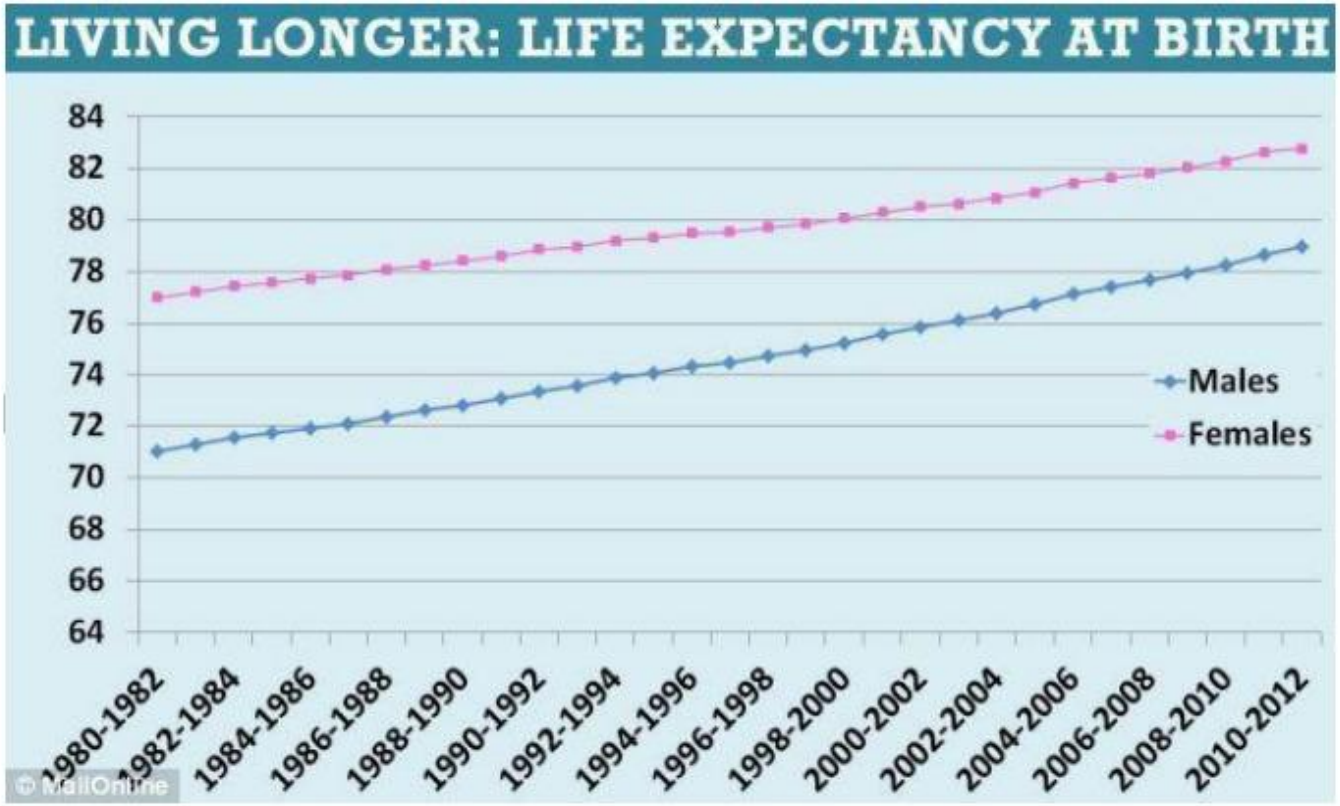
Queste persone hanno **un'aspettativa di vita <6 mesi** e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.

Genere e Aspettativa di vita



Populations are getting older

Life expectancy and gender difference



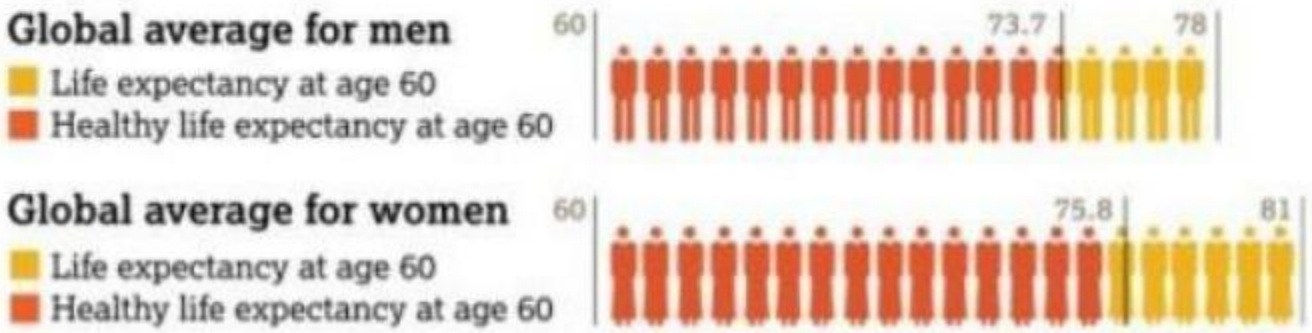
Women tend to live longer than men but this can also mean more years spent in ill health

HelpAge International
age helps

Men have a shorter life expectancy than women, but they will enjoy a greater proportion of their lives in good health

Health

Women tend to live longer than men.



(*Global AgeWatch 2015*)

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Il paradosso donna

- **La donna vive più a lungo e soprattutto nei paesi più sviluppati.**
- **Ciò è dovuto a fattori di tipo biomedico, ad un sistema sanitario efficiente e alla capacità di sfruttare meglio le condizioni di vita e di prevenzione delle malattie in genere.**
- **Ma paradossalmente le donne vivono peggio rispetto agli uomini per la presenza di un maggior numero di malattie croniche, per una maggiore disabilità e fragilità, nonché per essere aggravate maggiormente dal ruolo di caregiver e quindi di isolamento e non facile accesso alle cure e alla prevenzione**
- **Il vantaggio in anni di vita spesso corrisponde ad un vissuto in disabilità**
- **Già dai 50 anni le donne sono maggiormente colpite sia sotto il profilo psicologico che sotto quello fisico.**

Ridotta quality life

Un soggetto su nove ha la malattia di Alzheimer ele donne sono il doppio

(>65 anni)

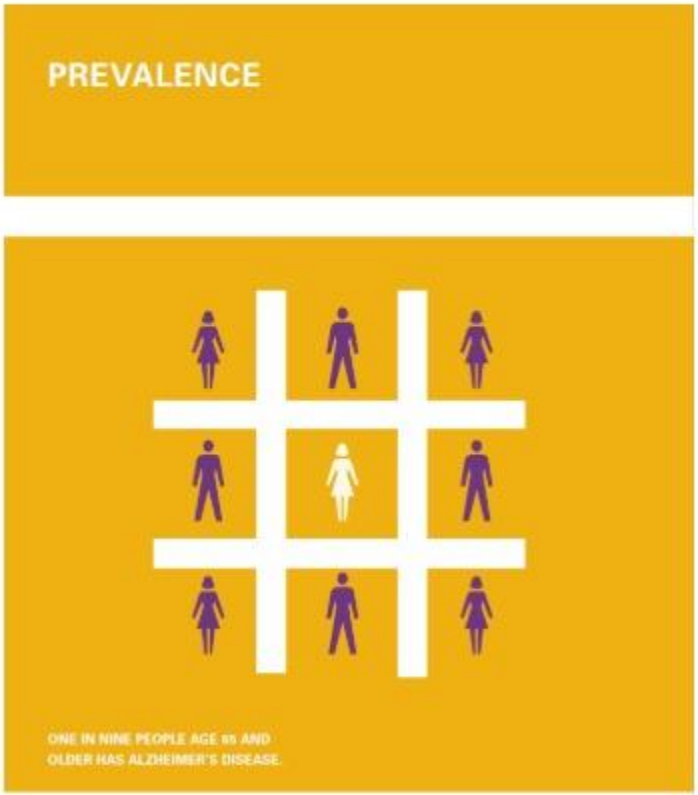
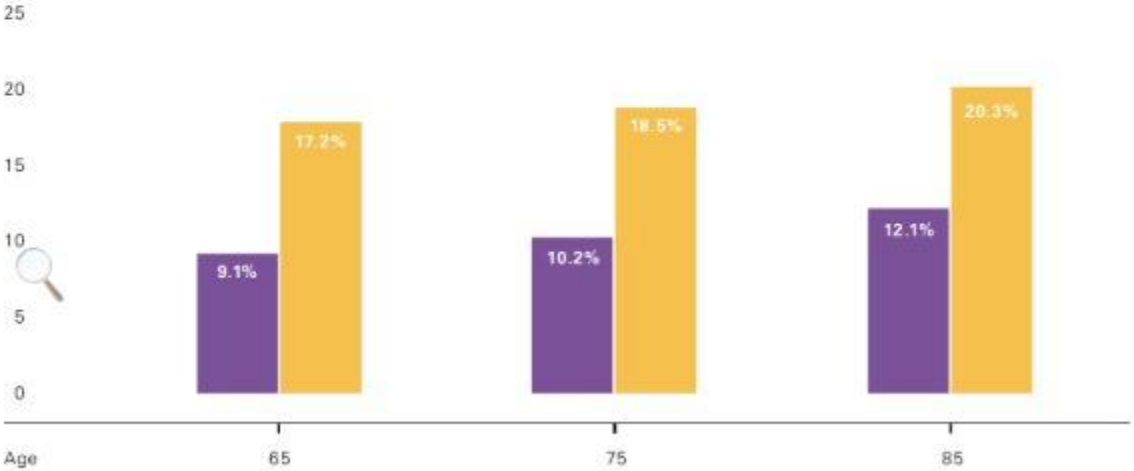


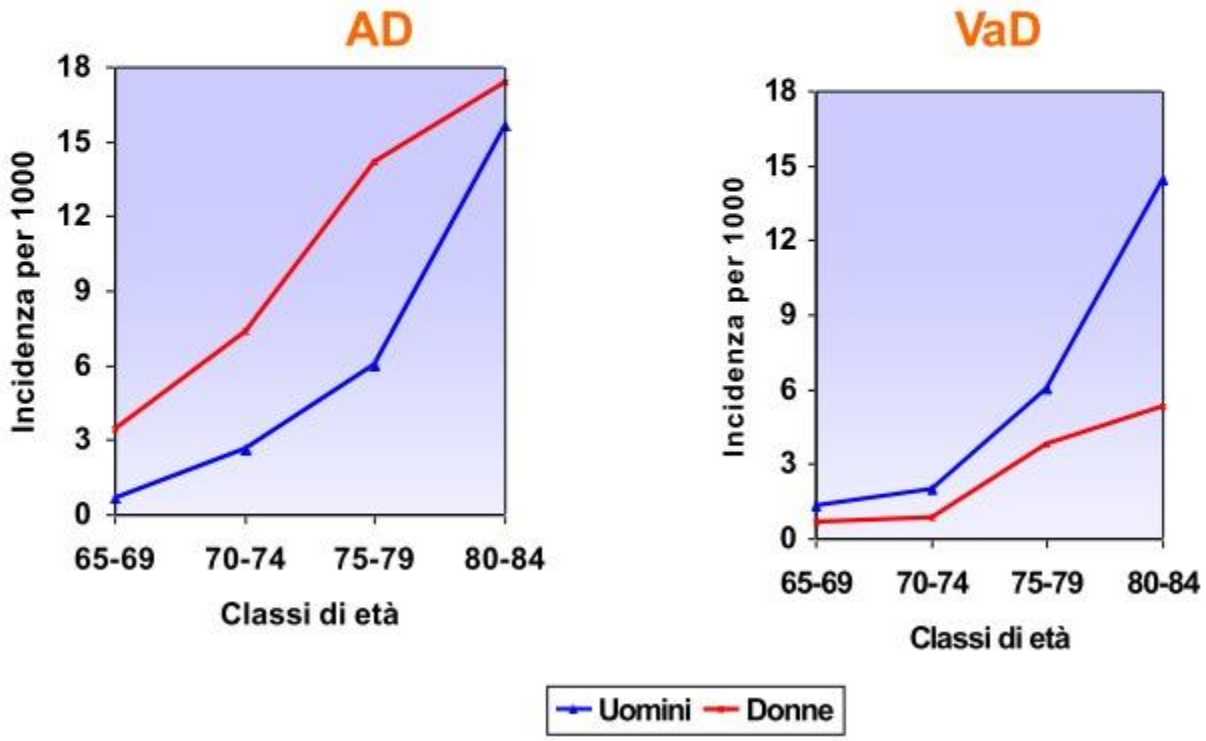
figure 3 Estimated Lifetime Risks for Alzheimer's, by Age and Sex, from the Framingham Study



Created from data from Seshadri et al.[142]

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Studio ILSA: Incidenza della malattia di Alzheimer e della demenza vascolare per sesso e classi di età

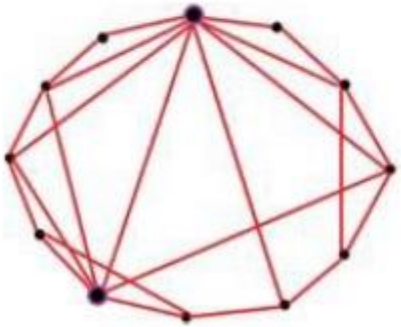


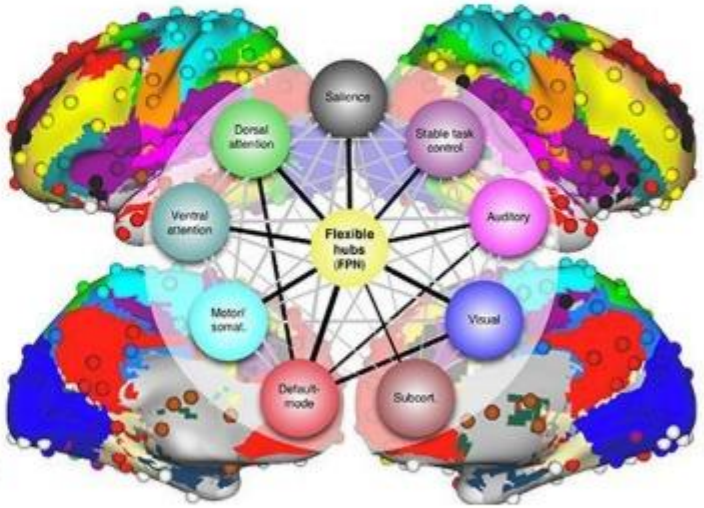
A cosa DOBBIAMO QUESTE DIFFERENZE???

- **DIFFERENTI CONNESSIONI E NETWORK**
- **DIFFERENTE BACKGROUND ORMONALE**
- **DIFFERENTE ESPRESSIONE/ASSETTO GENETICO DIFFERENTE PESO DEI FATTORI DI RISCHIO**

Gender differences in behavioral and cognitive functioning.

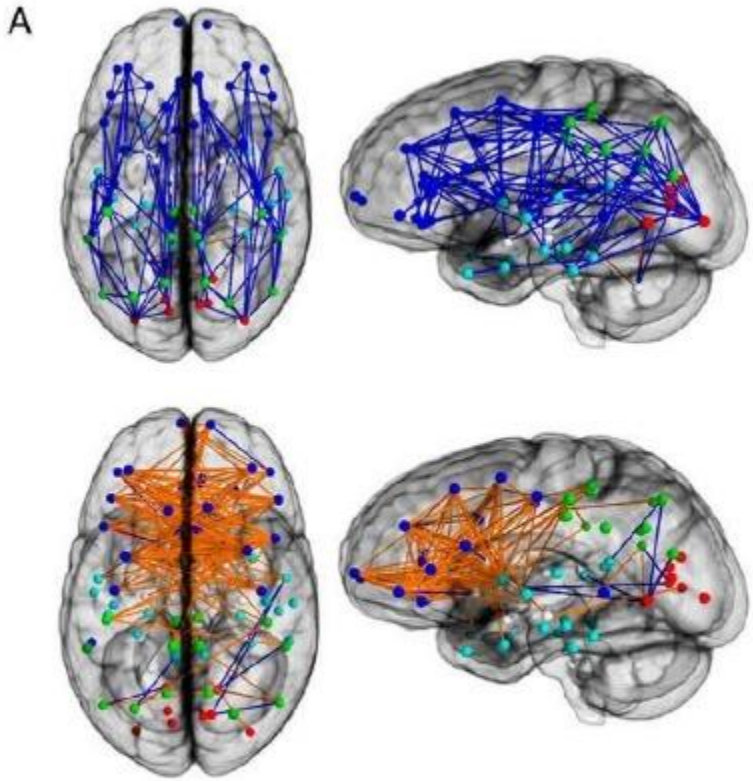
- The brain can be considered as a large-scale network of interconnected nodes within the human connectome
- Small world network (network di connessione tra nodi)





Gender differences in brain connectome may provide an important foundation to delineate the pathophysiological mechanisms underlying sex differences in neuropsychiatric disorders and to potentially guide the development of sex specific treatments.

PNAS



Significance

Sex differences are of high scientific and societal interest because of their prominence in behavior of humans and nonhuman species. This work is highly significant because it studies a very large population of 949 youths (8–22 y, 428 males and 521 females) using the diffusion-based structural connectome of the brain, identifying novel sex differences. The results establish that male brains are optimized for intrahemispheric and female brains for interhemispheric communication. The developmental trajectories of males and females separate at a young age, demonstrating wide differences during adolescence and adulthood. The observations suggest that male brains are structured to facilitate connectivity between perception and coordinated action, whereas female brains are designed to facilitate communication between analytical and intuitive processing modes.

Differenti comunicazioni: maschi in blu (percezione-azione coordinata)
donne in arancio (analitico-intuitivo)

. Ingalhalikar et al 2013

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Demenza subtypes /questions

Esiste una specificità di genere?

Prof. E. Ettorre

Published Ahead of Print on August 30, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000004425

Sex differences in Alzheimer risk

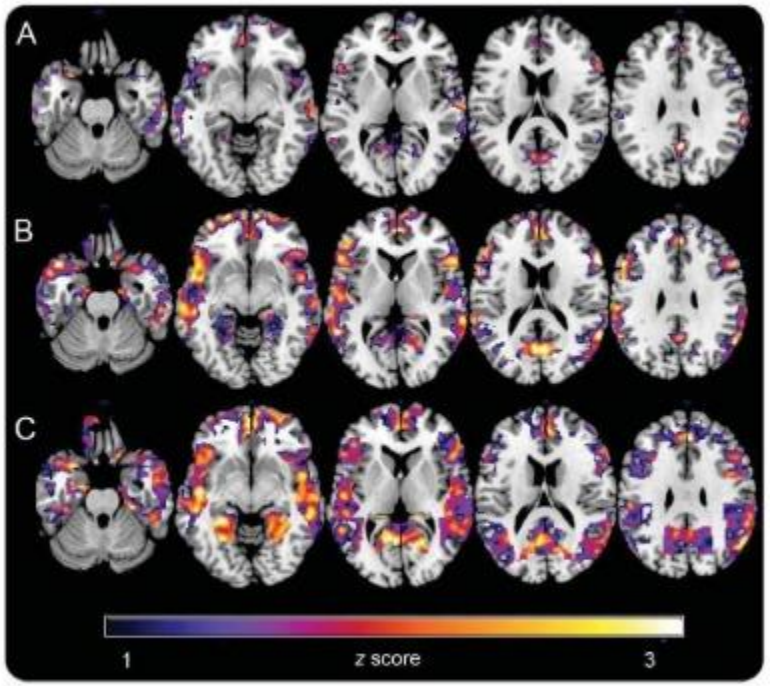
Brain imaging of endocrine vs chronologic aging

Mosconi et al Neurology 2017

Differenze ormonali

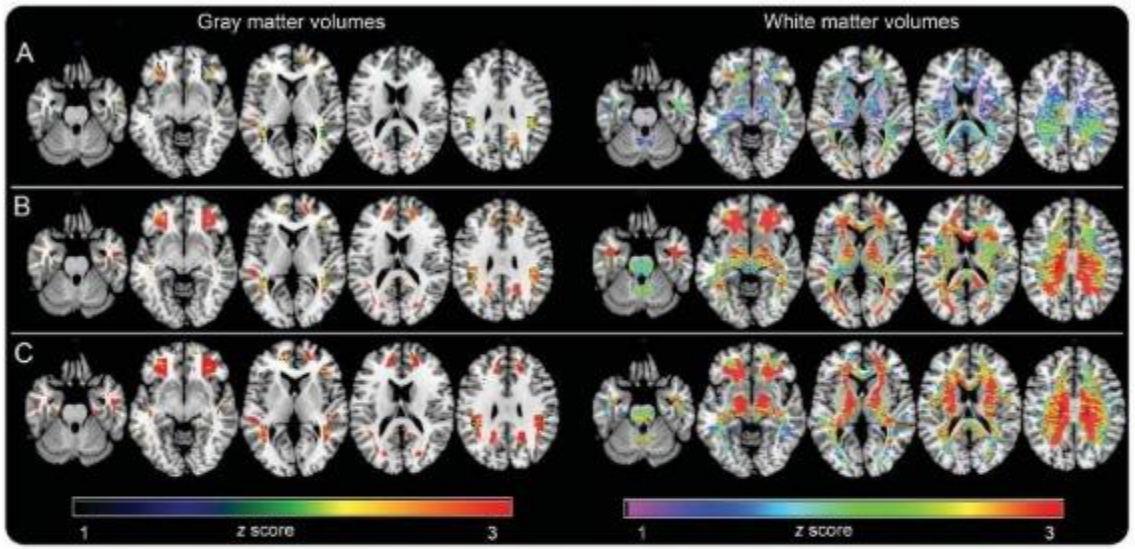
Figure 1 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG)-PET brain glucose metabolism as a function of chronologic vs endocrine aging

Figure 2 Pittsburgh compound B (PiB)-PET β-amyloid deposition as a function of chronologic vs endocrine aging



Statistical parametric maps (SPMs) display increased ^{11}C-PiB uptake in (A) asymptomatic perimenopausal women, (B) perimenopausal women, and (C) menopausal women vs men. SPMs are represented on a color-coded scale ($1 < z < 3$,* where $z > 2$ corresponds to $p < 0.001$) and displayed on a standardized MRI.

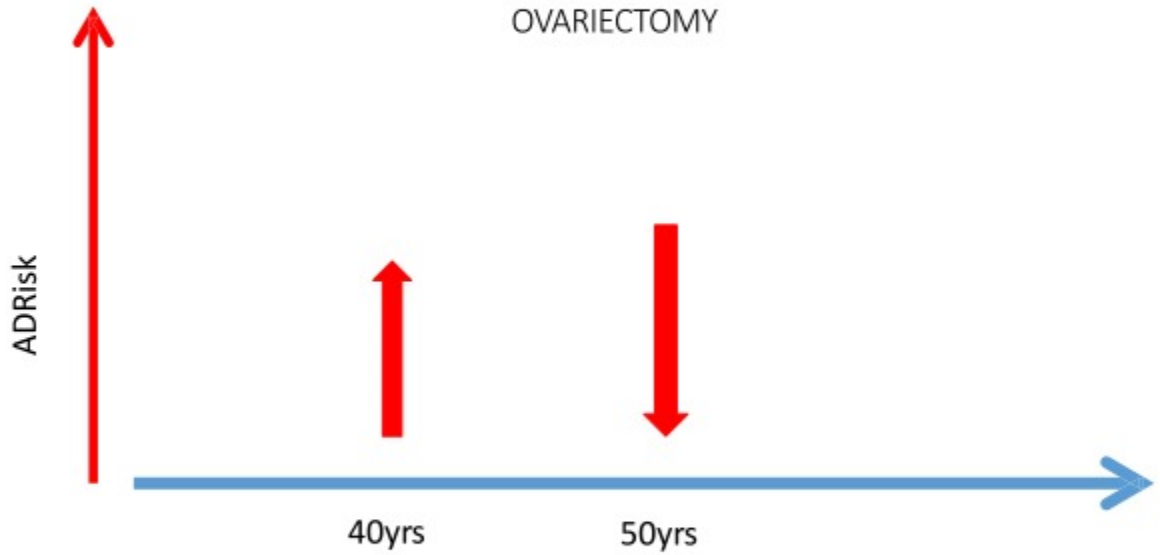
Figure 3 MRI brain volumes as a function of chronologic vs endocrine aging



Statistical parametric maps (SPMs) display (left) gray matter and (right) white matter volume reductions in (A) asymptomatic perimenopausal women, (B) perimenopausal women, and (C) menopausal women vs men. SPMs are represented on different color-coded scales ($1 < z < 3$, where $z > 2$ corresponds to $p < 0.001$) and displayed on a standardized MRI.

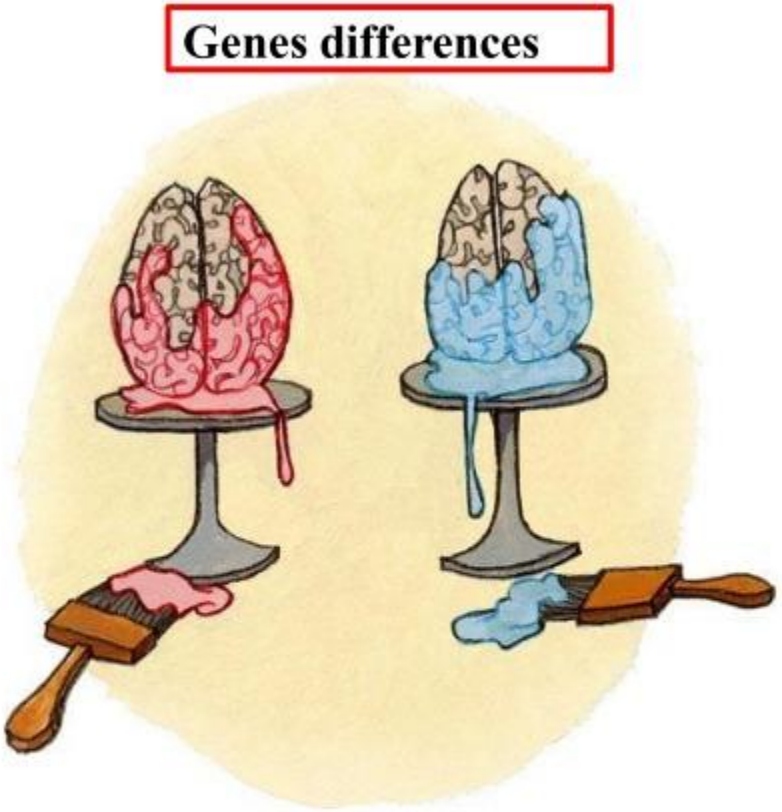
These results indicate progressively increased risk of AD as women undergo menopausal changes, suggesting that endocrine aging accelerates chronologic aging in the female brain several years, if not decades, prior to emergence of possible clinical symptoms of AD.

Timing hypothesis



Rocca et al 2011

Approximately 650 genes (~ 14% of all genes in mouse tissue) are expressed differentially in the brains of males and females. The morphology of the brain may be sexually differentiated because of epigenetic mechanisms



Diversa espressione dei geni nei cervelli di maschi e femmine

Yang, X. et al. (2006) Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Research* 16 (8): 995-1004
Murray, E. K. et al. (2009) Epigenetic Control of Sexual Differentiation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Endocrinology* 150 (9): 4241-4247

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Sex differences in metabolic aging of the brain: insights into female susceptibility to Alzheimer's disease

- Gene expression profiles revealed substantial differences in the trajectory of aging changes between female and male brains.

Conclusions:

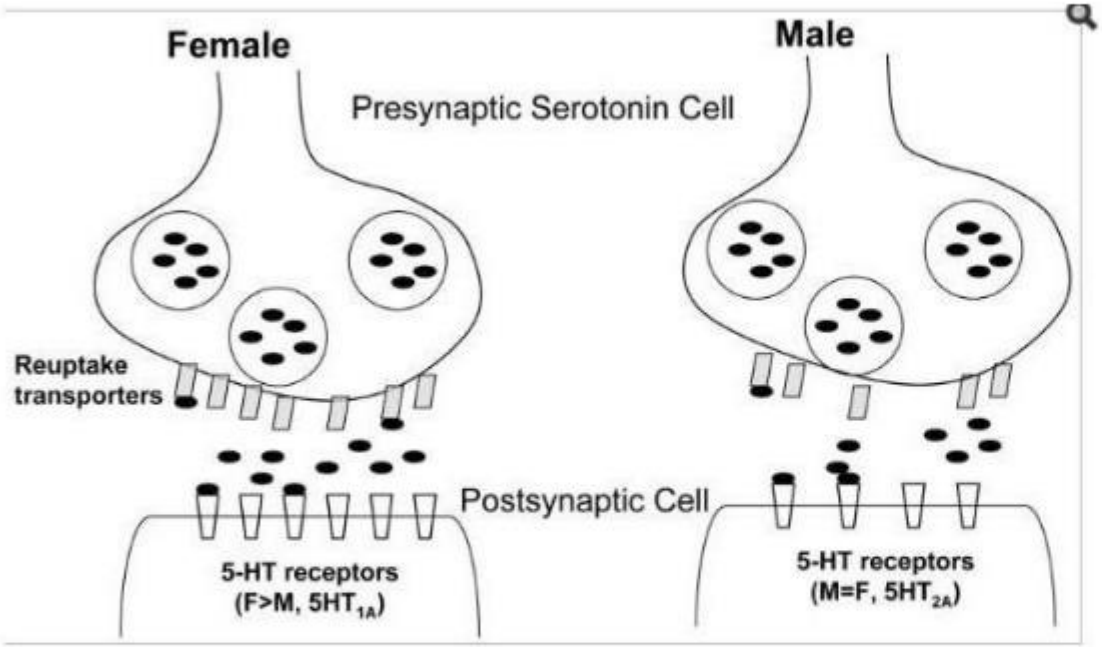
female and male brains follow profoundly dissimilar trajectories as they age; female brains undergo age-related changes much earlier than male brains; early changes in female brains signal the onset of a hypometabolic phenotype at risk for AD.

These findings provide a mechanistic rationale for female susceptibility to AD and suggest a potential window of opportunity for AD prevention and risk reduction in women.

'9.

doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.011

Sex-specific differences in neuromediators



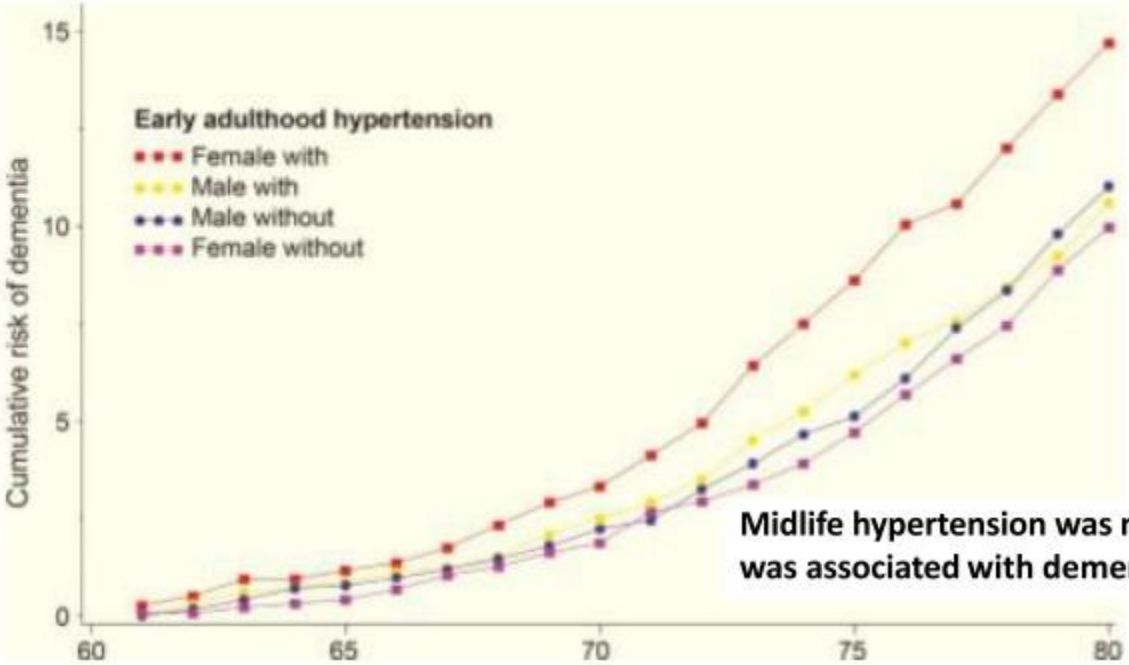
Proposed sex differences in a 5-HT synapse, with higher 5-HT reuptake transporters, neurotransmission, and $5HT_{1A}$ receptors in women versus men.

Male and female brains are neurochemically distinct concerning **dopaminergic, serotonergic, and gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic markers**

Cosgrove KP et al Biol Psychiatry. 2007 Oct 15;62(8):847-55. Epub 2007 Jun 4

Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia

Figure Estimates of the cumulative risk of dementia by sex and early adulthood hypertension status, conditional on survival dementia-free until age 60 and incorporating death rates



Mid-adulthood hypertension was associated with 65% (95%confidenceinterval [CI]1.25–2.18) increased dementia risk among women but not men.

Onset of hypertension in mid-adulthood predicted 73% higher dementia risk in women (95% CI 1.24–2.40) compared to stable normotensive

Midlife hypertension was more common in men, however it was associated with dementia risk only in women

Gilsanz et al Neurology® 2017;89:1–8

APOE4 effect is more pronounced in women than in men

FARRER ET AL 1997

HZ carrier APOEe4 → **earlier age at onset of AD**

→ **3-4 times more likely to develop AD**

Fattori di rischio genetici hanno pesi diversi

AD.[89] The majority of studies, including a large meta-analysis of 8,607 controls and 5,930 AD cases,[90] have reported that the effects of the ε4 genotype are more pronounced in women than in men.[90] Three studies reported that women with one ε4 allele had about a four-fold risk of AD, whereas men with one ε4 allele showed little increased risk.[90–92] The *APOE* ε4

Serotonin sexually differentiated @ multiple levels

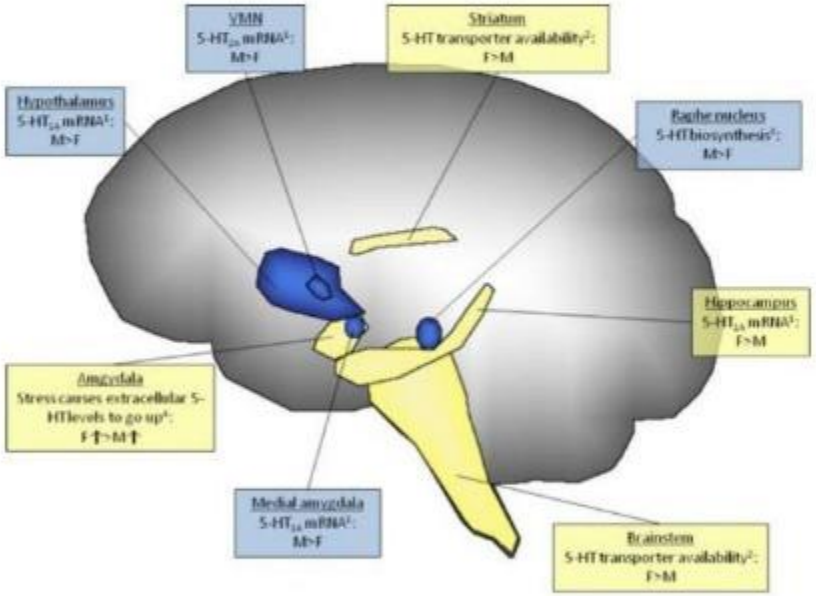
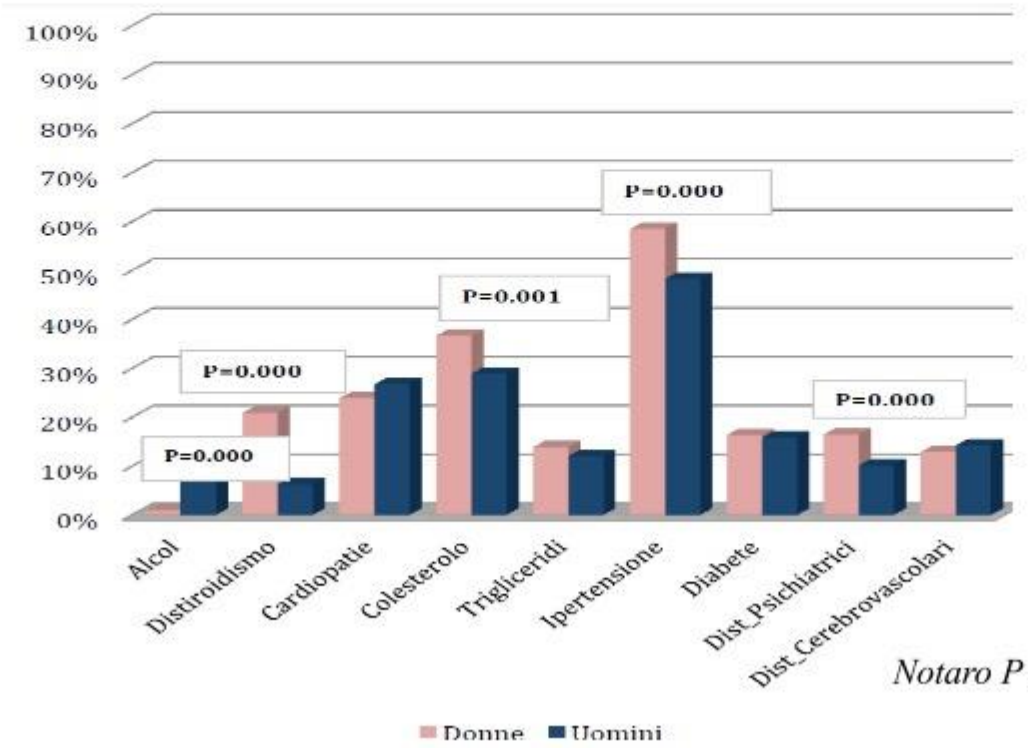


Figure 2.
Serotonin (5-HT) is sexually differentiated on multiple levels. In addition to the differences illustrated above, some of the loci that influence 5-HT levels in the blood are also sexually dimorphic [66]. References: 1 - [67], 2 - [68], 3 - [65], 4 - [69].

Risk factors in 1925 AD patients



Notaro P doctoral thesis 2017 Unical

Le demenze sono molto variabili nei loro fenotipi

Esiste una variabilità di espressione clinica gender related ??

Published Ahead of Print on March 16, 2016 as 10.1212/WNL.0000000000002570

Better verbal memory in women than men in MCI despite similar levels of hippocampal atrophy

Erin E. Sundermann, PhD
Anat Biegon, PhD
Leah H. Rubin, PhD
Richard B. Lipton, MD
Wenzhu Mowrey, PhD
Susan Landau, PhD
Pauline M. Maki, PhD
For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Correspondence to Dr. Sundermann: erin.sundermann@einstein.yu.edu

ABSTRACT

Objective: To examine sex differences in the relationship between clinical symptoms related to Alzheimer disease (AD) (verbal memory deficits) and neurodegeneration (hippocampal volume/intracranial volume ratio [HpVR]) across AD stages.

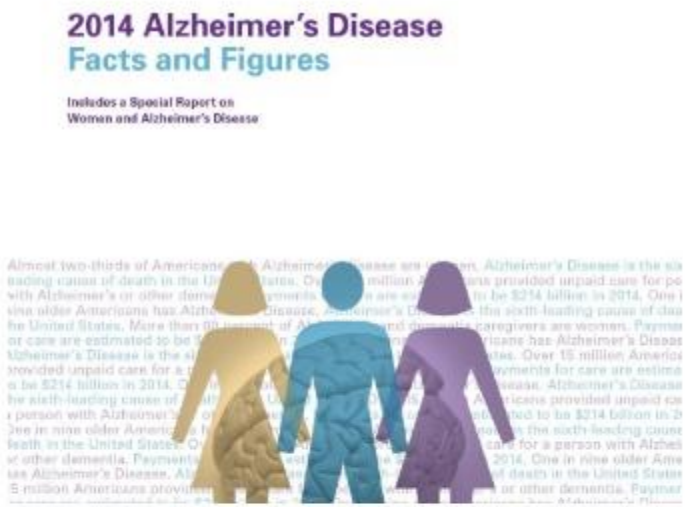
Methods: The sample included 379 healthy participants, 694 participants with amnestic mild cognitive impairment (aMCI), and 235 participants with AD and dementia from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative who completed the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). Cross-sectional analyses were conducted using linear regression to examine the interaction between sex and HpVR on RAVLT across and within diagnostic groups adjusting for age, education, and *APOE* ε4 status.

Results: Across groups, there were significant sex × HpVR interactions for immediate and delayed recall ($p < 0.01$). Women outperformed men among individuals with moderate to larger HpVR, but not among individuals with smaller HpVR. In diagnosis-stratified analyses, the HpVR × sex interaction was significant in the aMCI group, but not in the control or AD dementia groups, for immediate and delayed recall ($p < 0.01$). Among controls, women outperformed men on both outcomes irrespective of HpVR ($p < 0.001$). In AD dementia, better RAVLT performance was independently associated with female sex (immediate, $p = 0.04$) and larger HpVR (delayed, $p = 0.001$).

Cognitive reserve?

l'analisi dei gruppi evidenzia
che queste donne hanno più di 15 anni di scolarità!!!!

Women show an advantage in verbal memory despite evidence of moderate hippocampal atrophy.
This advantage may represent a sex-specific form of cognitive reserve delaying verbal memory decline until more advanced disease stages



IN SINTESI

...

- Le donne sono maggiormente a rischio per demenza e specie per malattia di Alzheimer; tutto sembra concorrere a farle ammalare di più dei maschi:
- L' assetto genetico e ormonale, il modo di connettere informazioni a livello cerebrale; le tante malattie in più, il più basso livello di scolarità e la minore attività «sociale» rispetto ai maschi…….

Take home messages

- **Le differenze di genere osservate nelle demenze (per tipo, sintomi ed espressione fenotipica) originano dale profonde differenze cerebrali (genetiche, ormonali e di connessioni) che esistono tra i due sessi.**
- **La consapevolezza e la ricerca in questa direzione potrebbero portare in futuro ad avere trattamenti genere - specifici non solo per gli aspetti cognitivi ma ancora di più per quelli comportamentali**
- **Inoltre la demenza colpisce di più le donne perché sono anche i principali caregiver formali e informali nei setting di cura, per cui anche indirettamente sono coinvolte nella demenza in questo ruolo.**

Il cervello migliora con l'età!

- Sebbene rallentino le connessioni neuronali, la mente impara a gestire meglio le proprie capacità
- La velocità delle nostre connessioni neurali effettivamente rallenta, ma il cervello inizia a compensare utilizzando di più se stesso.
- Il dottor Bruce Yankner, professore di genetica presso la Harvard Medical School nel suo studio spiega che le risonanze magnetiche fatte a un adolescente che sta affrontando un problema mostrano molta attività su un lato della corteccia prefrontale. Si tratta della regione che usiamo per il ragionamento cosciente. Nelle persone di mezza età, l'altro lato del cervello tende a prevalere. Negli anziani, entrambi i lati del cervello condividono equamente il compito.
- Diversi studi suggeriscono che gli anziani possono attivare entrambi i lati del cervello e, di conseguenza, svolgono meglio i compiti assegnati.

Esperienza e vita attiva

- Ancora più importante, la ricchezza di conoscenze di decenni di apprendimento ed esperienza di vita consente di valutare meglio le nuove situazioni. In tarda età età, la maggior parte delle persone è più abile nel prendere decisioni finanziarie e nell'andare al cuore dei problemi rispetto a quando era più giovane
- Il direttore del Medical College della George Washington University, il picco dell'attività intellettuale umana si verifica a circa 70 anni. Superata quell'età media, infatti, il cervello impara a ottimizzare il consumo di energie, e a ottenere il massimo dalla propria condizione.
- Su Nature, infatti, un paio d'anni fa è comparso uno studio che ha chiarito una volta per tutte che quella che i neuroni siano le uniche cellule che non si rigenerano è solo una leggenda. Anzi, si rigenerano a ritmo sostenuto fino ai 90 anni e oltre.
- Per conservare le proprie capacità cognitive, però, è necessario tenerle sempre in allenamento. Dobbiamo avere una vita attiva ed equilibrata. Avere relazioni emotive soddisfacenti, mangiare bene, andare a teatro e danzare. Vedere i nostri familiari, soprattutto quelli più giovani e in grado di trasmetterci gioia e speranza nel futuro.

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Contrastare la Solitudine

Prima ancora che mangiare bene, fare attività fisica, è necessario agire contrastando la solitudine, avere relazioni significative.

E su questo perno far ruotare il tutto.

Fare i nonni

Iscriversi all'Università

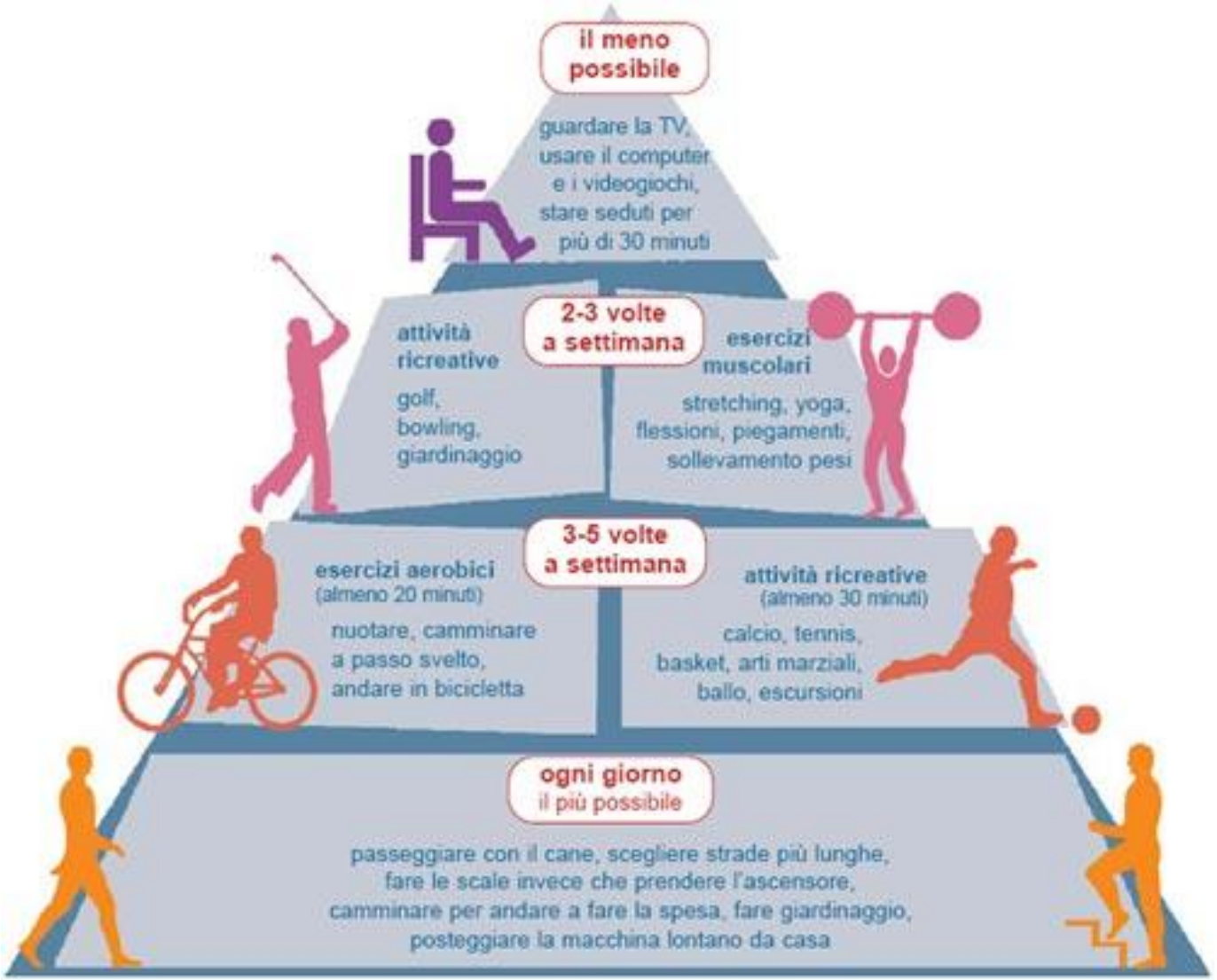
Fare attività fisica insieme con altri

Mangiare bene e in compagnia

E noi donne per fare queste cose siamo un

FENOMENO!

PIRAMIDE DELL'ATTIVITA' FISICA



Exploring Dietary Factors

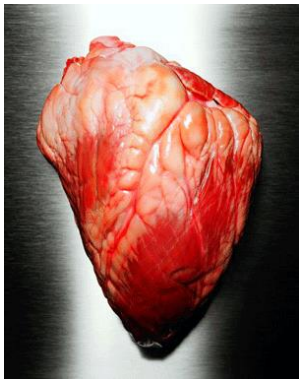
- Una dieta ricca di sostanze antiossidanti e di acidi omega3 riduce il rischio di malattia

PESCE! VERDURE! FRUTTA!

Investigating Chronic Diseases

- Il controllo e la prevenzione

delle patologie croniche riduce il rischio di sviluppare demenza



ATTENTI A DIABETE, IPERTENSIONE ARTERIOSA, MALATTIE CARDIOVASCOLARI !!!!

Examining Social Engagement and Intellectually Stimulating Activities

- Chi ha una vita socialmente attiva ed impegnata presenta un minor rischio di declino cognitivo

MANTENERE ATTIVA LA MENTE !!!!

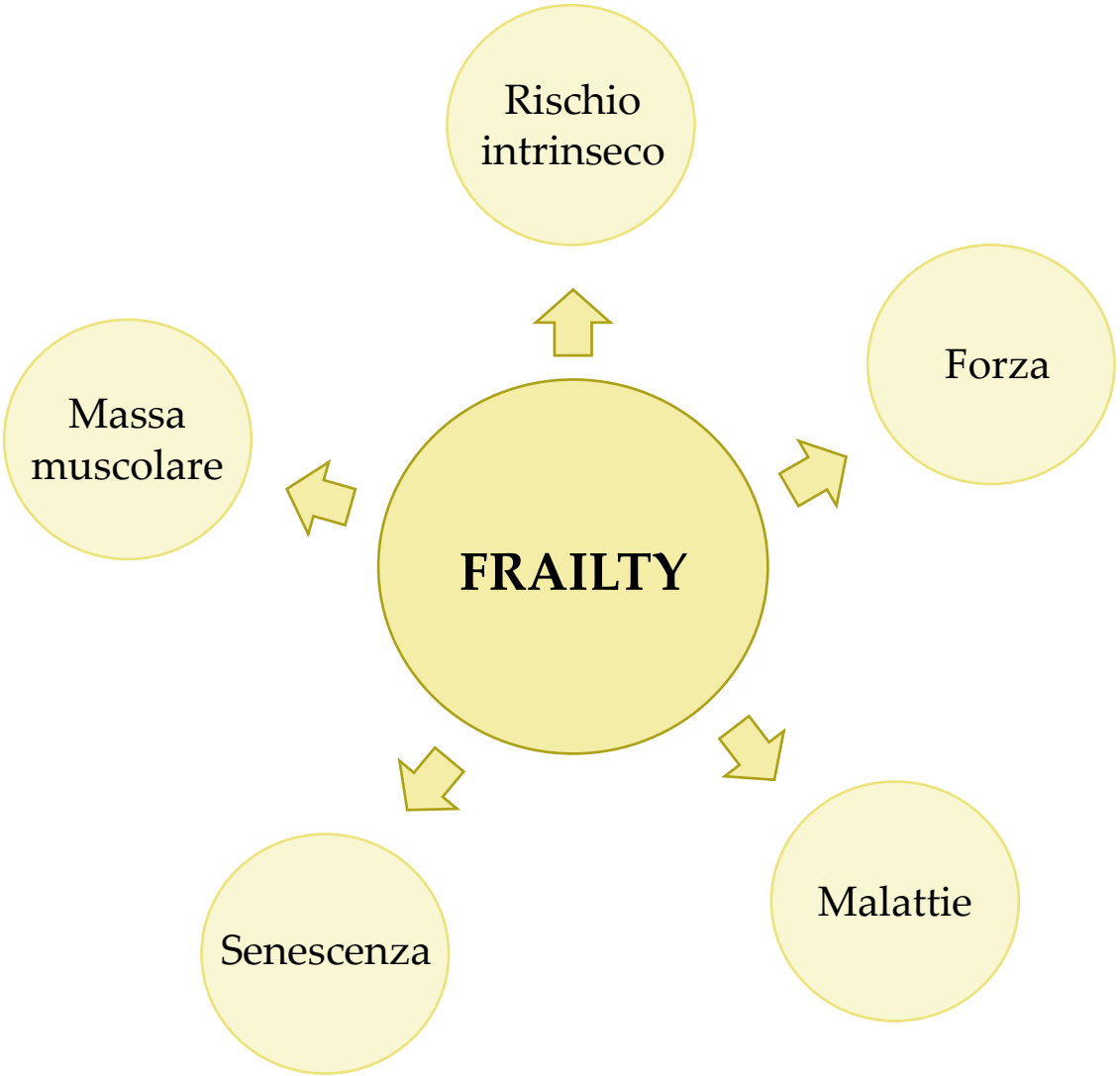
PREVENZIONE PERSONALIZZATA

- Intervento sullo stile di vita
- Prescrizione tempestiva di terapia idonea
- Predisposizione di un piano di monitoraggio

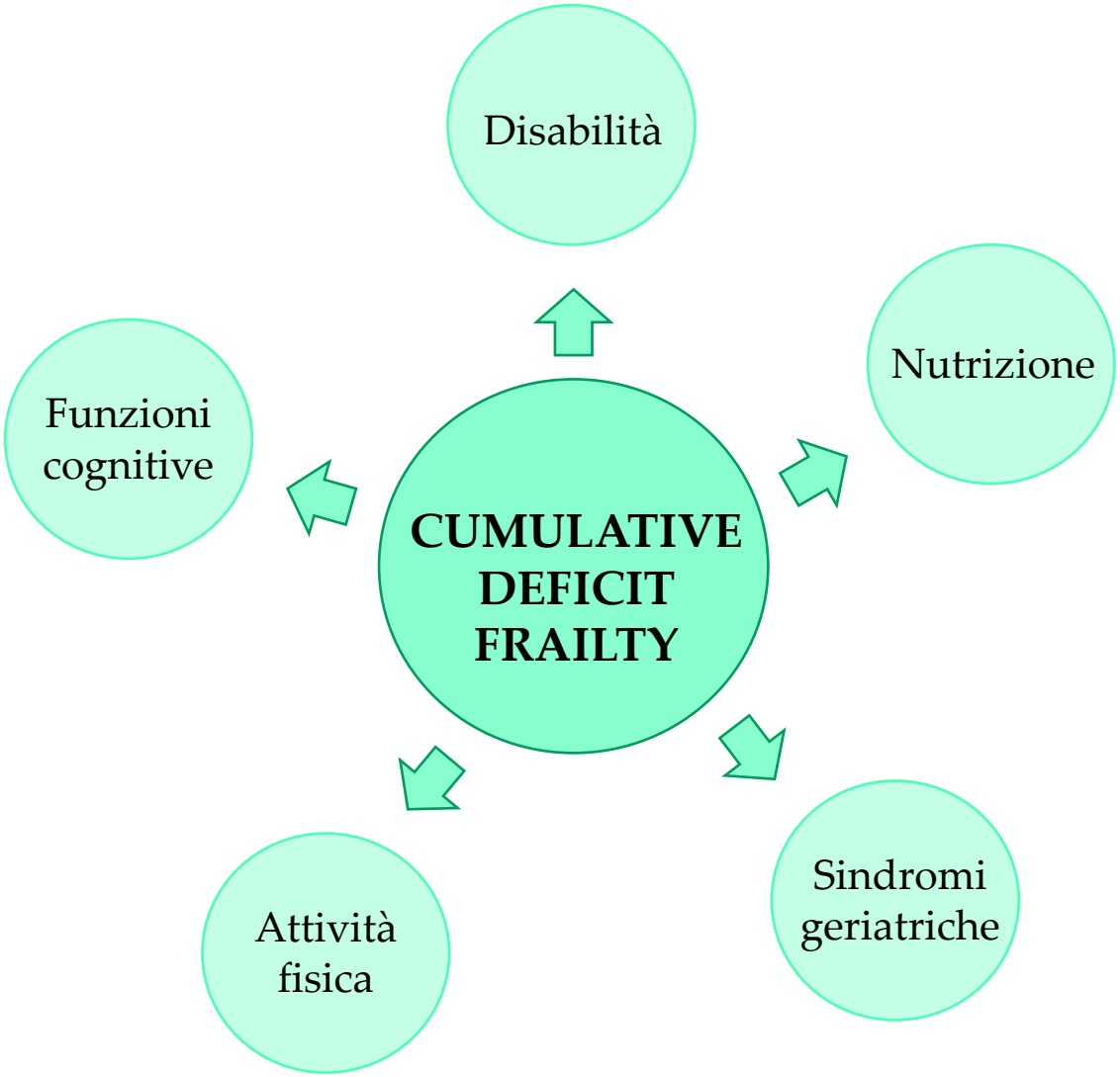
Potenzialmente più efficace nel ridurre l'insorgenza della malattia

E NEL FUTURO?

PROSPETTIVE…



PROSPETTIVE…



1-CONCLUSIONI

I fragili sono più anziani, con maggiore probabilità di essere donne, con meno istruzione, reddito più basso , salute peggiore e tassi più elevati di malattie croniche comorbide e di disabilità rispetto ai non fragili.

I fragili hanno tassi significativamente più alti di malattie cardiovascolari e polmonari, artrite e diabete, malattie neurodegerative.

2-CONCLUSIONI

La medicina di genere è lo studio dell'influenza delle differenze biologiche, definite dal sesso, e socio-economiche e culturali, definite dal genere, sullo stato di salute e di malattia di ogni persona.

Dati epidemiologici, clinici e di medicina sperimentale evidenziano l'esistenza di differenze nell'incidenza e nella progressione di moltissime patologie comuni a uomini e donne, anche in termini di prognosi e di stima di sopravvivenza.

Sono state dimostrate differenze nei meccanismi patogenetici, nella risposta alle terapie e negli eventi avversi ad esse associati.

3-CONCLUSIONI

La Fragilità non deve essere interpretata in senso solo patologico ma deve rappresentare un cambiamento anche culturale capace di determinare percorsi di prevenzione e cura in grado di cancellare, mediante opportune strategie politico-sanitarie, le disparità e le disuguaglianze esistenti in molti paesi economicamente disagiati.

Il genere è un parametro determinante lo stato di salute e di patologia, influenza la diagnosi, i risultati e l'organizzazione dei servizi sanitari.

Indicatori genere-specifici della fragilità

Biologici

- *Sesso*
- *Età*
- *Comorbilità*
- *Etnia*

Non biologici

- *Condizione economica*
- *Ceto sociale*
- *Livello di istruzione*
- *Residenza*
- *Attività lavorativa*
- *Uso di farmaci*
- *Stili di vita*
- *Credo religioso*