

**EDITORIALE****DECLINO FUNZIONALE, FRAGILITÀ  
E MALATTIE CARDIOVASCOLARI:  
FATTORI DI RISCHIO O INDICATORI  
DI MALATTIA SUB-CLINICA?****Functional decline, frailty, and  
cardiovascular disease: risk factors  
or markers of subclinical disease?****STEFANO VOLPATO, MD MPH***Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara*

L'invecchiamento è un processo biologico caratterizzato da molteplici modificazioni strutturali e funzionali in conseguenza delle quali l'individuo perde progressivamente la capacità di adattarsi all'ambiente e di rispondere in modo efficiente agli stimoli esterni. Si verifica quindi una progressiva riduzione della riserva funzionale organica e dell'efficienza dei meccanismi omeostatici che favorisce l'insorgenza delle malattie.

Nell'uomo, l'invecchiamento è un fenomeno universale, ma la velocità con la quale si sviluppa è molto variabile, giustificando la grande eterogeneità fenotipica dei soggetti anziani.

Da un punto di vista prettamente clinico, il concetto di *fragilità* è stato propo-

sto in ambito geriatrico quasi 30 anni fa (1) per identificare quei soggetti in cui il processo di invecchiamento si manifesta in modo particolarmente rapido ed intenso, esponendo il soggetto ad un elevato rischio di manifestazioni cliniche quali cadute, frequenti ospedalizzazioni, perdita dell'autonomia funzionale, istituzionalizzazione e morte. Da allora sono stati proposti e validati svariati strumenti per l'identificazione clinica dei pazienti anziani fragili (2, 3). Tipicamente basati sulla valutazione standardizzata di parametri come la debolezza muscolare, la facile faticabilità, la perdita di peso, la ridotta attività fisica, la lentezza nel cammino, il ridotto equilibrio, le alterazioni cognitive e psicoaffettive, sono stati utilizzati nel paziente geriatrico con finalità prevalentemente prognostiche (4) o per studiare l'efficacia di nuovi approcci terapeutici (5).

Negli ultimi anni, questi strumenti sono stati utilizzati anche in ambito cardiova-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Stefano Volpato, MD MPH  
Dipartimento di Scienze Mediche,  
Università di Ferrara  
Via Savonarola, 9 - 44121 Ferrara  
e-mail vlt@unife.it

scolare allo scopo di ottenere una valutazione più approfondita dello stato clinico e funzionale complessivo del paziente permettendo di scegliere la strategia terapeutica più appropriata (6). In accordo con quanto già dimostrato nel paziente geriatrico, nei pazienti con malattia cardiaca o cardiovascolare la presenza di fragilità o di riduzione della capacità funzionale permette di identificare un sottogruppo di soggetti con prognosi peggiore in termini di mortalità, ospedalizzazione e disabilità (7-9).

Più recentemente alcuni ricercatori hanno ipotizzato che, anche in assenza di fragilità e/o disabilità, la limitazione funzionale (es. riduzione isolata della velocità del cammino o della forza muscolare) oppure la presenza di singoli indicatori di fragilità potessero associarsi alla probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari. Per esempio, Newman et al. (10) dimostrarono che in soggetti americani anziani non disabili e non fragili, la velocità del cammino sul test dei 400 metri era in grado di predire in modo indipendente il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari nel corso dei 5 anni di follow-up dello studio (10).

Utilizzando i criteri di fragilità proposti da Linda Fried (11), Sergi et al., hanno invece recentemente dimostrato in soggetti italiani anziani (Studio Pro.V.A., progetto Veneto Anziani) (12) non fragili e senza evidenza di malattia cardiovascolare all'arruolamento nello studio, come la presenza di anche un solo criterio diagnostico di fragilità si associ in modo significativo e indipendente alla probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari, una condizione che gli autori hanno definito come pre-fragilità. Un aspetto particolarmente interessante di questo studio è stato il riscontro che tra i diversi indicatori di fragilità, quelli statisticamente

associati alla probabilità di eventi cardiovascolari erano rispettivamente la ridotta attività fisica, la facile faticabilità e la lentezza nel cammino. Questo dato rinforza chiaramente il legame fisiopatologico tra performance fisica, performance cardiorespiratoria ed eventi cardiovascolari, già evidenziato in altri studi (13).

A fronte di una considerevole mole di dati osservazionali, è necessario conoscere i meccanismi biologici in grado di spiegare l'associazione tra limitazione funzionale, fragilità e malattie cardiovascolari, definire l'esistenza di un eventuale rapporto causa-effetto, capire se la presenza di queste condizioni rappresenti la spia di un processo patologico già in atto ma non ancora manifesto da un punto di vista clinico, o, infine, se l'associazione tra pre-fragilità, limitazione funzionale ed eventi cardiaci possa essere spiegata da un terzo fattore biologico comune sia al processo d'invecchiamento che alle malattie cardiovascolari.

Per esempio, diversi studi hanno dimostrato che i soggetti anziani con limitazione funzionale o fragilità, ma non ancora disabili, sono caratterizzati da un elevato rischio cardiovascolare (14) e da un profilo metabolico aterogeno con ridotti livelli di colesterolo HDL (15), insulino-resistenza e infiammazione (16), suggerendo un possibile legame fisiopatologico diretto e causale con le malattie cardiovascolari e l'aterosclerosi in particolare. Al riguardo è ipotizzabile che la riduzione dell'attività fisica conseguente all'insorgenza di limitazione funzionale e/o fragilità possa favorire lo sviluppo di sovrappeso, insulino-resistenza e alcune forme di dislipidemia (17). Alternativamente bisogna sottolineare come nel soggetto anziano la distinzione tra malattia clinica e sub-clinica sia spesso difficile e talvolta addirittura aleatoria.

È stato dimostrato che in soggetti anziani la presenza di arteriopatia periferica asintomatica, identificabile solo con esami strumentali, si associa alla presenza di limitazione funzionale degli arti inferiori espressa come velocità del cammino, forza muscolare ed equilibrio statico, supportando l'ipotesi che gli strumenti attualmente usati per diagnosticare la fragilità e la limitazione funzionale siano essenzialmente in grado di cogliere gli effetti negativi della patologia cardiovascolare non ancora manifesta clinicamente (18).

A tal proposito appare particolarmente interessante il dato riportato dallo studio di Sergi et al. (11) in cui il più frequente evento cardiovascolare riscontrato durante il follow-up è stato lo scompenso cardiaco, condizione spesso preceduta da una lunga fase di disfunzione ventricolare sinistra subclinica (sistolica o diastolica) già in grado di condizionare le capacità funzionali del soggetto anziano anche in assenza di un chiaro quadro di scompenso congestizio.

Indipendentemente dal meccanismo biologico sottostante, la possibilità d'identificare soggetti anziani ad alto rischio di eventi cardiovascolari utilizzando strumenti diversi dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare apre importanti prospettive cliniche.

Da un lato il riconoscimento di questi soggetti dovrebbe orientare il clinico verso un'attenta e approfondita valutazione clinica per evidenziare e, possibilmente, trattare eventuali patologie cardiovascolari non ancora diagnosticate; dall'altro il trattamento delle condizioni predisponenti lo sviluppo di declino funzionale e fragilità, associato ad un ottimale controllo dei fattori di rischio cardiovascolare potrebbe ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

## Bibliografia

1. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med.* 1992; 8: 1-17.
2. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011; 10: 104-114.
3. Mohler MJ, Fain MJ, Wertheimer AM, Najafi B, Nikolich-Zugich J. The Frailty syndrome: clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol.* 2014; 54: 6-13.
4. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2129-2138.
5. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1068-1074.
6. Afilalo J, Alexander KP, Mack M, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 747-762.
7. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1616-1621.
8. Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F et al. Lower extremity performance measures predict long term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16: 390-395.
9. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, et al. Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66: 89-96.
10. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA.* 2006; 295: 2018-2026.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146-56.
12. Sergi G, Veronese N, Fontana L et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the pro.v.a. study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 976-983.
13. Grazi G, Myers J, Bernardi E, et al. Association between  $VO_2$  peak estimated by a 1-km treadmill walk and mortality. A 10-year follow-up study in patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2014; 173: 248-252.
14. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH et

- al. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015; 101: 616-622.
15. Volpato S, Ble A, Metter EJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older non-disabled persons: The inchianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56: 621-629.
16. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 635-641.
17. Zuliani G, Palmieri E, Volpato S, et al. High-density lipoprotein cholesterol strongly discriminates between healthy free-living and disabled octo-nagenarians: a cross sectional study. *Associazione Medica Sabin. Aging (Milano)*. 1997; 9: 335-341.
18. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation*. 2000; 101: 1007-1012.