

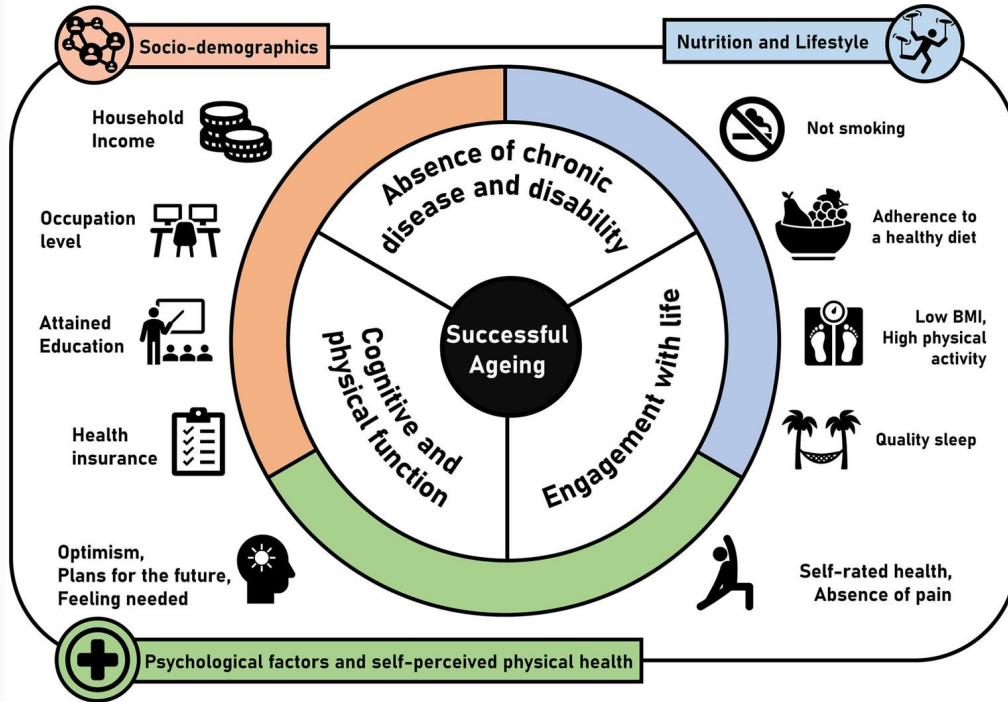
Healthy Ageing: Fenotipi di invecchiamento



Marco Domenicali
Università di Bologna

Determinants and indicators of successful aging as a multidimensional outcome: a systematic review of longitudinal studies

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1258280>

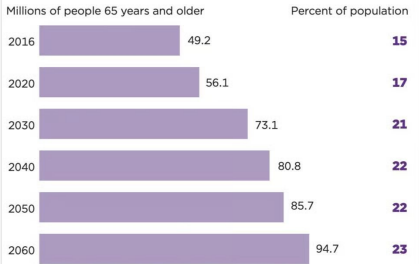


Healthy Ageing: Nuovo Paradigma

- Il paradigma è cambiato nel ventunesimo secolo
- concetto proposto da OMS
- Non è più solo assenza di malattie o infermità
- **Ma mantenere la capacità funzionale per il benessere**
- La capacità funzionale dipende anche dall'ambiente

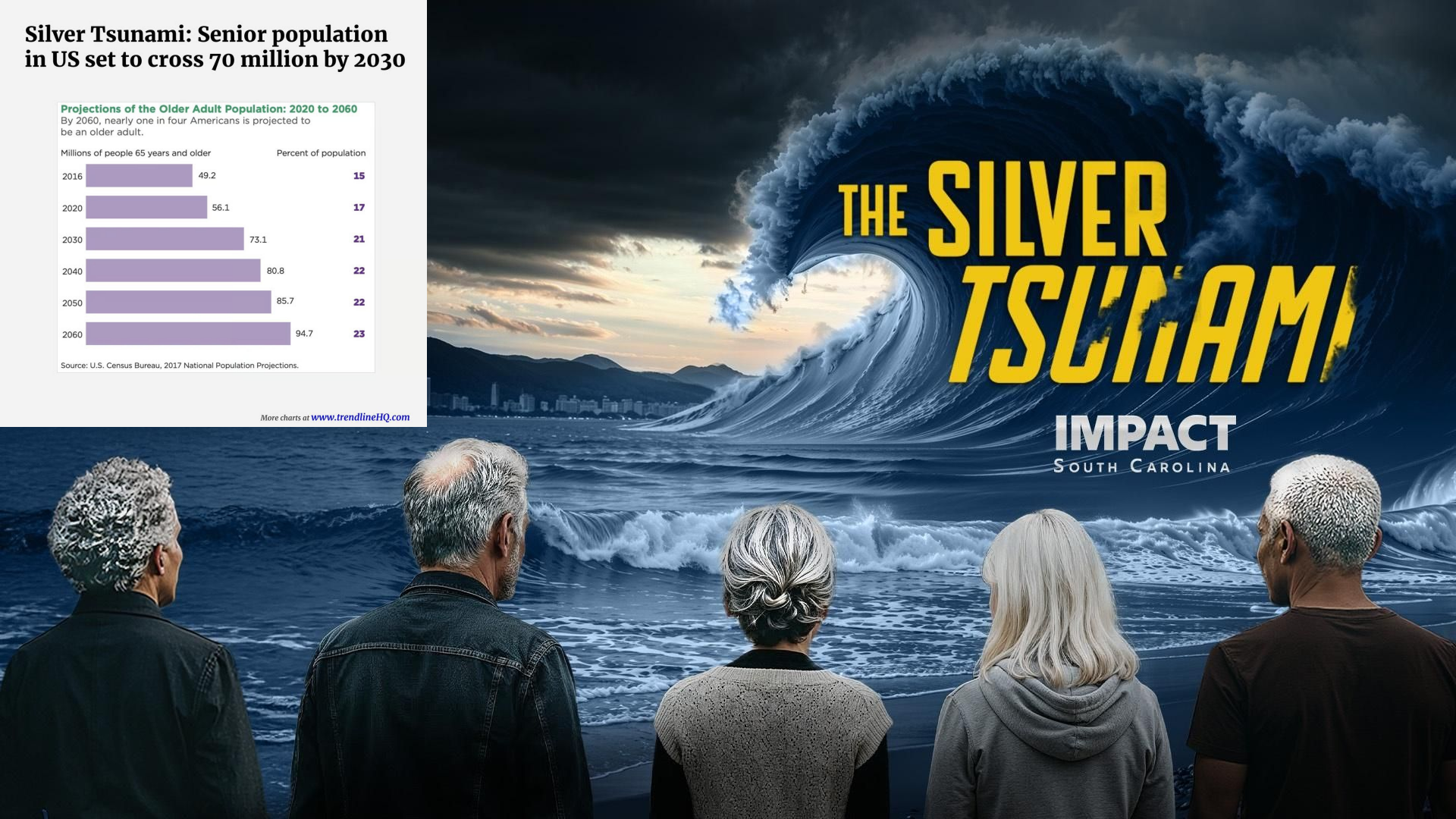
Silver Tsunami: Senior population in US set to cross 70 million by 2030

Projections of the Older Adult Population: 2020 to 2060
By 2060, nearly one in four Americans is projected to be an older adult.



Source: U.S. Census Bureau, 2017 National Population Projections.

More charts at www.trendlineHQ.com



Il Silver Tsunami: Impatti Socio-Economici

Effetti a lungo termine su Economia, Welfare e Sanità



ECONOMIA

- **Riduzione della Forza Lavoro**
Calo della popolazione attiva, carenza di competenze.
- **Crescita Economica Rallentata**
Diminuzione dei consumi e della produttività.
- **Pressione sui Fondi Pensione**
Più pensionati, meno contributori attivi.



WELFARE

- **Aumento della Spesa Sociale**
Maggiori costi per pensioni e assistenza.
- **Domanda di Assistenza a Lungo Termine**
Necessità di strutture per non autosufficienti.
- **Stress sui Caregiver Familiari**
Aumento del carico di cura sulle famiglie.



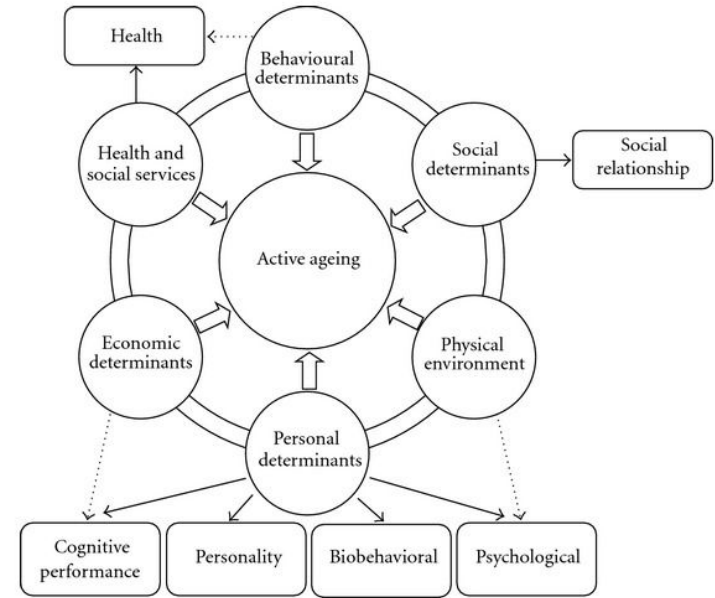
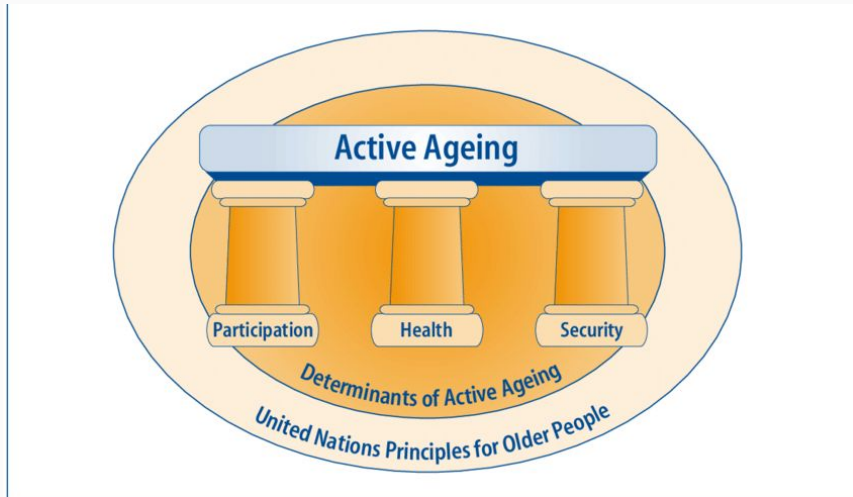
SANITÀ

- **Aumento della Spesa Sanitaria**
Crescente domanda di servizi medici e farmaci.
- **Sovraccarico delle Strutture Ospedaliere**
Maggiori ricoveri e tempi di degenza.
- **Necessità di Nuove Professioni Sanitarie**
Richiesta di specialisti in geriatria.

La preparazione e l'adattamento sono fondamentali per mitigare gli impatti del "Silver Tsunami".

The Primary WHO Pillars

1. **Health:** Focuses on preventing disease and functional decline while promoting healthy lifestyles and access to health services.
2. **Participation:** Encourages engagement in social, cultural, spiritual, and economic activities based on an individual's rights and capacities.
3. **Security:** Ensures protection and care for older people through financial stability, physical safety, and access to essential housing and social services.

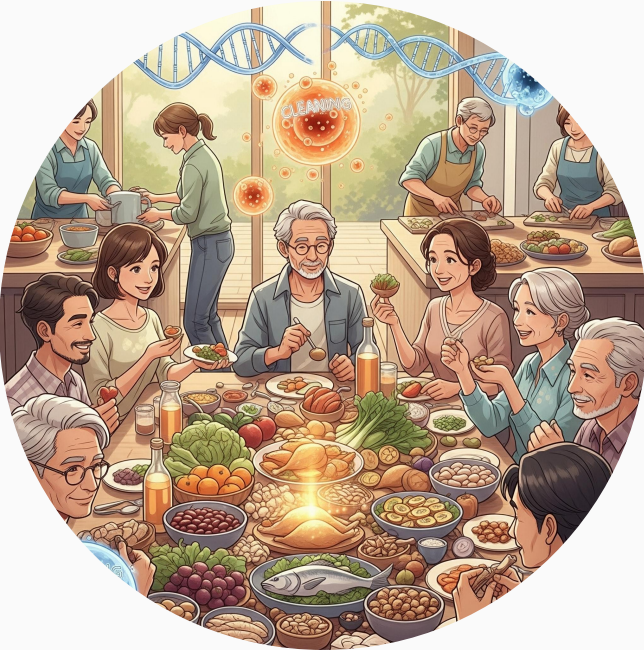


DOI 10.1155/2012/382972

I 5 PILASTRI DELLA LONGEVITÀ

Nutrizione e Digiuno Intermittente  Effetti Biologici	Esercizio Fisico  Effetti Biologici	Sonno e Ritmi Circadiani  Effetti Biologici	Gestione dello Stress e Ormesi  Effetti Biologici	Connessione Sociale e Scopo  Effetti Biologici
Nutrizione e Digiuno Intermittente • Attivazione Autofagia • Modulazione via MTOR/Sirtuine	Esercizio Fisico • Biogenesi Mitocondriale • Contrasto Sarcopenia	Sonno e Ritmi Circadiani • Pulizia Glinfatica • Sincronizzazione Ormonale	Gestione dello Stress e Ormesi • Heat Shock Proteins • Forza e Vitalità	Connessione Sociale e Scopo • Riduzione Infiammazione Cronica • Recupero Mentale
Salute Metabolica	Salute Infiammatoria	Rallentamento GrimAge	Forza e Vitalità Resilienza Cellulare	Saggezza e Longevità

Nutrizione e Longevità



- La nutrizione va oltre il "cosa" ma riguarda "quando" e "quanto".
- La restrizione calorica mimetica attiva i geni della longevità.
- Il digiuno intermittente stimola la pulizia cellulare (Autofagia).
- Dieta antinfiammatoria riduce la resistenza insulinica.

Esercizio: Pilastro Anti-Age



- L'attività fisica è un segnale ormetico chiave per il metabolismo.
- Il Resistance Training previene la sarcopenia e mantiene la massa muscolare.
- Il Cardio a bassa intensità migliora la funzione mitocondriale e metabolica.
- Un V02 Max elevato è un forte predittore di maggiore longevità.

Sonno e Longevità

- Il sonno profondo attiva la riparazione molecolare cellulare.
- Il sistema glinfatico cerebrale elimina i prodotti di scarto.
- Ritmi circadiani ottimizzano la sincronizzazione ormonale.
- La regolazione luce-buio influenza una parte del genoma.



Stress e Longevità

- Lo stress cronico accelera l'invecchiamento biologico cellulare.
- L'ormesi utilizza stress controllati per migliorare la resilienza.
- **Esposizione al caldo/freddo** attiva proteine per la riparazione cellulare.
- **La mindfulness** riduce l'infiammazione sistemica da cortisolo.



Sauna: L'Ormesi del Calore

01 — L'uso della sauna riduce mortalità e rischio di demenza.

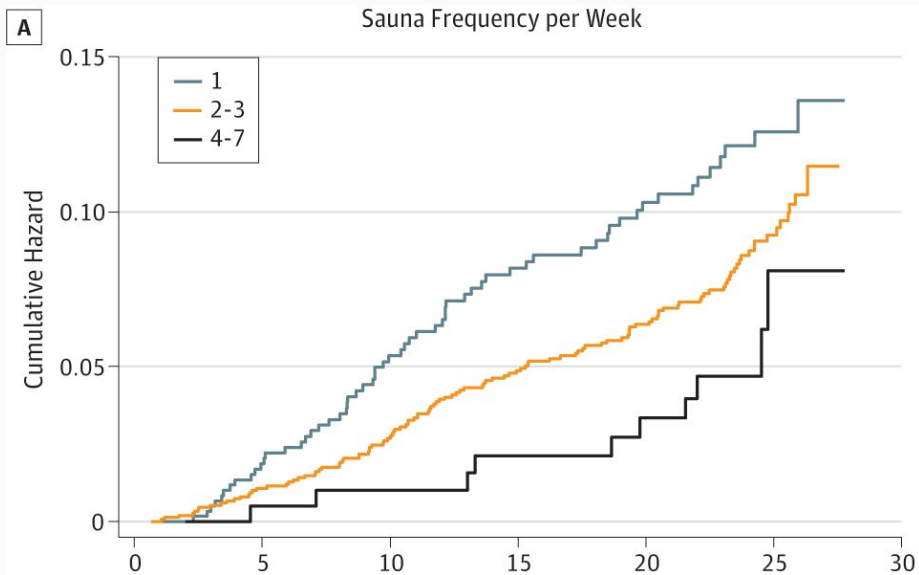
02 — Lo stress da calore migliora la funzione cardiovascolare.



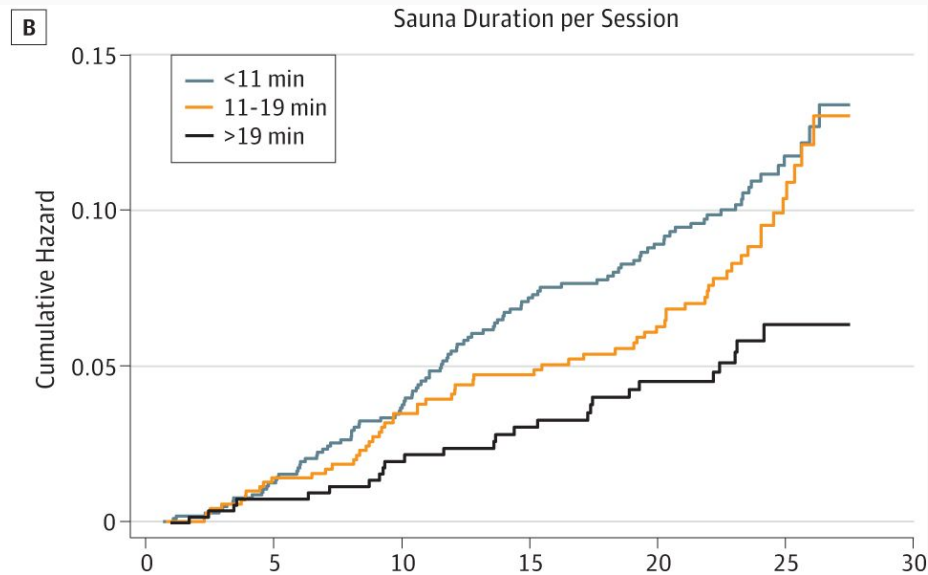
03 — Il calore attiva le Heat Shock Proteins (HSP).

04 — Le HSP riparano le proteine prevenendo malattie neurodegenerative.

Cumulative Kaplan-Meier Curves for Sudden Cardiac Death During Follow-up



Frequency per week	1	2-3	4-7
1	601	575	521
2-3	1513	1468	1379
4-7	201	200	189



Duration per session	<11 min	11-19 min	>19 min
<11 min	1065	1029	946
11-19 min	722	701	661
>19 min	528	515	484

JAMA Intern Med

Published Online: April 2015

2015;175;(4):542-548.

doi:10.1001/jamainternmed.2014.8187

Table 2. Hazard Ratios of Sudden Cardiac Death, Fatal Coronary Heart Disease, Fatal Cardiovascular Disease, and All-Cause Mortality According to the Frequency of Sauna Bathing

Frequency of Sauna	Sudden Cardiac Death (n = 190) ^a		Fatal Coronary Heart Disease (n = 281)		Fatal Cardiovascular Disease (n = 407)		All-Cause Mortality (n = 929)	
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Age-Adjusted Hazard Ratios								
1 Time per week (n = 601)	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
2-3 Times per week (n = 1513)	0.71 (0.52-0.96)	.03	0.71 (0.56-0.93)	.01	0.68 (0.55-0.84)	<.001	0.69 (0.60-0.79)	<.001
4-7 Times per week (n = 201)	0.49 (0.25-0.96)	.04	0.60 (0.35-0.99)	.04	0.55 (0.36-0.85)	.007	0.61 (0.46-0.80)	<.001
P value for trend	.008		.006		<.001		.001	
Multivariable-Adjusted Hazard Ratios^b								
1 Time per week (n = 601)	1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]		1 [Reference]	
2-3 Times per week (n = 1513)	0.78 (0.57-1.07)	.12	0.77 (0.60-0.99)	.04	0.73 (0.59-0.89)	.002	0.76 (0.66-0.88)	<.001
4-7 Times per week (n = 201)	0.37 (0.18-0.75)	.006	0.52 (0.31-0.88)	.01	0.50 (0.33-0.77)	.001	0.60 (0.46-0.80)	<.001
P value for trend	.005		.005		<.001		<.001	

^a A death was determined as a sudden cardiac death when it occurred within 1 hour after the onset of an abrupt change in symptoms or within 24 hours after onset of symptoms when autopsy data did not reveal a noncardiac cause of sudden death. Sudden cardiac deaths that occurred out of the hospital were also defined.

^b Hazard ratios (95% CIs) are adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, serum low-density lipoprotein cholesterol level, smoking, alcohol consumption, previous myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, cardiorespiratory fitness, resting heart rate, physical activity, and socioeconomic status.

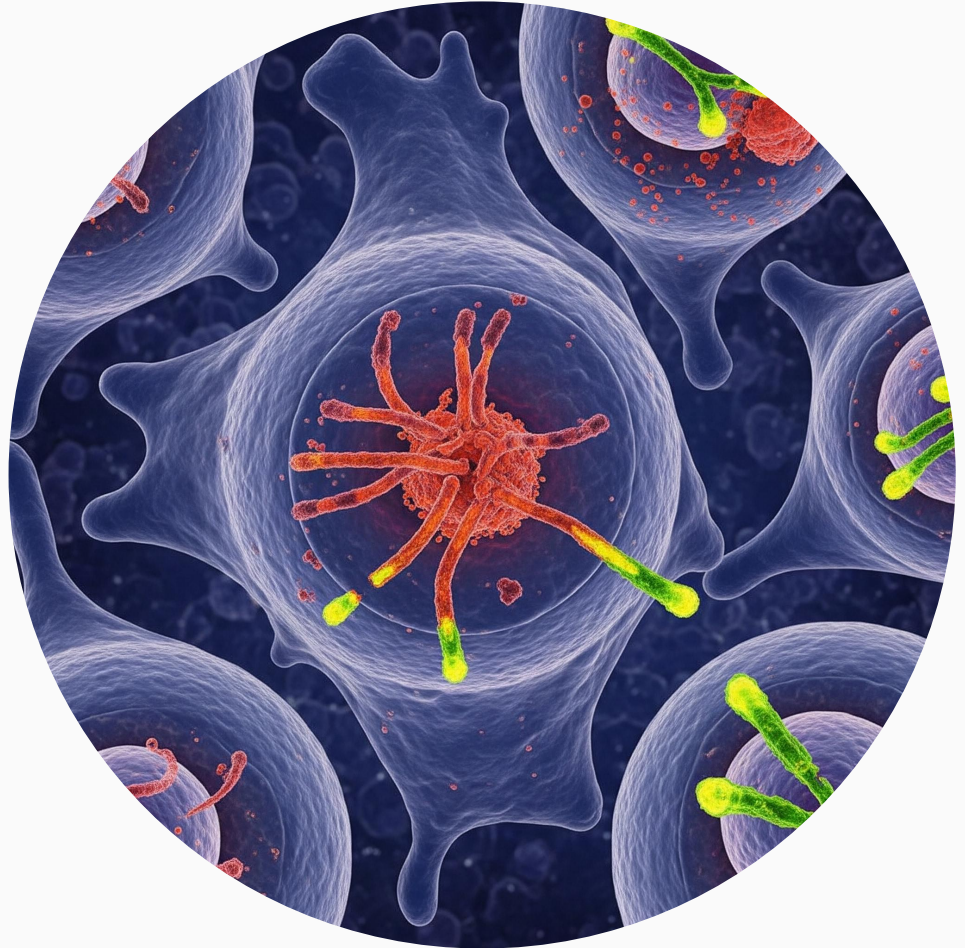


Connessione Sociale: Ikigai

- La connessione sociale è un pilastro biologico fondamentale.
- Rete sociale solida riduce il rischio di mortalità.
- La solitudine cronica attiva vie pro-infiammatorie dannose.
- Avere uno scopo di vita (Ikigai) è essenziale per la longevità.

Biologia dei Fenotipi: Pilastri

- L'Instabilità Genomica e l'Accorciamento dei Telomeri sono cruciali.
- La Senescenza Cellulare causa infiammazione sistemica.
- La Disfunzione Mitocondriale riduce l'energia e la forza muscolare.
- Questi tre meccanismi influenzano maggiormente il fenotipo d'invecchiamento.



Review

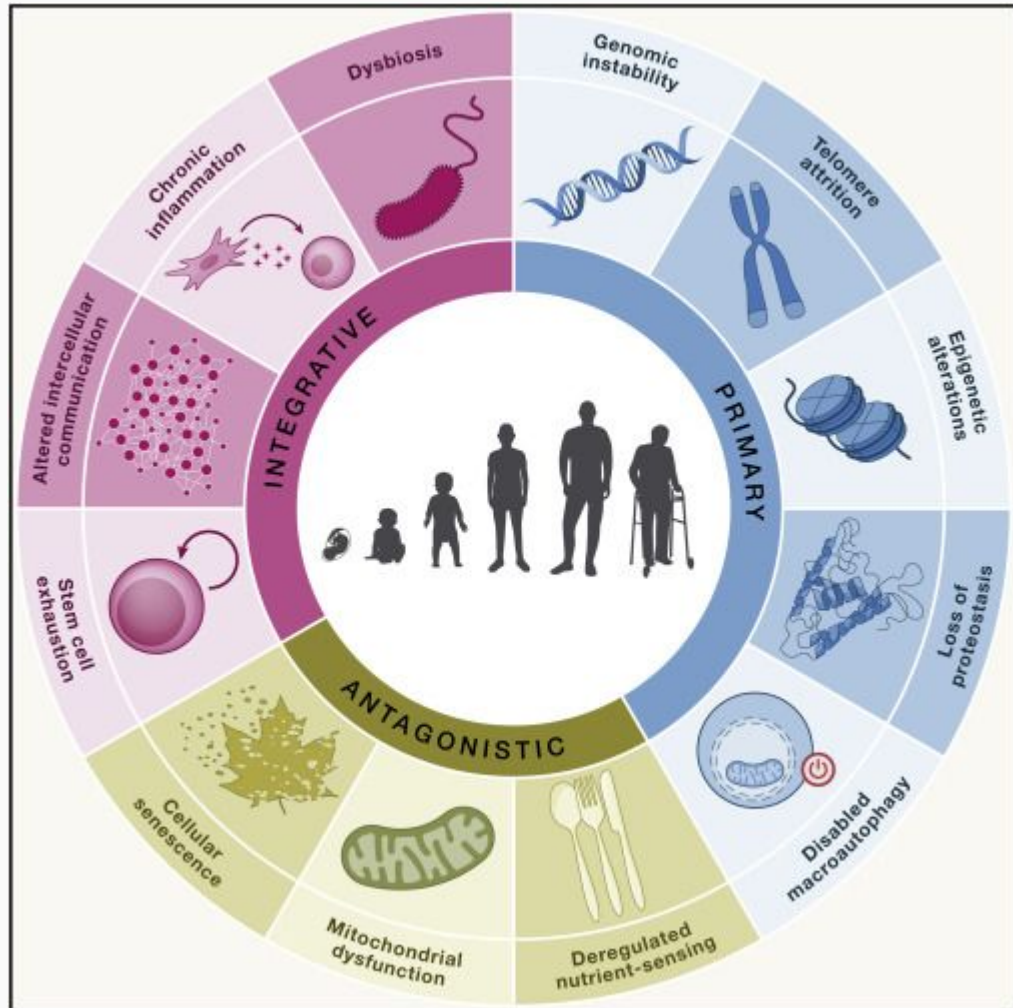
Hallmarks of aging: An expanding universe

Carlos López-Otín,^{1,2,3,*} María A. Blasco,⁴ Linda Partridge,^{5,6} Manuel Serrano,^{7,8,9} and Guido Kroemer^{10,11,12,*}¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología (IUOPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Spain²Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain³Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Madrid, Spain⁴Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid, Spain⁵Department of Genetics, Evolution and Environment, Institute of Healthy Ageing, University College London, London, UK⁶Max Planck Institute for Biology of Ageing, Cologne, Germany⁷Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain⁸Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain⁹Altos Labs, Cambridge, UK¹⁰Centre de Recherche des Cordeliers, Equipe labellisée par la Ligue contre le cancer, Université de Paris, Sorbonne Université, INSERM

U1138, Institut Universitaire de France, Paris, France

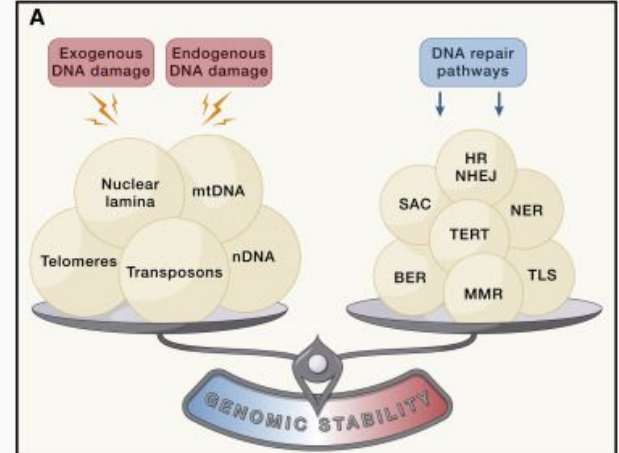
¹¹Metabolomics and Cell Biology Platforms, Gustave Roussy, Villejuif, France¹²Institut du Cancer Paris CARPEM, Department of Biology, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

*Correspondence: clo@uniovi.es (C.L.-O.), kroemer@orange.fr (G.K.)

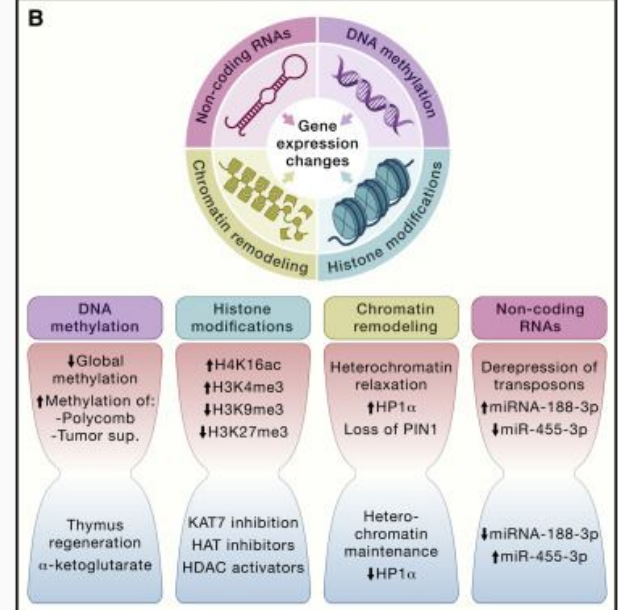
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>

Loss of cellular integrity caused by genomic instability, telomere attrition, and epigenetic alterations

(A) Endogenous or exogenous agents cause a variety of DNA lesions that contribute to both normal and pathological aging. Such lesions can be repaired by a variety of mechanisms that lose efficiency with age. Excessive DNA damage, insufficient DNA repair, alterations in nuclear architecture, and telomere attrition favor the aging process. BER, base excision repair; HR, homologous recombination; NER, nucleotide excision repair; NHEJ, non-homologous end joining; MMR, mismatch repair; SAC, spindle assembly checkpoint; TERT, telomerase reverse transcriptase; TLS, *trans*-lesion synthesis.

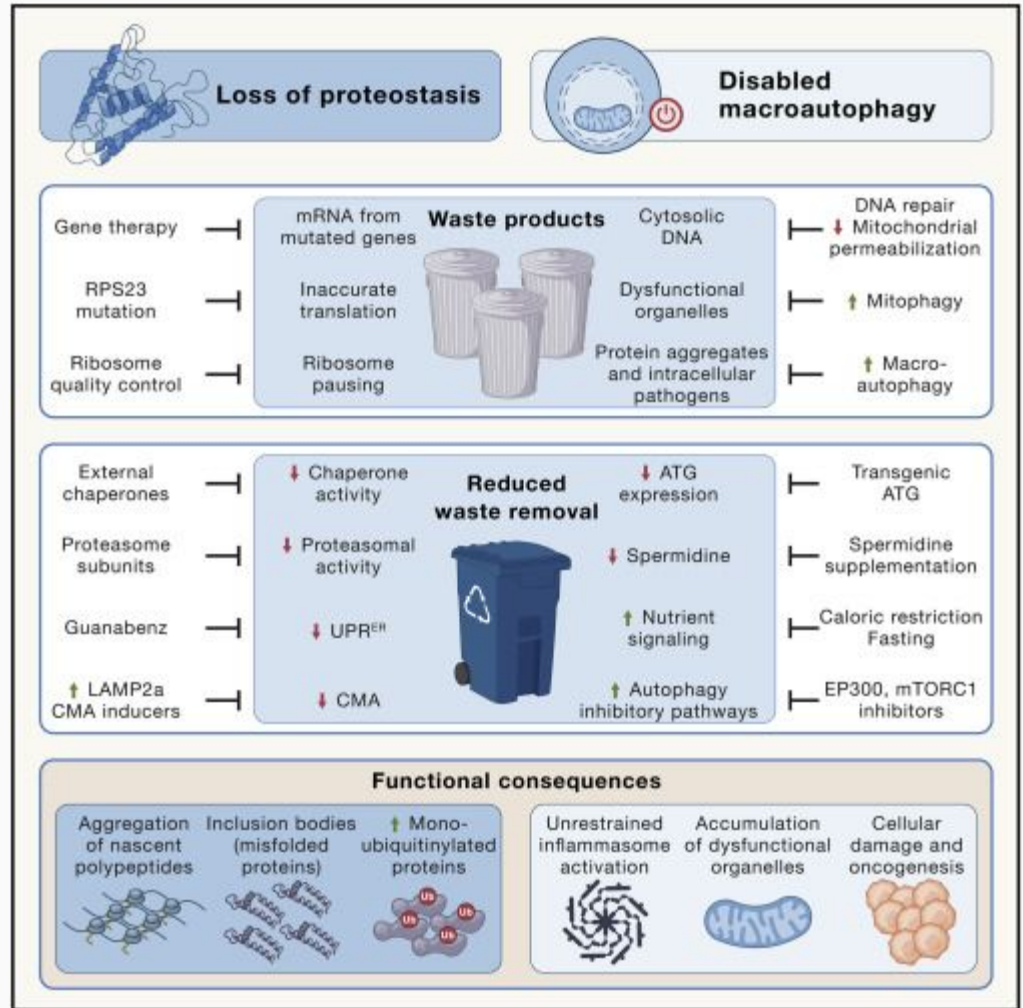


(B) Changes in the acetylation and methylation of DNA or histones, as well as in levels or activity of chromatin-associated proteins or of non-coding RNAs (ncRNAs) induce epigenetic changes that contribute to the aging process. The red portions of the hourglasses indicate age-associated alterations and the blue portions strategies for avoiding them.



Loss of protein and organellar turnover

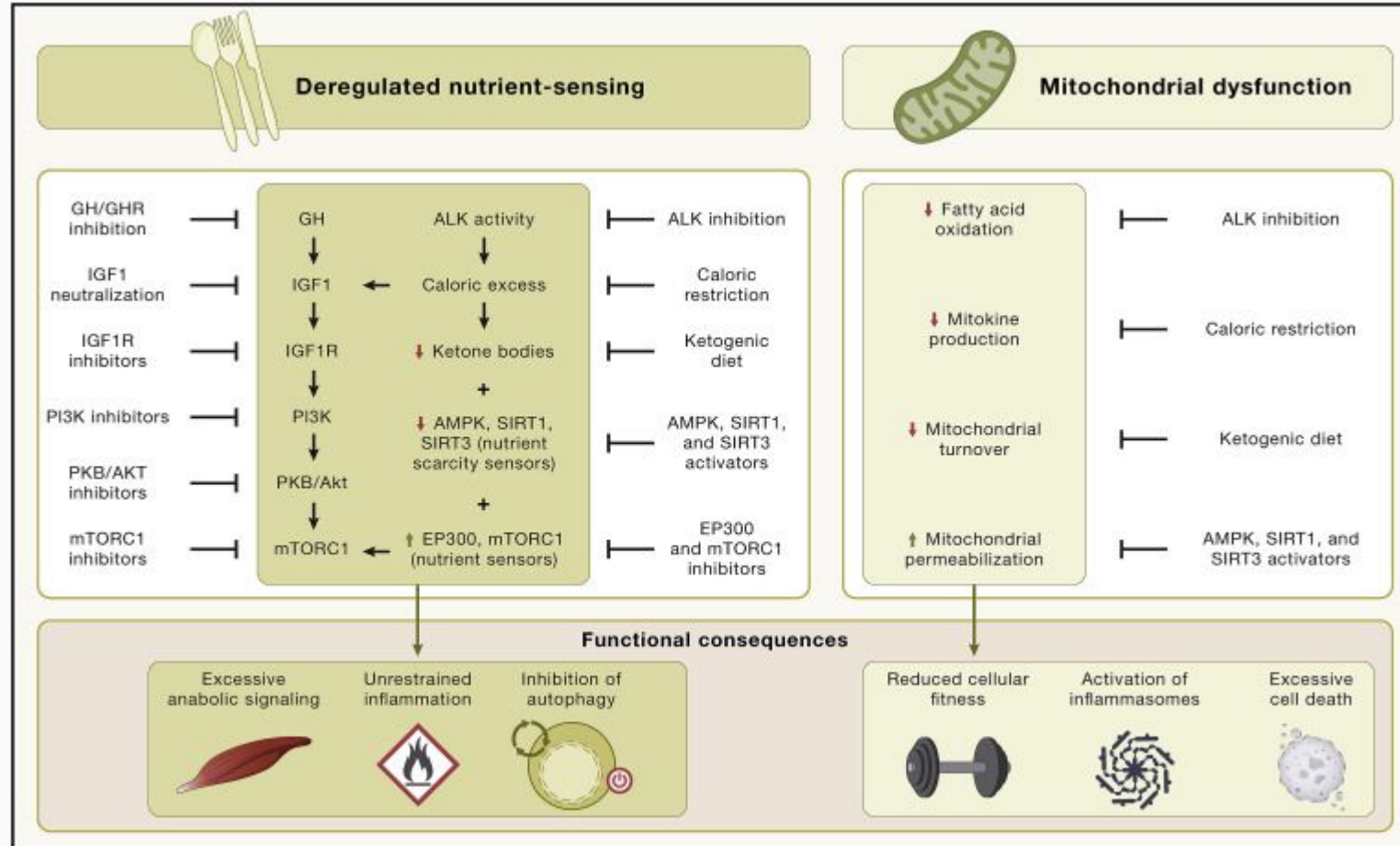
Loss of protein and organellar turnover
Loss of proteostasis and disabled macroautophagy are characterized by a deviation from the young equilibrium state in which an accumulation of waste products results from a variety of age-associated alterations and simultaneously waste removal is compromised through a variety of mechanisms. The functional consequences of these alterations are listed. Some strategies for reestablishing proteostasis and autophagy are exemplified on the left and on the right.



Deregulated nutrient-sensing with their possible countermeasures to restore nutrient-sensing.

Of note, the reduced activity of the nutrient-sensing network influences numerous processes beyond metabolism modulation during aging, including resistance to diverse stressors, activation of repair mechanisms, autophagy stimulation, or inflammation control.

Similarly, for mitochondrial dysfunction, a series of age-associated alterations with their possible antidotes are listed. The functional consequences of age-associated metabolic alterations, some of which are relevant to other hallmarks of aging, are exemplified in the lower part of the graph.

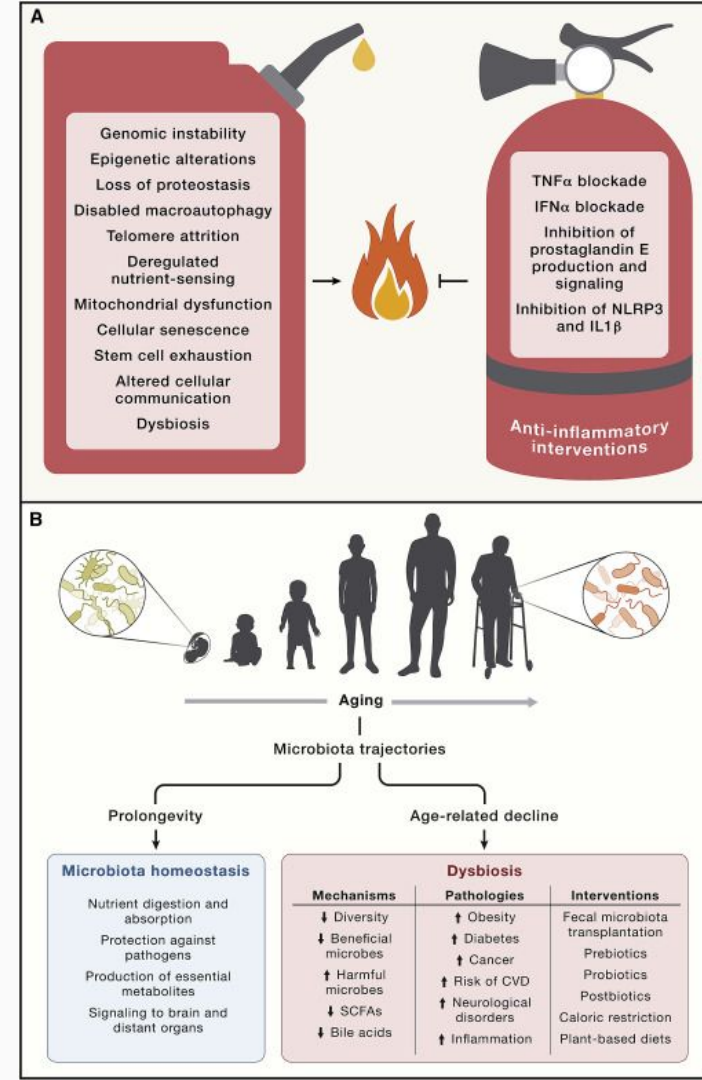


Derangement of supracellular functions

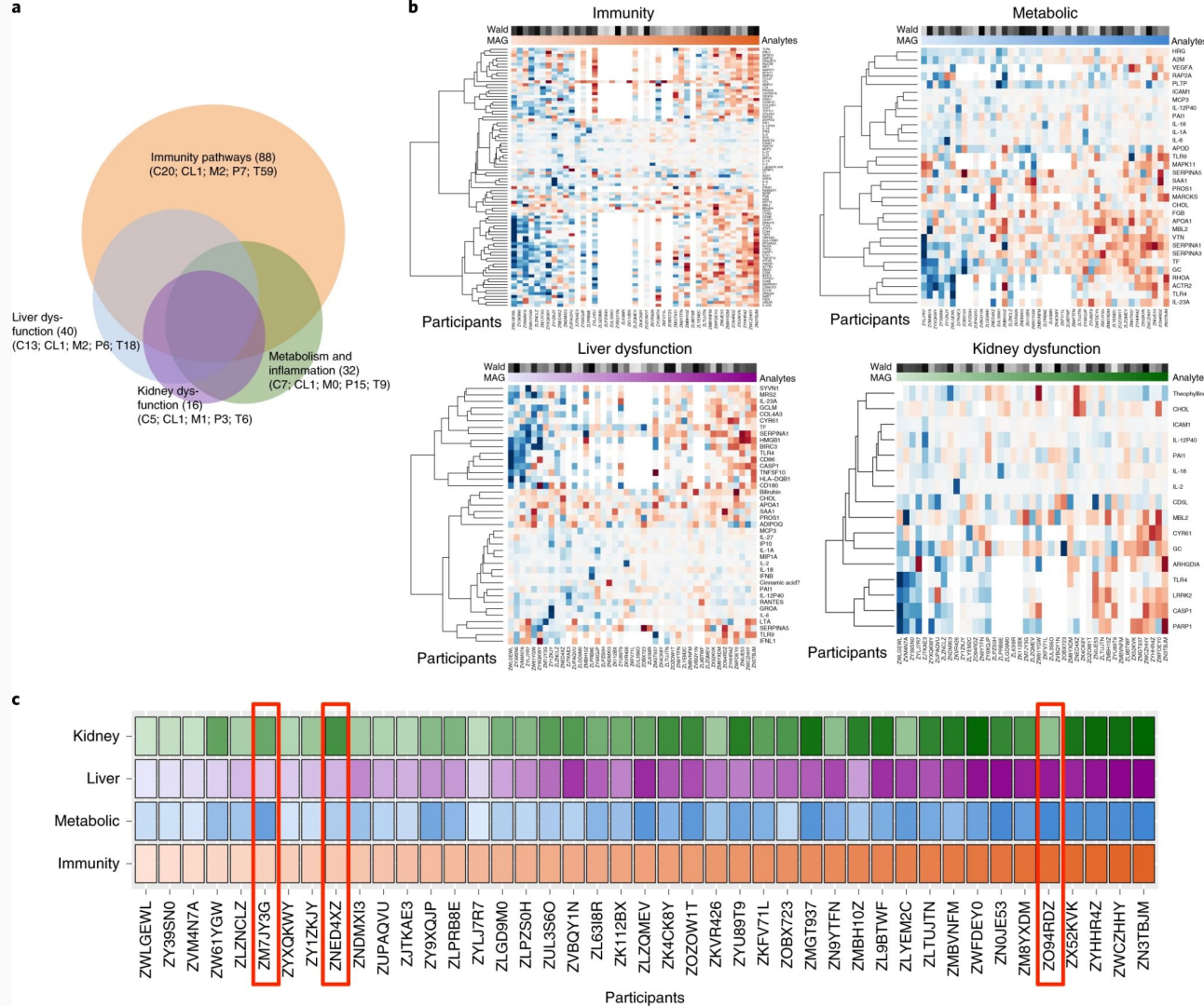
Altered intercellular communication bridges the cell-intrinsic hallmarks to meta-cellular hallmarks including the chronic inflammation, and the alterations in the crosstalk between human genome and microbiome, which finally result in dysbiosis.

(A) Chronic inflammation during aging occurs as a consequence of multiple derangements that stem from all the other hallmarks. Several representative examples of anti-inflammatory interventions with positive effects on healthspan and lifespan are shown in the right part of the figure.

(B) Dysbiosis contributes to multiple pathological conditions associated with aging. The human gut microbiota significantly changes during aging, finally leading to a general decrease in ecological diversity. The main features of the mechanisms underlying these microbiota changes and some examples of interventions on the gut microbiota composition which can promote healthy aging are shown in the lower part of the right panel. CVDs, cardiovascular diseases; SCFAs, short-chain fatty acids.

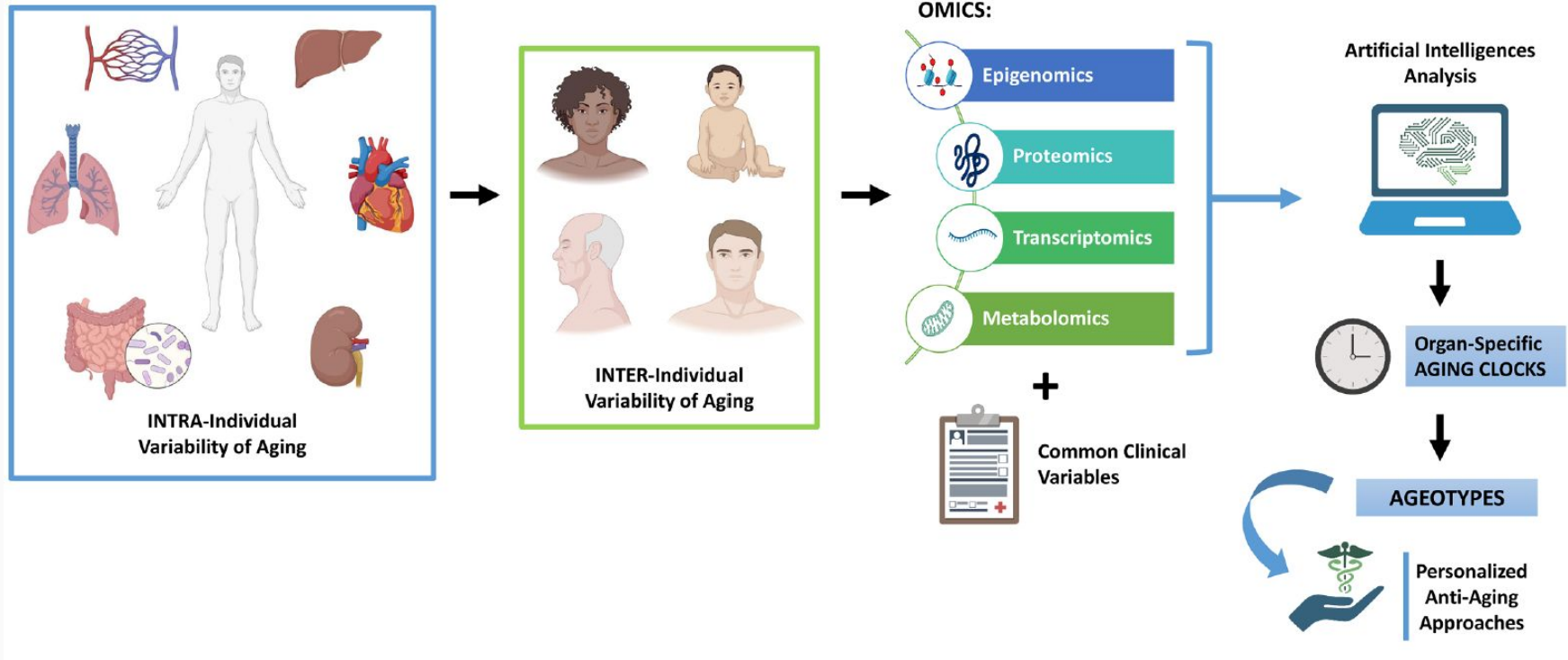


Fenotipi di invecchiamento: Gli Ageotipi



Ahadi, S., Zhou, W., Schüssler-Fiorenza Rose, S.M. *et al.* Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nat Med* 26, 83–90 (2020).

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0719-5>



Graphical summary of the emerging approach for ageotyping. A large inter- and intra-individual variability characterize aging trajectories, with diverse organs aging at a different rate within the same person and among different individuals. To intercept such a high degree of complexity, the use of deep phenotyping through multi-omics, combined with common clinical markers and the application of artificial intelligence, is allowing the building of organ-specific, biological age clocks, which accurately predict the development of age-related diseases and health decline. A large diffusion of the ageotyping approach could eventually allow the development of individualized, preventive, and anti-aging interventions.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102253>

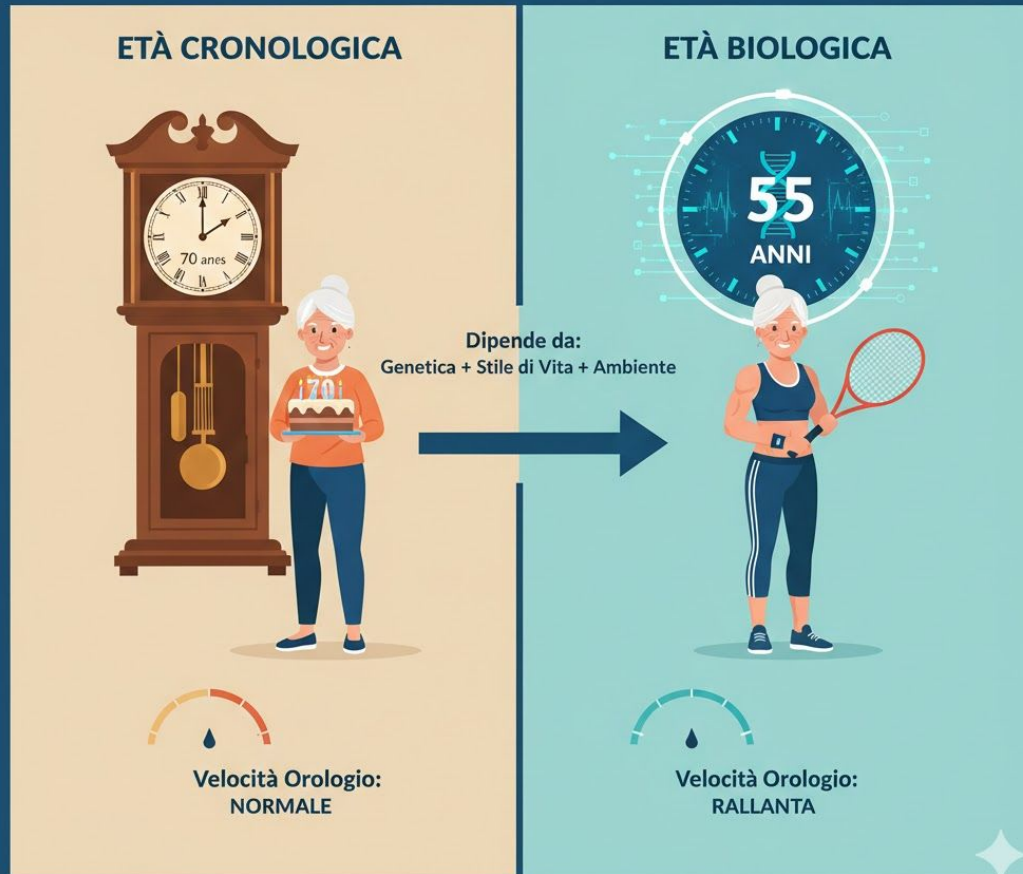
Orologi molecolari di età biologica

Misurano le variazioni post trascrizionali di alcune molecole e valutano l'età biologica

Per alcuni di questi se età biologica è superiore a quella anagrafica il rischio di morte è aumentato

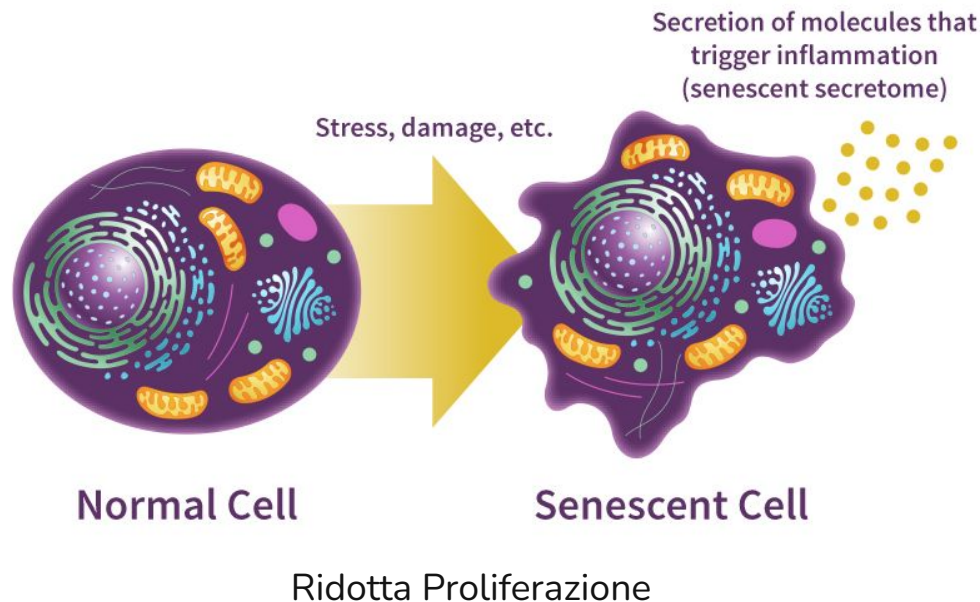
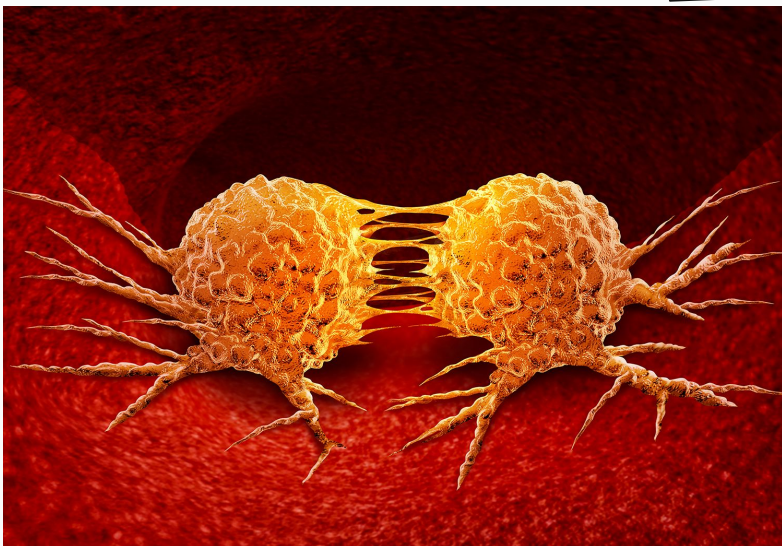
Alcuni di questi orologi migliorano migliorando lo stile di vita e potrebbero servire per dire al paziente se ha uno stile di vita corretto a 360 gradi (dieta, attività fisica, salute mentale, gestione delle patologie croniche)

ETÀ BIOLOGICA: MISUARE LA VELOCITÀ DELL'INVECCHIAMENTO

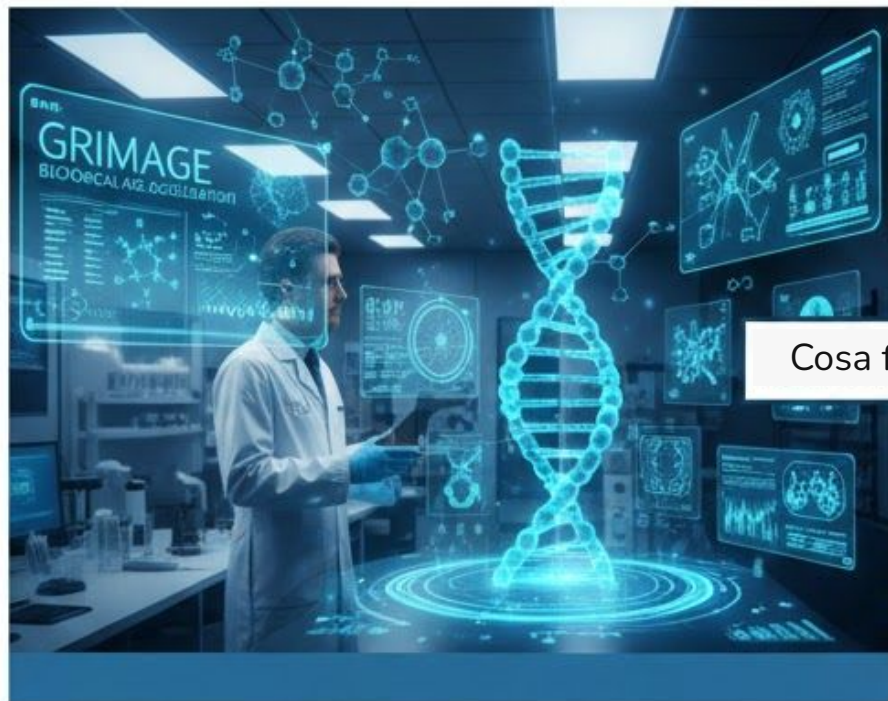


Cellule senescenti e cellule neoplastiche

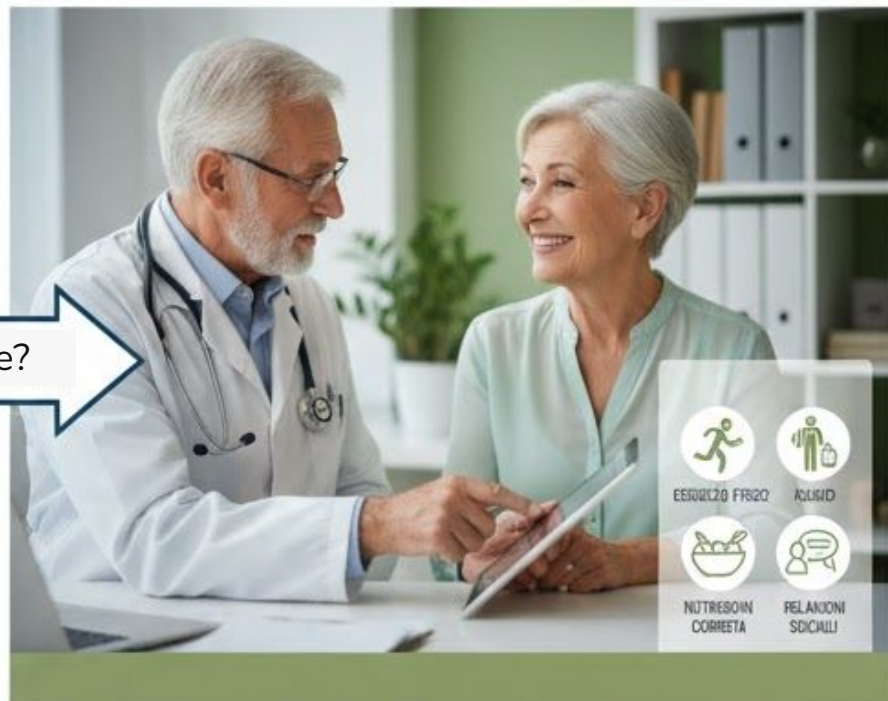
Aumentata Proliferazione



Questo è il futuro ma oggi?



Cosa fare?

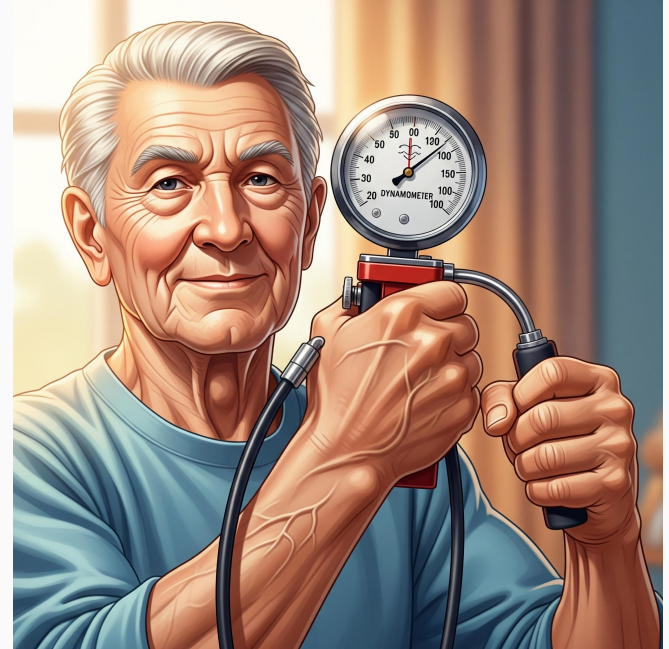


UNA STRETTA DI MANO ALLA LONGEVITÀ: Forza, Prevenzione, Vita



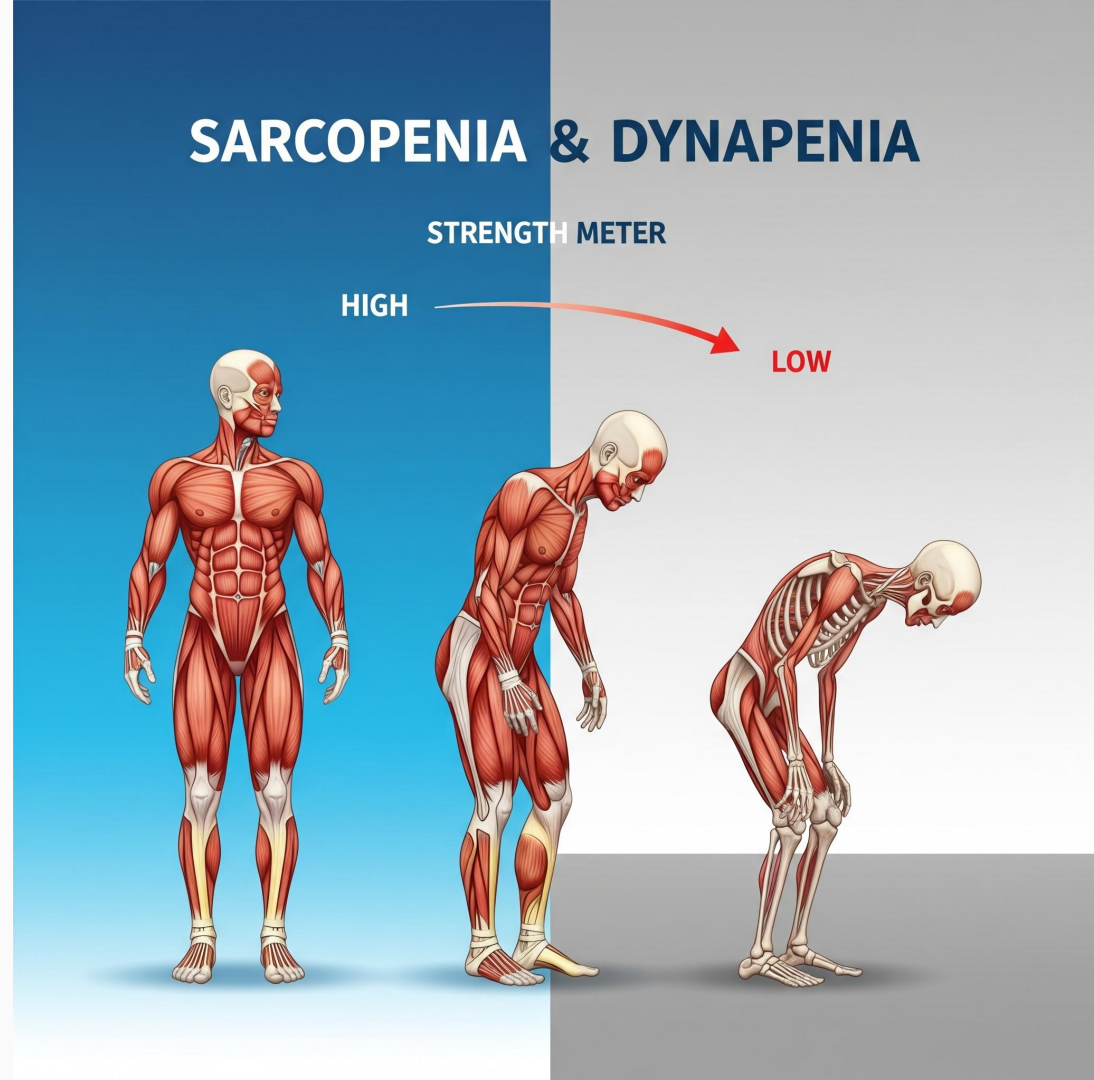
La Forza della Vita

- La forza di presa (HGS) non è solo indicazione della forza della mano
- Potente biomarcatore per l'invecchiamento biologico.
- Prevede esiti di salute e malattie croniche future.
- Si parla della misurazione della forza della mano come un parametro vitale della medicina della longevità.



Sarcopenia e Dinapenia

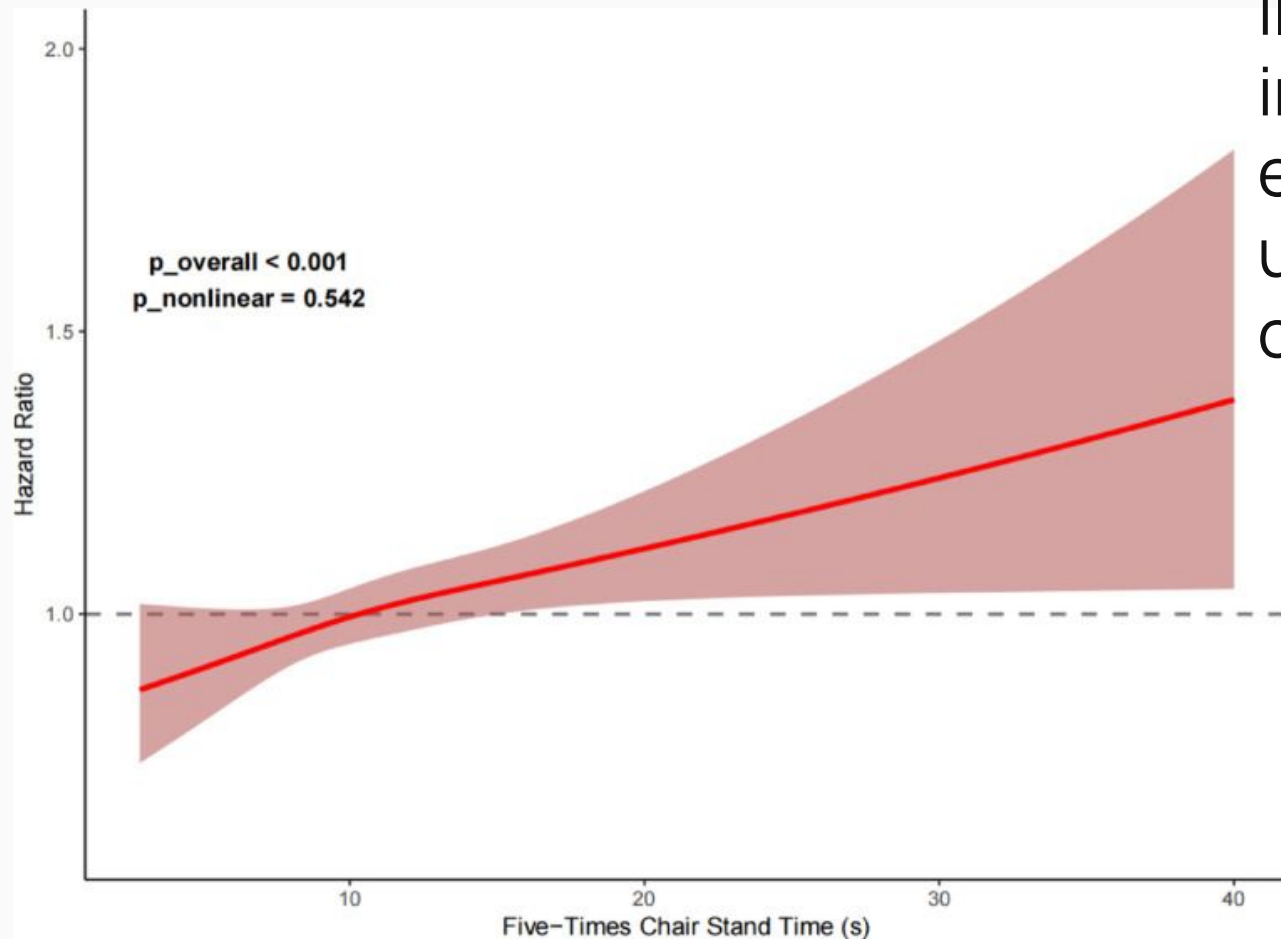
- La Sarcopenia è la perdita progressiva di massa muscolare.
- La diminuzione della forza spesso precede la perdita di massa muscolare.
- L'Hand Grip è il test Gold Standard per lo screening iniziale della sarcopenia.





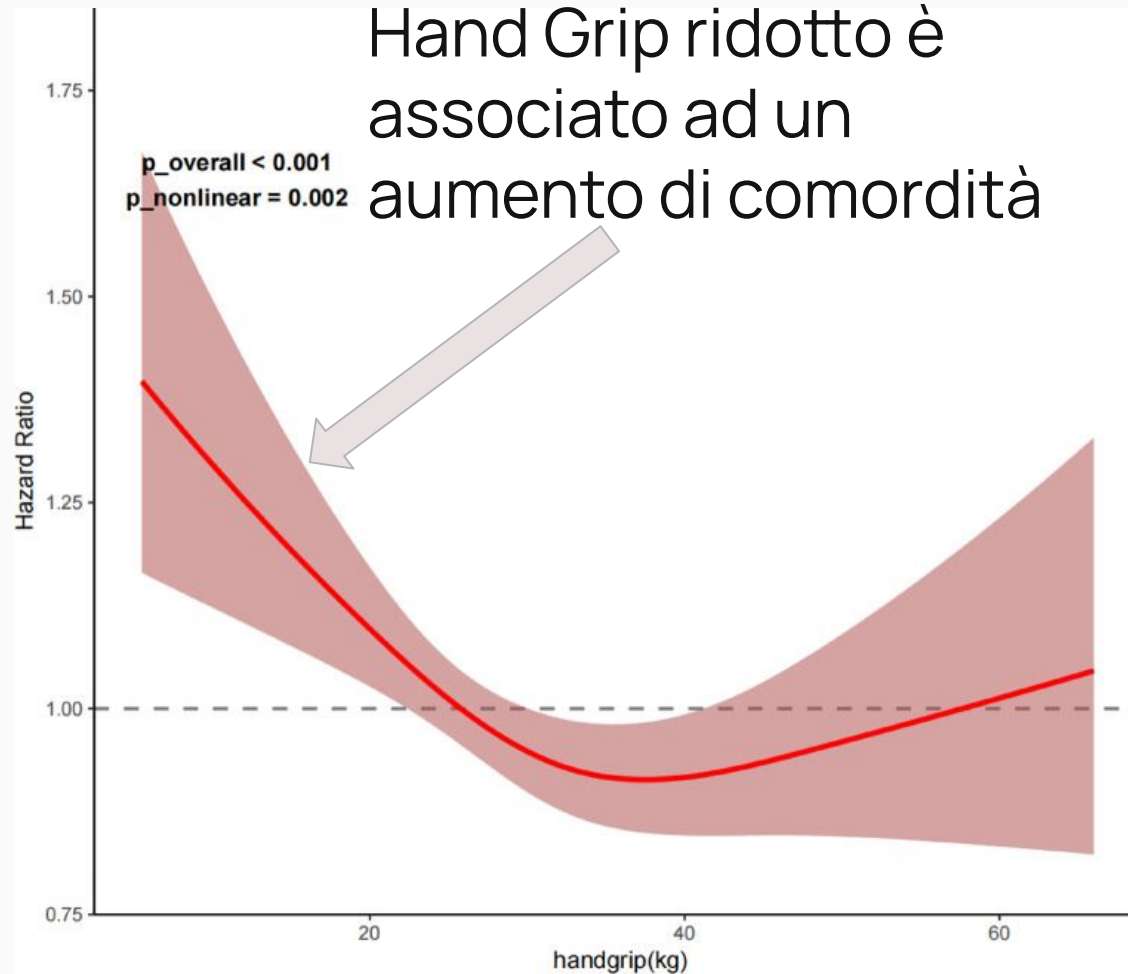
HGS: Sfera di Cristallo

- La forza della mano è un proxy della forza muscolare globale.
- Lo studio PURE ha analizzato oltre 140.000 soggetti.
- Una presa debole predice la mortalità più della pressione sistolica.
- Ogni calo di 5kg nella presa aumenta significativamente il rischio.

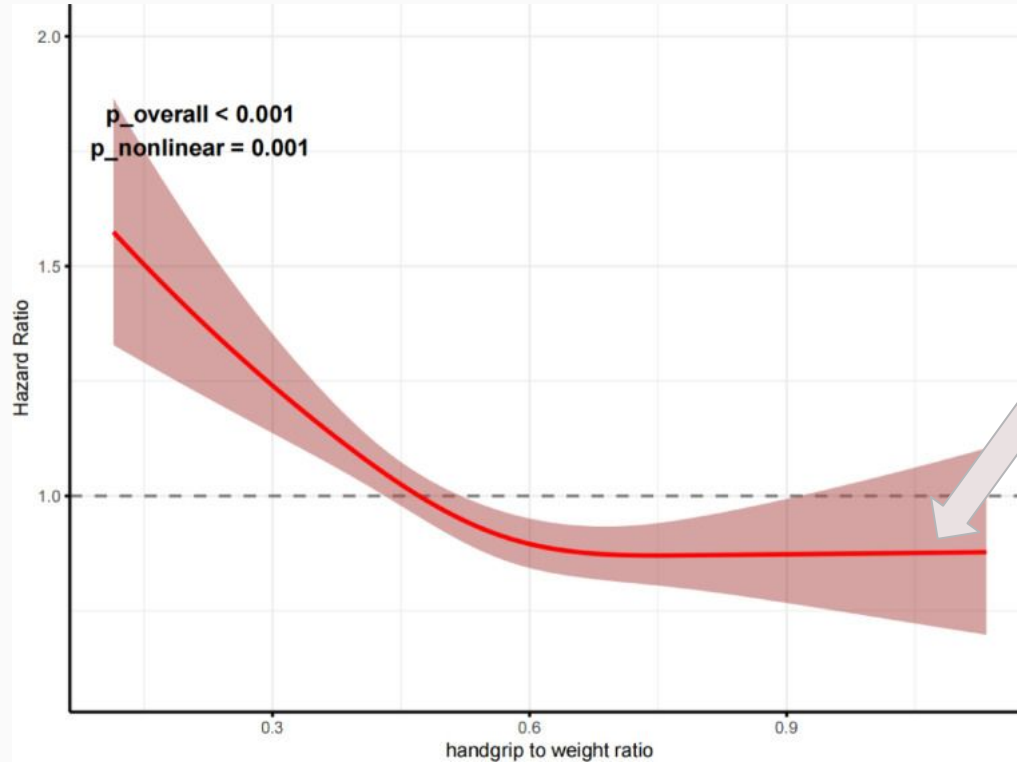


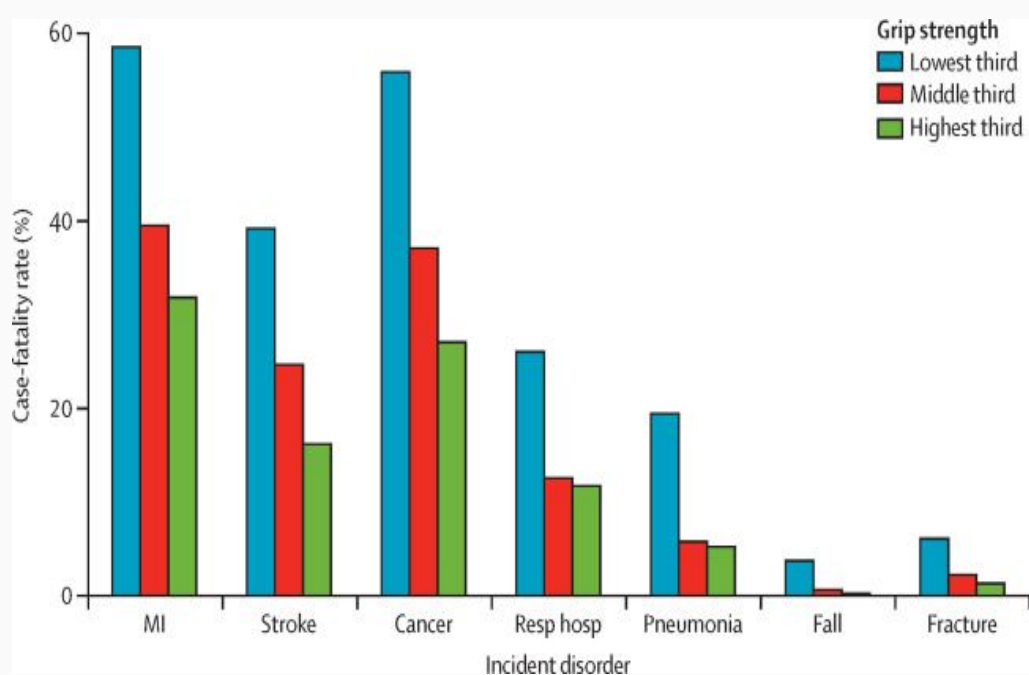
il tempo che si
impiega per alzarsi
e sedersi 5 volte da
una sedia correla
con la comorbidità

Hand Grip ridotto è
associato ad un
aumento di comorbidità



Hand Grip normalizzato
per il peso protegge
dalla comorbidità





La riduzione dell'Hand Grip è associato a maggiore mortalità in caso di svariate patologie

Case-fatality rates for incident cases of myocardial infarction, stroke, cancer, hospital admission for pneumonia or COPD, pneumonia, injury from a fall, and fracture, stratified by grip strength tertile

COPD=chronic obstructive pulmonary disease.
MI=myocardial infarction. Resp hosp=hospital admission for pneumonia or COPD.

[Lancet](#) 2015 Jul 18;386(9990):266-73.

doi: 10.1016/S0140-6736(14)62000-6.

La forza di presa come indicatore di salute globale: lo studio PURE

Analisi internazionale della relazione tra forza di presa, mortalità e malattie croniche in 17 paesi (Lancet 2015)



Panoramica dello Studio PURE



139.691 Partecipanti (35-70 anni)



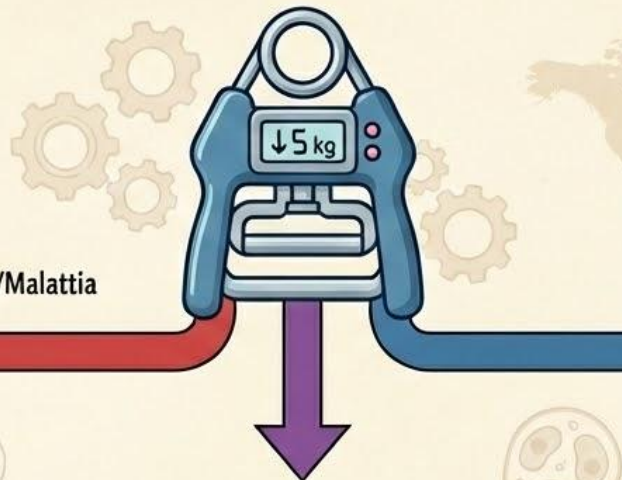
17 Paesi (Alto, Medio, Basso Reddito)



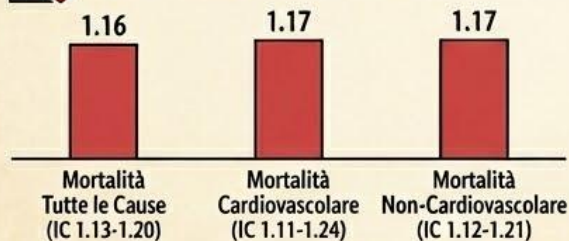
Follow-up Mediano: 4 anni



Obiettivo: Relazione Forza di Presa - Mortalità/Malattia



Mortalità



Relazione solida in diverse impostazioni di paese e reddito.



Salute Cardiovascolare (Malattie Incidenti)



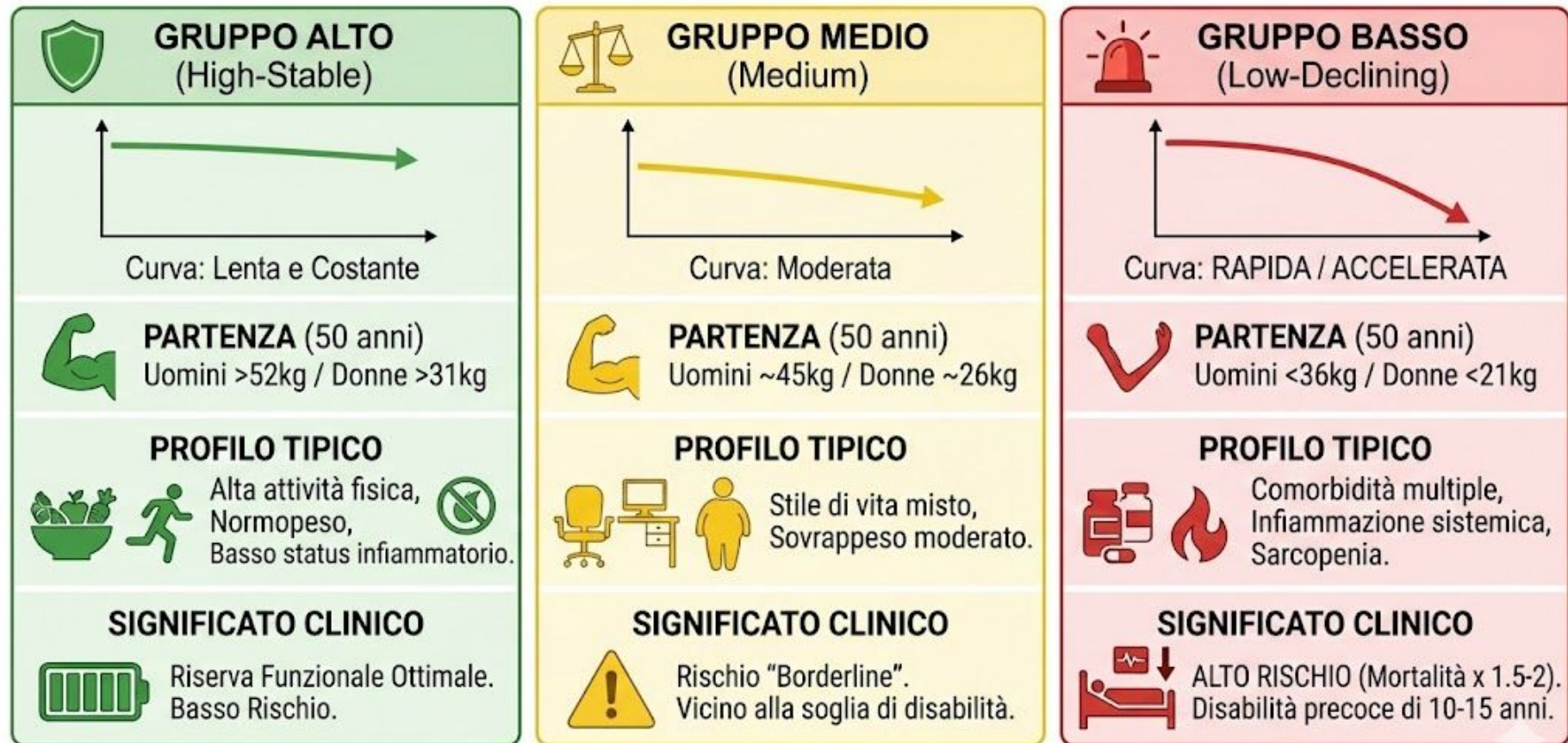
Letalità CVD più alta con bassa forza di presa.
Predittore più potente della pressione sistolica.



Interpretazione e Limitazioni

- **Specificità:** Nessuna associazione con Diabete, Polmonite, Fratture, etc.
- **Replicazione:** Predittore globale di mortalità.
- **Meccanismo:** Legame specifico cardiovascolare (da esplorare).
- **Limitazioni:** Studio osservazionale, potenziali bias, epidemiologia osservazionale.

PROFILI DI TRAIETTORIA DELLA FORZA (Criteri Whitehall II)



Nota: L'allenamento della forza può rallentare la discesa in qualsiasi gruppo.

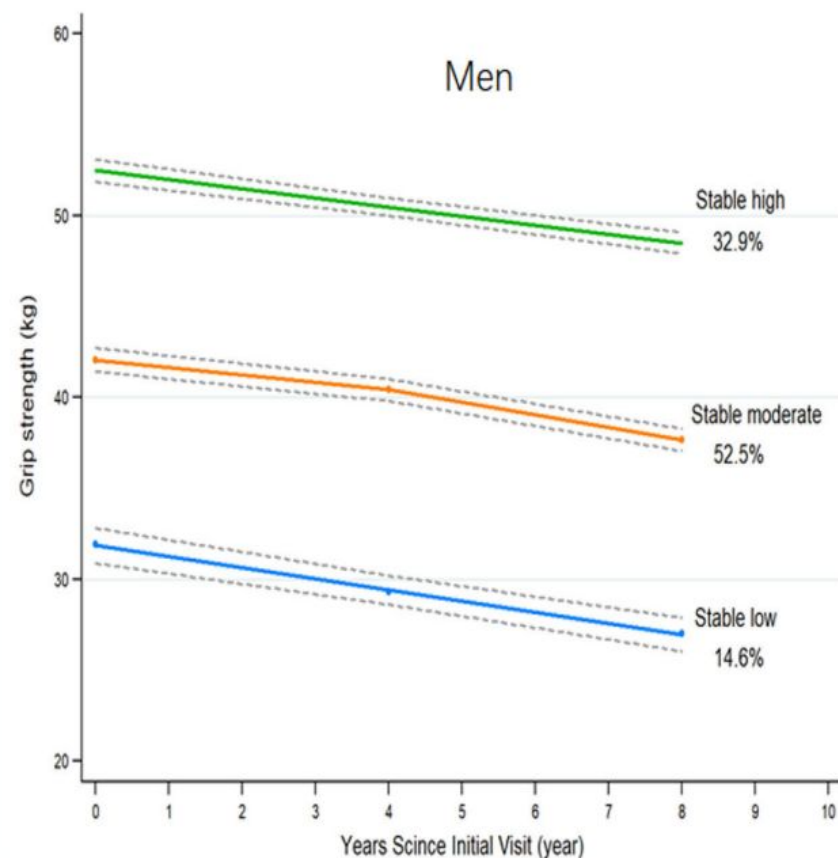
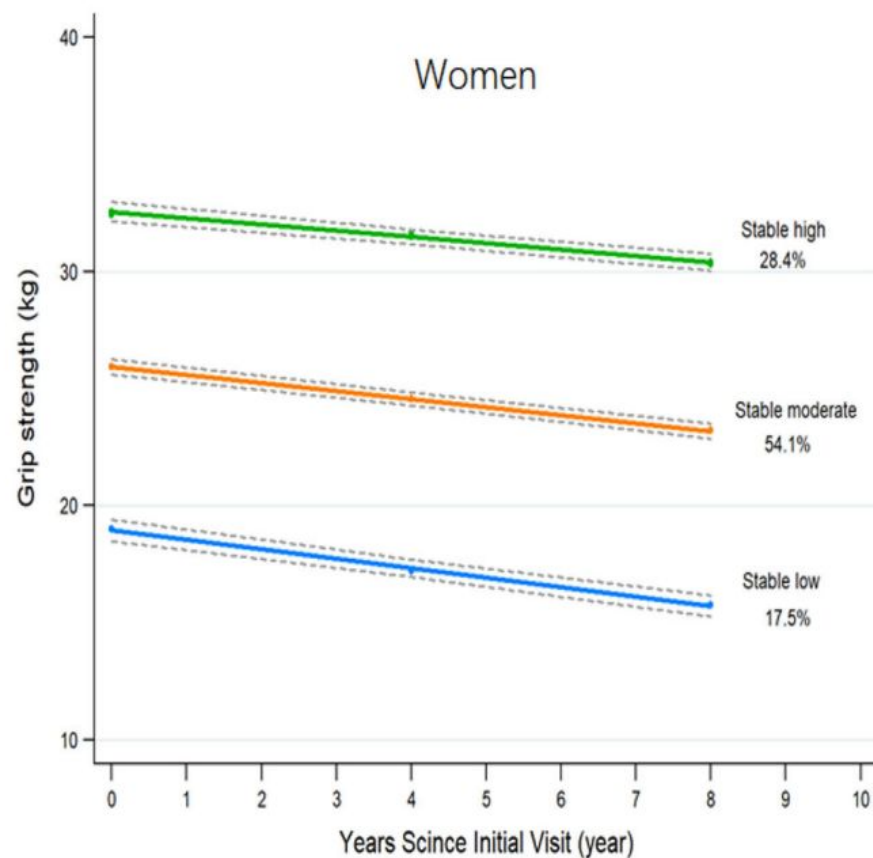
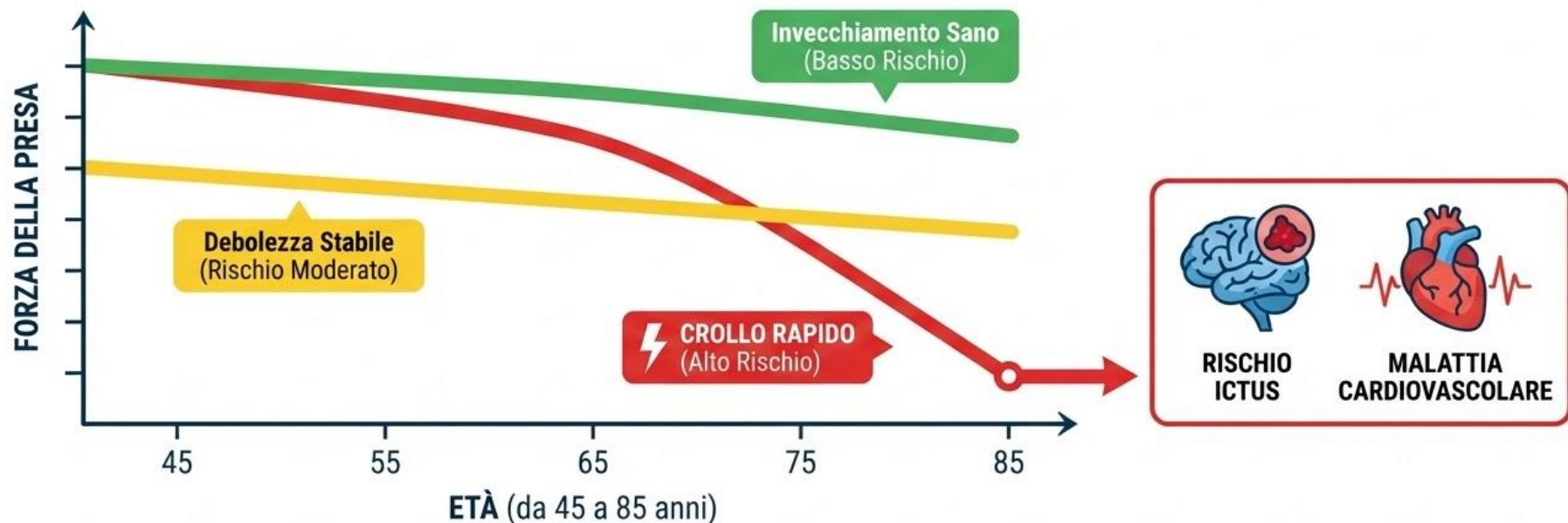


FIGURE 2 | The trajectories of grip strength by sex predicted with 95% confidence intervals. Three groups are indicated by stable high (green), stable moderate (orange), and stable low (blue). Percentages represent the proportion of the cohort with the corresponding group number as the highest predicted posterior probability.

NON SOLO "QUANTO SEI FORTE", MA "QUANTO VELOCEMENTE PERDI FORZA"

Studio Whitehall II: La velocità del declino predice il rischio cardiaco e ictus.

LE TRAIETTORIE DELL'INVECCHIAMENTO



CONCLUSIONE: Una sola misurazione non basta. Il monitoraggio regolare nel tempo è vitale.



HGS: Peggior Sopravvivenza

- Una presa debole è un forte predittore di mortalità.
- Ogni calo di 5 kg nella presa aumenta il rischio di morte.
- La Hand Grip Strength predice la sopravvivenza in modo indipendente.
- La forza della mano è un biomarcatore vitale non invasivo.

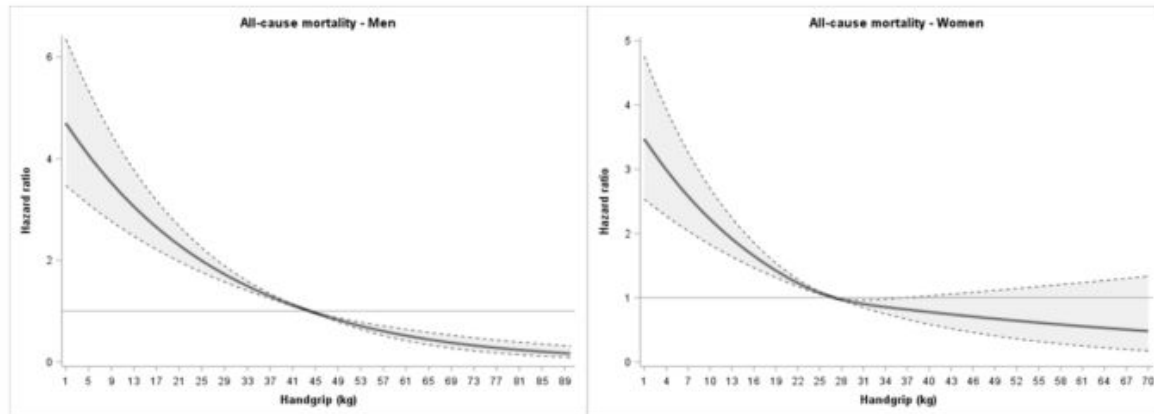


Fig. 5. Sex-stratified association of handgrip strength with risk of death during follow-up. Note: The solid line shows the hazard ratios and the dashed lines show the 95 % confidence intervals. Model adjusted for age, sex, body mass index, smoking status, educational level, marital status, geographic region, and number of medications taken.

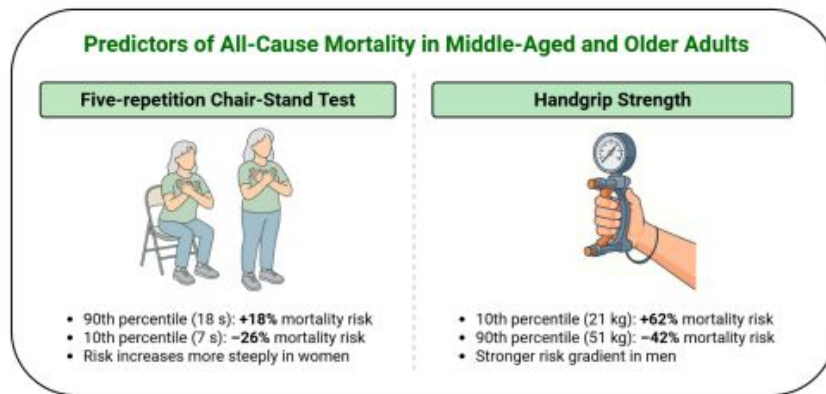
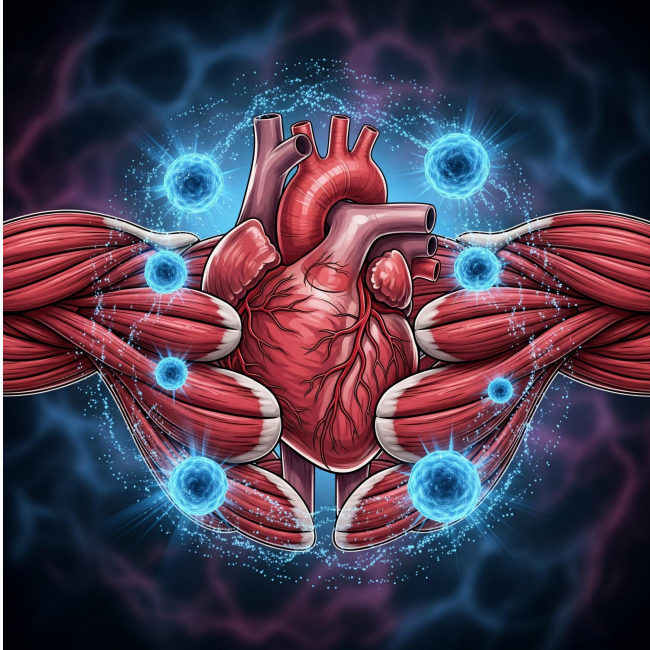


Fig. 6. Summary of main finding including total sample.

Cuore e Muscoli

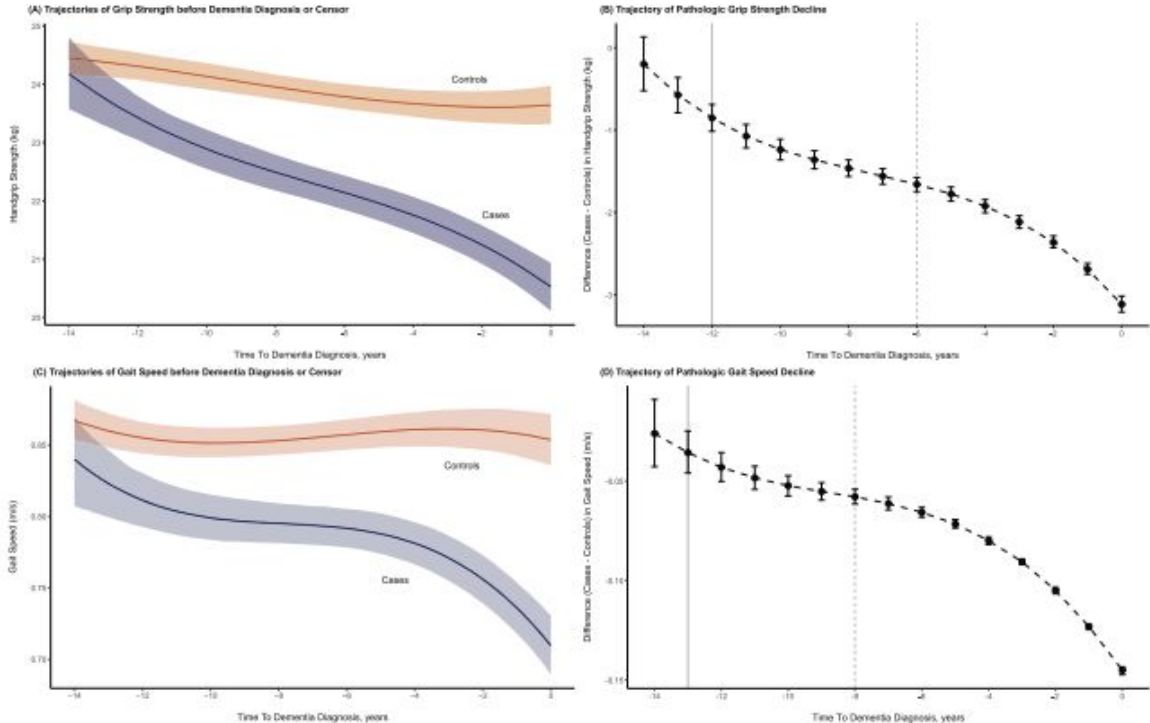


- Correlazione inversa tra HGS e rischio cardiovascolare
- Una presa debole aumenta rigidità arteriosa e infiammazione cronica
- Il muscolo rilascia Miochine con forte azione antinfiammatoria
- Le Miochine proteggono l'endotelio dei vasi sanguigni



HGS e Cervello

- La forza di presa richiede l'integrità del Sistema Nervoso Centrale.
- Bassi livelli di HGS indicano un declino cognitivo accelerato.
- Una presa debole è associata ad un aumentato rischio di Alzheimer.
- L'attività muscolare stimola importanti fattori neurotrofici (BDNF).



La riduzione della
forza della mano e
della velocità del
cammino PRECEDE
l'insorgenza di
demenza

HGS e Diabete T2



- Il muscolo scheletrico consuma la maggior parte del glucosio
- Bassa forza di presa indica meno massa muscolare attiva
- Minore massa metabolicamente attiva aumenta il rischio
- Un HGS debole predice insulino-resistenza e Diabete di tipo 2

Fegato, Muscoli, Forza



- La Sarcopenia è fortemente associata alla steatosi epatica.
- Il fegato grasso raddoppia il rischio di avere bassa HGS.
- L'associazione tra steatosi epatica e sarcopenia aumenta il rischio di obesità sarcopenica.
- Una forza di presa ridotta è collegata alla steatosi epatica NON alcolica.

Funzionalità e Prevenzione

- L'HGS predice la futura disabilità fisica in modo affidabile
- Una presa debole è il primo passo della "Cascata della fragilità"
- Intervenire precocemente previene cadute, fratture e perdita di autonomia
- L'HGS correla con equilibrio precario e ridotta velocità del cammino



Valutare l'Hand Grip

- Misurazione tramite dinamometro idraulico o digitale
- Protocollo standard: seduti, gomito flesso a novanta gradi
- Media di tre prove per mano per risultati accurati
- Soglie di rischio (EWGSOP2): Uomini < 27 kg, Donne < 16 kg





Cosa fare?

- **L'allenamento della mano non è sufficiente per la salute sistemica.**
- È fondamentale il Resistance Training, allenamento di forza generalizzato.
- L'allenamento di resistenza invece migliora metabolismo e riduce resistenza insulinica
- Assicurare un adeguato apporto di Proteine e Vitamina D.
- La forza muscolare è reversibile con l'esercizio appropriato.

L'EFFETTO DOMINO: DALLA PERDITA MUSCOLARE ALLA FRAGILITÀ

**PERDITA DI MASSA
MUSCOLARE**
(Sarcopenia)

**DIMINUZIONE
DELLA FORZA**
(Dinapenia)

**LIMITAZIONE
DELLA MOBILITÀ**

**AUMENTO DEL
RISCHIO CADUTE**

FRAGILITÀ
(Frailty Syndrome)

**DIMINUZIONE
DELLA FORZA**
(Dinapenia)

**RIDUZIONE
DELL'EQUILIBRIO**

**LIMITAZIONE
DELLA MOBILITÀ**

Disabilità

Ospedalizzazione

Perdita di
Autonomia



Take Home Message



- L'Hand Grip Strength è un biomarcatore vitale e non invasivo
- Predice in modo indipendente mortalità e malattie croniche future
- Integrare l'HGS nella valutazione clinica di routine negli over 60
- Monitorare la forza della presa per proteggere cuore, cervello e metabolismo

Bibliografia



- **Riferimento Generale e Mortalità** Leong D.P., et al. (2015). "Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study". The Lancet, 386(9990), 266-273.**Key Finding:** La forza di presa è un predittore di mortalità per tutte le cause più forte della pressione sistolica.
- **Linee Guida e Sarcopenia.** Cruz-Jentoft A.J., et al. (2019). "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2)". Age and Ageing, 48(1), 16-31.**Key Finding:** Definisce i cut-off per sarcopenia probabile: <27 kg (Uomini), <16 kg (Donne).
- **Asse Fegato-Muscolo e Steatosi** Lee, K., et al. (2019). "Lower hand grip strength in older adults with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide population-based study". Aging (Albany NY), 11(13), 4547-4560.**Key Finding:** I pazienti con NAFLD hanno una forza significativamente ridotta; l'HGS basso raddoppia il rischio di avere il fegato grasso.
- **Salute Cognitiva e Demenze** Eslamparast, T., et al. (2021). "Sarcopenic Obesity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—The Union of Two Culprits". Frontiers in Endocrinology.**Key Finding:** Analisi del fenotipo "Obeso Sarcopenico" e del circolo vizioso tra grasso epatico e atrofia muscolare.
- **Salute Cognitiva e Demenze** Cui, M., et al. (2021). "Grip Strength and the Risk of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies". Frontiers in Aging Neuroscience, 13. **Key Finding:** Una bassa forza di presa è associata a un maggior rischio di Alzheimer e declino cognitivo lieve (MCI).
- **Salute Metabolica e Cardiovascolare** Celis-Morales, C.A., et al. (2018). "Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all-cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants". BMJ, 361.**Key Finding:** Conferma su 500.000 persone che la debolezza muscolare è associata a un rischio elevato di malattie cardiovascolari.
- **Salute Metabolica e Cardiovascolare** Mainous, A.G., et al. (2015). "Grip Strength and Diabetes: A Population-based Study". American Journal of Preventive Medicine.**Key Finding:** Ogni 5 kg in meno di forza è associato a un rischio aumentato di diabete di tipo 2, anche in individui con BMI normale.

Ormesi: stress controllati



- Lo stress moderato stimola la riparazione cellulare.
- L'Ormesi non evita, ma controlla gli stress fisiologici.
- Stress controllati attivano l'autofagia e migliorano i mitocondri.
- Esercizio e digiuno intermittente sono esempi di ormesi.

Esercizio: Il Farmaco Anti-Age

- L'esercizio fisico è il più potente intervento anti-età.
- Il Resistance Training contrasta la sarcopenia e l'infiammazione.
- L
- Le miochine muscolari riducono l'infiammazione sistemica (Inflammaging).
- L'attività aerobica migliora il cuore e la produzione mitocondriale.
- Piccoli aumenti di attività prevengono disabilità nel fragile.



Nutrizione e Geroscienza



- La nutrizione geroscientifica modula sensori metabolici chiave.
- Restrizione calorica e digiuno attivano i geni della longevità.
- Apporto proteico elevato previene la fragilità fisica nell'anziano.
- I nutraceutici senolitici mirano a eliminare le cellule senescenti.
- Molecole come il NAD⁺ supportano la riparazione del DNA cellulare.

Resilienza Mente e Società



01 La salute mentale è parte fondamentale del fenotipo "Healthy Ageing".

03 L'isolamento sociale è associato all'accelerazione di orologi molecolari di invecchiamento.

02 L'apprendimento continuo crea nuove e cruciali connessioni sinaptiche.

04 La riserva cognitiva rende il cervello resiliente ai danni biologici.

Conclusioni



- L'invecchiamento è molto eterogeneo e diversificato.
- I fenotipi riflettono la diversità clinica dell'invecchiamento.
- Meccanismi biologici guidano la transizione verso la fragilità.
- La velocità dell'invecchiamento può essere quantificata.

Plasticità del Destino

01 — La fragilità è una condizione dinamica e reversibile.

02 — Interventi mirati possono invertire o mantenere lo stato robusto.



03 — Non è irreversibile come la disabilità spesso lo è.

04 — È uno stato di transizione verso una maggiore fragilità.



Sfide Future

- Passare dalla cura della malattia alla gestione della salute.
- Valutare la Capacità Intrinseca complessiva della persona.
- Sviluppare programmi di screening della fragilità.
- Personalizzare le terapie basate sui profili molecolari individuali.

Grazie per l'attenzione!

