

# Problemi clinici dell'invecchiamento: un difficile equilibrio tra età e fragilità

Aging clinical problems: a difficult balance between age and frailty

**Renzo Rozzini**

*Fondazione Poliambulanza, Istituto Ospedaliero, Brescia, Italy*

## Abstract

Frailty is a common geriatric syndrome that embodies an elevated risk of catastrophic declines in health and function among older adults. Frailty is a condition associated with ageing with associated weakness, slowing, decreased energy, lower activity, and, when severe, unintended weight loss.

As a population ages, a central focus of geriatricians and public health practitioners is to understand, and then beneficially intervene on, the factors and processes that put elders at such risk, especially the increased vulnerability to stressors (e.g. extremes of heat and cold, infection, injury, or even changes in medication) that characterizes many older adults.

The syndrome of geriatric frailty is hypothesized to reflect impairments in the regulation of multiple physiologic systems, embodying a lack of resilience to physiologic challenges and thus elevated risk for a range of deleterious endpoints. The empirical assessment of geriatric frailty in individuals seeks to capture this or related features.

## Riassunto

La fragilità è una sindrome geriatrica molto frequente nella fascia di età degli adulti più anziani che comporta un elevato rischio di perdita della salute e della funzione. La fragilità è una condizione associata all'invecchiamento e si manifesta con debolezza muscolare, rallentamento psicofisico, diminuzione di energia, minor attività, e, nelle forme avanzate, perdita non intenzionale di peso corporeo.

Corresponding author: Renzo Rozzini, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Via Bissolati 57, 25124 Brescia, Italy. Tel. +39.030.35151. E-mail: renzo.rozzini@poliambulanza.it

Key words: Aging; frailty, health status.  
Parole chiave: Invecchiamento; fragilità; stato di salute.

Received for publication: 10 March 2016  
Accepted for publication: 17 March 2016

©Copyright R. Rozzini, 2015  
Tipografia PI-ME Editrice, Italy  
Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:727  
doi: 10.4081/monaldi.2015.727

*This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.*

Con l'invecchiamento della popolazione, obiettivo primario di geriatri e medici di sanità pubblica è di comprendere, e quindi di intervenire sui fattori di rischio di fragilità, in particolare sulla maggiore vulnerabilità ai fattori di stress, come le infezioni, i traumatismi, o anche cambiamenti terapeutici, condizioni tipiche di molti adulti anziani.

Si ritiene che la fragilità rifletta l'alterazione di molteplici sistemi fisiologici, che sottendono a un difetto di resilienza relativa alle sfide fisiopatologiche, predisponendo in questo modo a una serie di endpoint deleteri. Lo scopo della valutazione della fragilità geriatrica e di ricercare questa condizione e di definirne le caratteristiche.

Fragilità è la predisposizione alla rottura, al danno. L'etimologia della parola fragilità da "frango", rompere, rimanda alla nozione di qualche cosa che se sottoposto a una pressione, a un impatto, rischia di danneggiarsi facilmente. È dunque una nozione ampia e intuitiva che può avere ambiti di precisazione più diversi a seconda che se ne parli in fisica (dove esistono dei coefficienti esatti) piuttosto che nei campi della morale o del sentimento, dove la valutazione sarà sempre più "poetica" e affidata alla sensibilità individuale [1].

Qualsiasi considerazione sulle fragilità dell'uomo si scontra immediatamente con la difficoltà definitoria. Inoltre, sebbene la fragilità non sia confinata alla popolazione anziana, questa si osserva prevalentemente nelle persone ultra 85enni (i vecchi vecchi). Ciò è dovuto al fatto che le limitazioni e le patologie frequentemente associate all'invecchiamento sono parte indistinguibile della condizione di fragilità [2,3]. Ne risulta quindi che la fragilità è meglio definibile dalla costellazione di molte condizioni piuttosto che da un'entità discreta, e questo non permette certo una definizione scientifica precisa. La fragilità d'altro canto viene spesso identificata da parole che esprimono una condizione simile come "vulnerabilità", o, come è accaduto più recentemente, come condizione da contrapporre a "robustezza" [4-6].

L'incapacità a definire la condizione di "fragilità" si associa invariabilmente alla difficoltà di definirne la prevalenza. L'ampio range concettuale nel quale si colloca la fragilità può andare dalla presenza di una o più condizioni croniche associate all'invecchiamento (in questo caso la maggior parte delle persone anziane sarebbe fragili) alla condizione di grave disabilità o di dipendenza (in tal caso solo una limitata percentuale di pazienti sarebbe fragile). Tuttavia, anche se la fragilità non fosse una condizione universale e rappresentasse invece una piccola quota della popolazione anziana, manterrebbe comunque un'importanza che supera la mera dimensione numerica, per il carico di sofferenza individuale, il burden assistenziale, i costi delle cure e dei farmaci, i tassi di ospedalizzazione che induce [7-10].

Il concetto di fragilità probabilmente avrebbe una maggior probabilità di essere compreso qualora si potesse esprimere in semplici termini biologici. L'evidenza recente indica che la maggior parte delle condizioni cliniche che si accompagnano alla fragilità si correlano agli effetti fisiopatologici di un alterato equilibrio metabolico, che si manifesta con l'over-espressione di marcatori dell'infiammazione od ormo-

nali. I marker attualmente studiati (ad es. citochine) che riflettono questo disequilibrio mancano di specificità, ma possono ugualmente fornire un'utile modalità per identificare una condizione di fragilità incipiente (preclinica) e differenziarla dalle comorbilità associate [11].

## Gli aspetti biologici della fragilità nell'anziano

La fragilità è provocata dall'incapacità dei sistemi biologici ai vari livelli (dalla cellula alla persona) di conservare l'omeostasi. Nonostante il crescente interesse nei confronti della fragilità che si è osservato negli anni più recenti gli studi non sono definitivi; è difficile descrivere con precisione i meccanismi attraverso i quali un aggregato di cellule perde la capacità di riprodursi in maniera ordinata, conservando però le proprie caratteristiche strutturali (quelle che ne permettono la sopravvivenza). Allo stesso modo, passando dalla biologia all'organo, è complesso comprendere perché nella storia naturale ad un certo momento compare un deficit che diventa irreversibile e che – pur consentendo la vita – impedisce risposte adeguate agli stimoli esterni e quindi la capacità di adattarsi qualora questi superino una certa soglia. Infine, a livello di individuo, le patologie persistenti, di lunga durata, rendono precario il rapporto con gli eventi che si presentano; la persona diviene incapace di mantenere la propria “traiettorie vitale” di fronte a circostanze che producono stress, in maniera progressivamente più difficile anche per stimoli meno gravi (è pur vero, come dice Nahon, che un bambino non imparerebbe a camminare se la mamma non capisse intuitivamente quando è il momento di reggerlo e quando è invece il momento di lasciarlo, ed è noto che più adeguatamente e compiutamente il bambino sarà stato sostenuto nel periodo giusto, più tranquillo sarà quando arriverà il momento di sganciarsi dalla mano di mamma).

La tendenza della biomedicina verso una visione “anatomica”, statica, ha dominato per molto tempo lo spazio di indagine sulle problematiche della cronicità; solo recentemente si è giunti a dare rilievo alla funzione come aspetto centrale della vita biologica (e psicosociale), nel tentativo di costruire modelli interpretativi più dinamici. Il concetto di fragilità è generalmente legato a quello di funzione, perché il rischio di perdita di quest'ultima è correlato – sebbene in modo non sempre lineare – con i meccanismi di malattia che determinano la fragilità [12].

È possibile costruire un modello per cui eventi patologici di lunga durata modificano stabilmente la capacità omeostatica, la quale – a sua volta – è responsabile direttamente o indirettamente della perdita più o meno grave dell'autosufficienza? In questi casi una qualsiasi – anche breve – modificazione del microambiente può provocare l'incapacità dell'individuo ad interagire efficacemente con sé stesso e con il “fuori da sé”.

Su questo argomento l'esempio del morbo di Parkinson, per quanto concerne le malattie del sistema nervoso centrale, può essere paradigmatico. Infatti la malattia compare per una diminuzione del trasmettitore dopamina che superi la soglia dell'80%. Se si considera, quindi, che il pool sul quale la funzione può far conto è ridotta a solo il 20% del totale, si comprende come variazioni anche limitate in senso assoluto (e che in un individuo sano sarebbero tamponate da meccanismi di compenso) producono rilevanti effetti clinici. Il Parkinson è quindi l'epifenomeno di una fragilità biologica che per lungo tempo rimane inespresa (e della quale non sono note le cause) e che compare per l'intervento di altri fattori agenti attorno alla soglia di malattia, i quali possono essere anche di portata limitata, perché sviluppano effetti in un ambito già ridotto nelle potenzialità omeostatiche.

Questo approccio concettuale può essere esemplificato attraverso l'interpretazione dei meccanismi che stanno alla base del funziona-

mento del cervello. La neurobiologia e la psicologia hanno descritto i meccanismi di plasticità che caratterizzano il cervello dei mammiferi a tutte le età; questi permettono l'integrazione degli stimoli esterni e li organizzano in maniera ordinata, in modo da garantire la continuità della funzione. Quando accade che la plasticità si riduce in maniera così incisiva da costituire un rischio di malattia? La fragilità neuronale è reversibile? La fragilità è una caratteristica del singolo neurone o di aggregati di cellule nervose? A queste domande di rilevanza assoluta la neurobiologia non ha ancora dato risposta.

Un esempio di condizione modulatrice negativa sistemica è rappresentato invece dalla presenza di alterati livelli plasmatici di marker dell'infiammazione (Tnf, Il-6, Pcr, colesterolo, albumina). Vi sono numerosissimi studi in questa direzione, ad anche esperienze aneddotiche, che farebbero pensare ad una fragilità aggiuntiva in soggetti – ad esempio – con bassi livelli di colesterolo e di albumina plasmatici i cui bassi livelli sono predittori di un aumento della mortalità nel breve-medio termine, anche indipendentemente da altri fattori [4,13,14]. L'ipalbuminemia nella fattispecie non è modificabile attraverso interventi sostitutivi, perché rappresenta un evento che si potrebbe dire strutturale di una determinata condizione clinica caratterizzata da fragilità [15]. Quindi molto probabilmente non è il fattore direttamente inducente l'evento negativo a valle, ma la spia di una serie di condizioni biologiche tra loro collegate che portano alla fragilità. Anche i meccanismi che correlano l'ipocolesterolemia all'aumentato rischio di mortalità sono sconosciuti, sebbene siano possibili alcune interpretazioni: a) l'ipocolesterolemia gioca un ruolo eziologico in una serie di malattie non arteriosclerotiche; b) l'aumento della mortalità è attribuibile all'effetto ipocolesterolemizzante di malattie in fase preclinica; c) l'associazione tra ipocolesterolemia e mortalità è da attribuirsi a fattori non misurabili o sconosciuti, legati sia al colesterolo che a possibili malattie coesistenti [16,17].

## Lo scenario epidemiologico e clinico

La fragilità può esprimersi in diverse condizioni cliniche: a) una predisposizione genetica o acquisita alla comparsa di una malattia grave e potenzialmente invalidante; b) una predisposizione a un aggravamento di una patologia in atto (cronica), con il forte rischio di perdita dell'autosufficienza; c) un'elevata mortalità in persone affette da patologia croniche di lunga durata [12,18].

Di seguito vengono presentati alcuni aspetti epidemiologici e clinici riconducibili a queste tre condizioni. Sebbene gli studi epidemiologici siano per definizione imprecisi e variamente interpretabili, per lo scopo di questo articolo – che è essenzialmente quello di dare un'immagine complessiva del fenomeno delle fragilità – è sufficiente rifarsi al dato generale, sul quale si tentano di costruire ipotesi interpretative.

Nella definizione di fragilità non si può trascurare il ruolo esercitato dalle condizioni socio-economiche nel determinare lo stato di salute, anche se vi sono ancora incertezze a livello epidemiologico e di modellistica. *Il Black Report* inglese del 1982 ha per primo documentato una crescente disparità riguardo alla mortalità nelle diverse classi sociali in Inghilterra a partire dal 1950. Negli anni numerosi altri studi hanno dimostrato che non tutti i gruppi sociali hanno beneficiato in maniera uguale del diffuso declino della mortalità avvenuto nelle ultime decadi [19]. Sembra anzi che la disparità sia aumentata: i poveri e quelli che hanno un basso grado di scolarità presentano una mortalità più elevata rispetto alle persone con una migliore condizione economica e più istruite. Un altro esempio che ha suscitato particolare interesse è stata l'osservazione che un livello sociale più alto comporta una più lenta progressione delle malattie infettive ad evoluzione cro-

nica (ad es. l'infezione da HIV), indipendentemente dalla possibilità di accedere ai servizi sanitari. Infatti la spiegazione più plausibile dell'alta morbilità e mortalità nei poveri è riferita ad una supposta minore disponibilità di servizi sanitari; è stato invece dimostrato il persistere delle differenze anche in persone che avevano avuto un iter clinico-assistenziale sostanzialmente uguale. Ciò pone in gioco fattori quali la possibilità di controllare lo stress attraverso una rete sociale più integrata ed altri ancora non noti, ma soprattutto conferma come la salute travalichi i limiti posti dagli stessi interventi sanitari e sia quindi necessario pensare in termini più ampi. Per le malattie non si può quindi prescindere dal considerare la triade agente (fattori di rischio)-ospite-ambiente: tre aspetti che da molti punti di vista non sono chiari (e se ciò avviene per le malattie infettive, per le quali l'agente è – almeno in parte – noto, per molte malattie degenerative il quadro è ancora più confuso). Per questo motivo è impossibile definire nella sola modalità clinica il concetto di fragilità; allo stesso tempo però non è chiaro quale sia il livello al quale avviene la modulazione psico-sociale rispetto al dato bio-clinico.

Un primo aspetto del quale è necessario tener conto rispetto alla fragilità è il dato dell'invecchiamento della popolazione. La discussione va condotta tenendo in conto che l'invecchiamento è un fenomeno inevitabile e quindi come tale non oggetto di interventi sanitari, mentre la presenza di fattori di rischio è modificabile grazie all'educazione sanitaria e quindi alla prevenzione. In passato si è a lungo discusso se fosse possibile ipotizzare entro breve tempo una rettangolarizzazione della curva di sopravvivenza, come frutto di una drastica riduzione della morbilità e quindi della mortalità in un periodo precedente a quello della speranza di vita specifica per ogni gruppo sociale e per ogni individuo. Oggi si ritiene più realisticamente che le curve di sopravvivenza continueranno ad avere la "forma" tradizionale; con l'aumento della vita media progredirà il fenomeno dell'espansione della morbilità, con le ovvie conseguenze di carattere epidemiologico.

In Italia nel 1880 la durata della vita media era di 35 anni per donne e uomini. All'inizio del '900 una persona su tre arrivava a 60 anni e solo il 6-7% raggiungeva gli 80 anni. Nel 1990 il 93% delle donne e l'86% degli uomini è arrivato ai 60 anni e rispettivamente il 62 e il 39% agli 80 anni. Nello stesso periodo la speranza di vita alla nascita è aumentata di 37 anni per gli uomini e di 31 anni per le donne. Oggi la speranza di vita media alla nascita ha superato gli 80 anni per le donne ed i 74 per i maschi. Agli inizi degli anni 80 i centenari nella popolazione italiana erano 300 – pari a 5 centenari ogni milione di abitanti. Al primo gennaio del 2015 erano 19.095, pari a 314 centenari ogni milione di abitanti: più di 60 volte quelli che erano tre decenni fa. Di 100 mila che nascono oggi quasi 5 mila (4.701, di cui 3.418 femmine e 1.283 maschi – secondo le tavole Istat) arriveranno a toccare e superare i cento anni: uno ogni 21 nati. E questo alle condizioni di mortalità di oggi, senza che vi sia, cioè, bisogno di alcun altro miglioramento di queste condizioni. Nel 2000 l'Italia aveva in assoluto tra tutti i paesi del mondo la percentuale maggiore di ultrasessantenni (22,3%, mentre, ad esempio, negli Stati Uniti tale fascia di popolazione raggiungeva il 16,5%) [20].

Dal punto di vista epidemiologico è stato dimostrato che nella popolazione degli ultrasessantacinquenni ogni quinquennio di età è caratterizzato da un significativo aumento del fenomeno della polipatologia, soprattutto nel sesso femminile. Ad esempio, la percentuale di donne portatrici di due o più patologie è circa quattro volte più elevata per il quinquennio 80-84 rispetto al periodo 65-69 anni. In linea con quanto accennato, uno dei grandi impegni della medicina contemporanea è quello di arrivare a comprendere in modo analitico le determinanti di questo fenomeno, perché ogni malattia ha un andamento specifico. Infatti alcune tendono ad aumentare esponenzialmente con gli anni, altre invece subiscono comportamenti diversi.

## “The pathway from disease to disability” e la fragilità

Per comprendere appieno il quadro clinico che caratterizza il singolo paziente i dati sulla prevalenza della malattie devono essere letti in maniera strettamente correlata con quelli relativi alla disabilità [4,21]. L'epidemiologia indica che dai 65-69 anni agli 80-84 la percentuale di perdita di due o più attività della vita quotidiana (ADL) aumenta di 6-7 volte, cioè in maniera più incisiva rispetto all'aumento del numero delle malattie nelle stesse classi di età. In questa prospettiva una domanda importante mira alla definizione dei fattori che maggiormente caratterizzano la fragilità. Infatti, anche se fragilità e disabilità spesso coesistono, sono concetti separati. La disabilità indica perdita della funzione, la fragilità indica instabilità o rischio di perdita, o ulteriore perdita della funzione. Nella cosiddetta “*pathway from disease to disability*”, la fragilità dell'anziano si colloca a livello della maggiore predisposizione alle malattie o a livello di un maggior rischio a perdere l'autosufficienza come riflesso dell'insieme delle patologie? La domanda non è solo accademica, perché le caratteristiche dell'intervento terapeutico dipendono da un chiarimento di queste dinamiche. Infatti un insieme di eventi negativi che devono ancora essere definiti dalla ricerca medica caratterizzano il cosiddetto fenomeno dell'eccesso di disabilità” o di “disabilità fluttuante”, cioè la presenza di effetti sulla funzione che chiaramente eccedono la prevedibile influenza degli eventi biologici. Questi possono essere di natura psicologica, sociale, organizzativa e quindi affrontabili con strumenti adeguati per questi ambiti. Vi è però un punto fondamentale – anche se ancora per molti versi oscuro –, cioè la definizione di condizioni cliniche specifiche in presenza delle quali i più noti meccanismi che permettono di ipotizzare “le regole” per il mantenimento dello stato di salute non sono più validi. Esempio classico è costituito dalla presenza di una ridotta funzione cognitiva: è stato dimostrata infatti una correlazione tra i livelli di cognitività e lo sviluppo di disabilità, a parità di altre condizioni cliniche. Tenendo conto che il fenomeno si conferma in soggetti non affetti da demenza, si dimostra che la riduzione delle funzioni cognitive è un evento che modula a cascata la comparsa di condizioni ben più rilevanti dal punto di vista clinico complessivo.

Uno dei rischi connessi con questa prospettiva clinica è che la fragilità, invece che come elemento di complessità, e quindi di ulteriore studio, venga interpretata come elemento che paralizza qualsiasi più mirato intervento.

Il quadro teorico e pratico si presenta di notevole difficoltà; infatti sono in gioco anche altri fattori come la polipatologia, in assenza della quale non è possibile inquadrare la fragilità. La polipatologia è difficile da rilevare, sia perché talvolta non tutte le malattie vengono diagnosticate, sia perché la semplice misura del numero delle stesse non indica con precisione il loro peso” clinico e quindi gli effetti sulla condizione di salute complessiva, che esprime la fragilità [21,22]. Vi è oggi nella letteratura uno sforzo per definire strumenti di misura della polipatologia che includano una rilevazione della gravità delle stesse ed anche delle possibili interazioni. Fino a che non si arriverà a disporre di questi strumenti rimarrà un notevole “buco nero” nella definizione della fragilità.

Si pensi, ad esempio, alle conseguenze sul problema della valutazione delle prestazioni ospedaliere; oggi il sistema DRG è piuttosto grezzo in questo ambito e non permette di cogliere le condizioni di fragilità che per definizione gravano pesantemente sui costi. Infatti rendono difficile qualsiasi intervento, che deve prolungarsi nel tempo, perché la fragilità impedisce di prevedere con discreta sicurezza il rapporto tra causa ed effetto nella gestione dei problemi clinico-terapeutici. Un'analisi da noi condotta nell'U.O di Geriatria dell'Ospedale Po-

liambulanza di Brescia ha messo in luce che i pazienti ricoverati ha una media di 5,2 patologie e che la gravità delle stesse è particolarmente elevata (osservazione confrontabile con quelle della letteratura internazionale). Il dato riveste particolare interesse se collegato alla misura della sopravvivenza degli stessi pazienti, pur in presenza di adeguati interventi terapeutici; la polipatologia di grado elevato aumenta di 3,7 volte la mortalità ad un anno [23,24].

La polipatologia esprime di per sé una condizione di fragilità nell'anziano o richiede la concorrenza di altri fattori (età molto elevata, ridotte funzioni cognitive, indici "biologici" come quelli sopra indicati, ecc.)? La discussione su questo aspetto è aperta, sia sul piano teorico sia riguardo alla possibilità d'identificare prospetticamente pazienti a forte rischio, bisognosi di interventi ad alta intensità clinica (e quindi anche ad alto costo).

Un'altra "interpretazione" sulla fragilità deriva dalla osservazione di particolari condizioni di "rigidità" che possono caratterizzare la storia clinica di un anziano. La plasticità rispetto a funzioni d'organo, d'apparato o più complesse è strettamente correlata con una "omeostasi conservata", che è condizione opposta a quella della fragilità. A tal proposito sono interessanti alcune osservazioni condotte in pazienti anziani ricoverati in un reparto di riabilitazione; quelli che non presentano un miglioramento, rispetto ad alcuni parametri funzionali diretti, tra il momento del ricovero e la dimissione, hanno un rischio di mortalità molto più elevato in confronto agli anziani che conservano la capacità plastica di migliorare la propria condizione dopo un intervento riabilitativo [25]. L'esempio rende ancora più complesso il modello "disease-disability", perché il livello di modulazione della fragilità sulla disabilità può essere molto diverso, condizionando specificatamente, oltre all'espressione clinica, anche l'efficacia delle terapie.

Il quadro delineato per alcune popolazioni di anziani configura una condizione di fragilità, caratterizzata da un elevato rischio di ulteriore perdita dell'autosufficienza e di mortalità, che richiede interventi qualificati sul piano della preparazione degli operatori e dell'attenzione clinica da dedicare al singolo caso (è ovvia la conseguenza sul piano dei costi di questi interventi, che – pur non richiedendo una tecnologia particolarmente sofisticata impegnano grandi risorse da parte di operatori sanitari specificamente preparati). È allo stesso tempo necessario ricordare che non tutti gli ultrasessantacinquenni (cioè coloro che hanno superato la soglia convenzionale di vecchiaia) si trovano in una condizione di fragilità. Non deve infatti essere dimenticato il fenomeno del miglioramento delle coorti, per cui – ad esempio – il 70enne di oggi gode di una condizione di salute molto migliore rispetto al coetaneo di 20-30 anni fa.

Accanto a questa osservazione deve essere riportata anche quella che ha permesso di rilevare una notevole riduzione della disabilità negli anni recenti. Il dato è in controtendenza rispetto ad alcune previsioni e viene prevalentemente attribuito ad una riduzione dell'incidenza di ictus, come effetto delle misure preventive adottate negli ultimi venticinque anni. In quest'ultimo caso è difficile interpretare il fenomeno in termini di riduzione della fragilità, perché è possibile identificare una causa specifica alla base della condizione clinica; più difficile è invece spiegare il miglioramento delle coorti, attribuibile a quello stesso insieme di eventi che inducono l'aumento della speranza di vita alla nascita ed in età avanzata.

Lo scenario epidemiologico complessivo dell'invecchiamento della popolazione è quindi caratterizzato da due condizioni, che pongono diversi problemi in termini di politica sanitaria: da una parte la popolazione di anziani più giovani, in costante miglioramento per quanto riguarda le condizioni di salute, e che quando si ammalano abbisognano di interventi specifici e di intensità-durata limitate; dall'altra una popolazione di anziani fragili, caratterizzati da un elevato numero di patologie croniche di diversa gravità, che sopravvivono grazie agli inter-

venti terapeutici (e che quindi sono grandi consumatori di risorse).

Sebbene l'epidemiologia fornisca dati sulla mortalità, che non sempre riescono a descrivere appieno l'ampiezza di fenomeni clinici di lunga durata e del relativo impiego di risorse, l'area della fragilità non è rappresentata solo dalle patologie dell'anziano, ma anche dalle malattie croniche dell'adulto e del bambino. Infatti solo una parte degli ammalati muore per cause direttamente correlate alla patologia cronica che può aver accompagnato una persona per molti anni; le osservazioni più credibili sono quelle fondate su specifici registri di malattia, che però non sono sufficientemente diffusi. L'indagine Istat su "Stili di vita e condizioni di salute" è fondata sulla rilevazione della percezione individuale del proprio stato, che – per quanto sia stata dimostrata una forte correlazione con l'utilizzo dei servizi – non sempre permette di discriminare con esattezza, all'interno di una situazione complessa determinata dalla condizione di fragilità, i singoli eventi patologici.

## Fragilità e malattie

Una delle principali condizioni cliniche che generano fragilità è la malattia tumorale; anche in questo caso i dati epidemiologici non sono completi, perché si fondano soprattutto sui registri tumori, che non coprono tutto il territorio nazionale e sono localizzati prevalentemente nelle regioni del centro-nord. Almeno per quanto riguarda la fascia 35-65 anni, i tassi di mortalità si sono tenuti costanti nell'ultimo decennio, mentre è aumentata l'incidenza delle patologie neoplastiche, in particolare quelle del colon-retto, della prostata, del polmone e della mammella. Si ritiene che oggi vivano in Italia circa 1.400.000 persone affette da tumore; di queste oltre un milione fa ricorso alle strutture sanitarie per controlli diagnostici o trattamenti. La prevalenza dei diversi tipi di tumore è molto diversa da regione a regione (ad esempio, la Lombardia, che ha circa il 15% della popolazione nazionale, presenta il 24% dei casi totali di tumore dello stomaco). Si deve anche osservare che la sopravvivenza dei pazienti oncologici è in continuo aumento, a seguito dei progressi terapeutici; i valori per i diversi tipi di cancro sono simili a quelli della media europea, a testimonianza della correttezza dei trattamenti effettuati nel nostro paese. Il dato non può non essere considerato alla luce delle problematiche legate alla fragilità; infatti una quota rilevante di pazienti va incontro a problemi clinici concomitanti ed allo stesso tempo le patologie tumorali di per sé (e talvolta anche le specifiche terapie) inducono fragilità, con conseguente forte ricorso alle strutture sanitarie. Le guarigioni in senso stretto – soprattutto per tumori solidi – sono ancora poco frequenti; i pazienti quindi costituiscono una popolazione di ammalati cronici, caratterizzati da un'utilizzazione continua (benché di diverso grado) di servizi. Questi sono inoltre quasi sempre caratterizzati da un certo grado di fragilità psicologica, che si esprime soprattutto con la ricerca di punti di riferimento e di appoggio nel corso di malattie e di terapie prolungate, delle quali il paziente non conosce i risultati. È stato peraltro dimostrato che la fragilità-dipendenza psicologica si esprime soprattutto verso il personale sanitario, ritenuto spesso dall'ammalato come l'unico interlocutore credibile.

Nell'ampio scenario delle malattie croniche uno spazio particolare rivestono le sequele dell'ischemia miocardica (vedi scompenso cardiaco). È una patologia determinata da un preciso evento fisiopatologico, i cui effetti si estendono anche dopo il momento acuto. I pazienti che sopravvivono (il numero di coloro che in Italia soffrono di malattia ischemica del miocardio sono quasi mezzo milione, per il 75% uomini) devono essere sottoposti a cure prolungate, il cui esito non è sempre certo. Si tratta di individui che vivono in una condizione di fragilità, caratterizzata da un continuo ricorso alle strutture sanitarie, dalla neces-

saria adozione di misure preventive molto strette, dal rischio di ricorrenza della malattia o di altre il cui quadro si presenta più grave in presenza di una cardiopatia ischemica cronica. La riduzione della mortalità da infarto miocardico, che si è verificata in molti paesi occidentali e che – seppure in maniera meno netta – è avvenuta anche in Italia grazie alle nuove terapie nella fase acuta, fa ritenere che la problematica della fragilità legata a questi pazienti sia in aumento, rappresentando un modello tipico di malattia cronica, conseguenza delle ambiguità del progresso medico.

Lo scenario che sempre più chiaramente si delinea è caratterizzato da un miglioramento complessivo delle coorti per quanto riguarda le condizioni generali di salute, sulle quali si sovrappongono le “problematiche del progresso”, in particolare l’aumento della prevalenza di persone affette da malattie croniche più o meno gravemente invalidanti, che avviene progressivamente con l’introduzione di nuove tecnologie farmaceutiche e strumentali.

Un’altra condizione che genera fragilità e che richiama una particolare attenzione da parte delle strutture sanitarie è la patologia del sistema nervoso centrale nelle varie forme di tipo psichico o neurologico. Per quanto riguarda le prime i problemi investono una sfera più ampia dell’ambito medico e ricadono sull’intero ambiente di vita della persona colpita; è quindi difficile prevederne un’esclusiva “gestione” da parte di servizi *ad hoc*. Ad esempio, nostri dati indicano una prevalenza di sintomatologia depressiva grave tra le donne di 80-84 anni di quasi il 15%; in questo caso la fragilità si esprime non solo in termini di specifiche esigenze terapeutiche, ma per la rilevante complessificazione che assumono i diversi problemi clinici in un paziente affetto da una grave depressione del tono dell’umore [26].

Vi sono a questo proposito dati significativi sull’incremento di mortalità attribuibile alla depressione, che nell’insieme testimoniano una sicura condizione di fragilità, anche se non se ne conoscono le caratteristiche specifiche in termini fisiopatologici. Per quanto riguarda invece le malattie neurologiche, le demenze rappresentano l’esempio più eclatante di fragilità. Mentre per una riduzione delle funzioni cognitive non diagnosticata come demenza valgono le osservazioni sopra riportate, nel caso – ad esempio – di malattia di Alzheimer la condizione di fragilità è assoluta, perché si tratta di una patologia caratterizzata da una diagnosi difficile, da possibilità terapeutico-riabilitative molto limitate e dalla difficoltà di eseguire qualsiasi intervento medico in assenza di collaborazione da parte del paziente (spesso, anzi, questi presenta disturbi comportamentali gravi). Oggi nel nostro paese vivono circa 450.000 persone affette da malattia di Alzheimer, prevalenza destinata ad un progressivo aumento con l’allungamento della vita media e con l’adozione di provvedimenti clinici generali che riducono la mortalità per fattori intercorrenti. Tenendo in conto, inoltre, i problemi connessi con il cambiamento della struttura familiare, che sempre più difficilmente permette una gestione domiciliare di questi pazienti, e delle difficoltà di una cura in ambito ospedaliero, emerge l’urgenza di prevedere soluzioni tecnico-organizzative valide, al fine di contenere gli effetti della malattia sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari. Le demenze costituiscono un modello significativo di fragilità, perché accanto alle debolezze indotte dalla condizione clinica si associa una totale impossibilità di autodifesa degli interessi, che espone questi pazienti a qualsiasi evento negativo a livello individuale e collettivo.

## La fragilità e gli interventi di cura

La cura del paziente fragile ha costituito un aspetto ampiamente dibattuto, soprattutto perché vi è stata in passato la tendenza a privilegiare interventi assistenziali, di scarso contenuto clinico e quindi a

bassa intensità di costi. In particolare è oggi possibile intravedere, nei comportamenti degli operatori, una tendenza a migliorare la qualità dei servizi prestati, collocando gli interventi a favore del fragile all’interno delle dinamiche di modernizzazione del servizio sanitario nazionale. Il dibattito sulla qualità ha recentemente avuto un’espansione improvvisa, con il rischio di importare automaticamente le modalità di altri settori produttivi, senza rispettare la peculiarità dei servizi sanitari. Anche solo ipotizzare un servizio sanitario senza code o attese snervanti, in grado di accompagnare il paziente fragile nelle varie fasi della sua storia di malattia, capace di dimostrarsi sensibile al bisogno e non un arcigno ed egoista distributore di servizi precari, costituisce per il cittadino e per gli operatori un “punto di speranza”.

La ricerca della qualità discende da una scelta compiuta dagli addetti più illuminati di sottomettere il funzionamento dei servizi sanitari ad un giudizio oggettivo, che superi la tradizionale tendenza a valutare i servizi in maniera positiva per il solo fatto che vengono prestati. In questi ultimi anni, il movimento della *Evidence Based Medicine* e l’imperativo di sottomettere ad un esame del rapporto costo-beneficio ogni procedura clinica hanno fatto crescere l’esigenza di misurare i risultati ottenuti (*outcome*). Nel campo delle fragilità, questa ricerca è particolarmente complessa, perché i risultati non possono essere raggiunti in un breve periodo e spesso si limitano al controllo di qualche sintomo o al rallentamento della storia naturale di malattia. Nei servizi per pazienti acuti, il processo è largamente avviato; la grande scommessa è verificare se vi sarà un’estensione anche ai servizi per i cronici, che tradizionalmente sono stati considerati marginali rispetto ai processi di innovazione. Una spinta notevole potrebbe venire da nuove scoperte in ambito diagnostico e terapeutico, in grado di modificare la storia naturale dei pazienti. Esempio significativo è quello dei nuovi farmaci antitidemia; sebbene di efficacia solo parziale, la loro sola esistenza ha provocato nuovo interesse per la malattia e per un trattamento di qualità, profondamente innovativo rispetto alle modalità tradizionali.

Una tematica di rilievo connessa con queste è rappresentata dal giudizio di qualità espresso dall’utente che, ben a ragione, può essere considerato tra i risultati primari da raggiungere. Sebbene vi siano rilevanti problemi metodologici ed interpretativi, in un momento di trasformazione è fondamentale disporre della valutazione del paziente rispetto ad un servizio. Spesso ne è stata infatti dimostrata la concordanza con i dati oggettivi; inoltre, se il paziente giudica positivamente un servizio, ne sarà un fruitore moderato, attento allo spreco e che collabora all’ottenimento di risultati di salute. Nelle patologie croniche, la valutazione da parte dell’utente assume dimensioni particolari, perché vi possono essere deficit cognitivi, scarsa collaborazione, necessità di coinvolgere il *caregiver*; nonostante queste difficoltà, un sistema moderno non può permettersi il lusso di trascurare il giudizio di chi trascorre un lungo tempo della propria vita all’interno di un sistema organizzato.

La valutazione degli *outcome* è importante anche per impostare correttamente la definizione del rapporto tra costi e benefici. È necessario un preciso sforzo da parte di chi ha la responsabilità della gestione dei servizi sanitari per definire i benefici ottenuti; altrimenti sarà molto difficile domandare alla generosità sociale di impegnarsi a favore dei pazienti più fragili. L’introduzione di linee guida anche per la cura dei pazienti fragili costituisce un notevole progresso, anche se la loro costruzione si presenta piena d’incertezze per evitare superficialità e genericità. Il cittadino fragile ha quindi il diritto ad una “*care*” qualitativamente elevata, che ha significato di per sé, ma che ha anche un “valore aggiunto” perché “convince” sulla sua utilità e quindi giustifica il suo prezzo. Si potrebbe dire, per paradosso, che la battaglia per la qualità sia l’unico mezzo per garantire la sopravvivenza dell’assistenza sanitaria in alcune situazioni apparentemente “limite”; gli sprechi del passato per offrire servizi di bassa qualità non sarebbero più accettati

sia dal singolo cittadino sia a livello sociale, nel momento della decisione sull'allocazione delle risorse. Oggi, a differenza del nostro recente passato, è possibile una sfida nel senso del progresso!

All'inizio del secolo la tubercolosi, la sifilide, l'insufficienza renale erano considerate gravi malattie dalle quali era impossibile guarire, caratterizzate per di più da una progressività senza speranza. Il tempo ha dato ragione a chi proponeva allora interventi altamente qualificati (perché, pur in assenza di terapie risolutive, era possibile limitare gli effetti devastanti di quelle malattie) rispetto a chi suggeriva un sostanziale abbandono. La storia ha insegnato che la dialettica tra chi accetta le sfide e chi rinuncia non è nuova e che, alla fine, anche sistemi organizzati apparentemente fragili possono avere ragione di difficoltà che sembrano insormontabili.

## Bibliografia

- Nahon L. Le fragilità psichiche. In *Rapporto Sanità '98*, Il Mulino 1998.
- Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades of an older cohort. *J Gerontol Med Sci* 1998; 53A:M9-16.
- Rodríguez-Mañás L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet* 2015;385:e7-9.
- Cohen HJ. In search of the underlying mechanisms of frailty. *J Gerontol Med Sci* 2000;55A:M706-8.
- Gillick M. Pinning down frailty. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A: M134-M135.
- Clegg A, Young J, Iliff S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62
- Chin A, Paw MJ, Dekker JM, et al. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1015-21.
- Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of older people in Canada: testing a multifactorial definition of frailty. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:578-82.
- Gealey SG. Quantification of the term frail as applied to the elderly client. *J Am Acad Nurse Pract* 1997;9:505-10.
- Bortz WM, III. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci* 2002;57A:M283-8.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M146-56.
- Trabucchi M, Rozzini R. Le fragilità somatiche. In: Trabucchi M, Vanara F. (eds). *Rapporto Sanità '98*. Bologna, Il Mulino, 1998;171-192.
- Taafé DR, Harris TB, Ferrucci L, et al. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol Med Sci* 2000;55A:M709-15.
- Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al.. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol Med Sci* 2002;57A:M326-32.
- Rozzini R, Barbisoni P, Frisoni GB, Trabucchi M. Albumin as a Predictor of Mortality in Elderly Patients. *J Clin Epidemiol* 1997;50:865-7.
- Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S, et al. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 1998; 24:169-79.
- Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, et al. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status. *Gerontology* 2001;47:36-45.
- Frisoni GB, Louhija J, Geroldi C, Trabucchi M. Longevity and the epsilon 2 allele of apolipoprotein E: the Finnish Centenarians Study. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M75-8.
- Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The Association between income and life expectancy in the United States, 2001-2014. *JAMA* 2016 doi:10.1001/jama.2016.4226
- Maggi S, Rozzini R. Evoluzione demografica ed epidemiologica nelle ultime decadi del secolo. In: Trabucchi M, (eds). *Rapporto Sanità '97*. I nodi del cambiamento. Bologna: Il Mulino 1997;43-61.
- Zahl PH. Frailty modeling for the excess hazard. *Stat Med* 1997;16:1573-85.
- Fillenbaum GG, Pieper CF, Cohen HJ, et al. Comorbidity of five chronic health conditions in elderly community residents: determinants and impact on mortality. *J Gerontol Med Sci* 2000;55A:M84-9.
- Carlson JE, Zocchi KA, Bettencourt DM, et al. Measuring frailty in the hospitalized elderly: concept of functional homeostasis. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:252-7.
- Rozzini R., Sabatini T. La geriatria nell'ospedale per acuti. *Recenti Prog Med* 2002; 93:221-6.
- Rozzini R, Sabatini T. L'ospedale ed i pazienti anziani: problemi clinici ed organizzativi. In Falcitelli N, Trabucchi M, Vanara F. (eds). *Rapporto Sanità 2000*. Bologna: Il Mulino, 2000;251-270.
- Rozzini R, Frisoni GB, Franzoni S, Trabucchi M. Change in functional status during hospitalization in older adults: a geriatric concept of frailty. *JAGS* 2000;48:1024-5.
- Rozzini R, Frisoni GB, Sabatini T, Trabucchi M. Response to the association of depression and mortality in elderly persons. *J Gerontol Med Sci* 2002;57:A(2).