

sione, dei livelli di colesterolo, di trigliceridi e della glicemia.

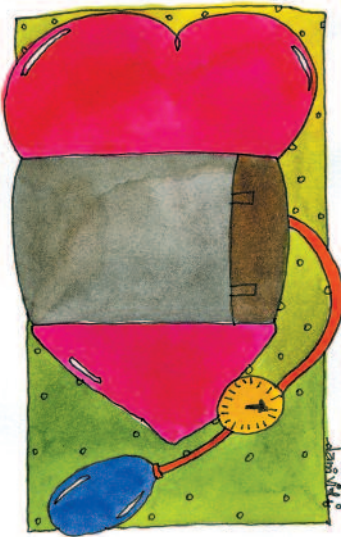
Un ampio studio prospettivo appena pubblicato sembrerebbe tuttavia smentire queste preoccupazioni. I ricercatori dell'Harvard Medical School di Boston, utilizzando i dati del ben noto Framingham Offspring Study, hanno studiato una coorte di oltre 3000 individui appartenenti alla popolazione generale, seguita per un arco di tempo di circa 25 anni attraverso periodici controlli, allo scopo di valutarne l'incidenza di eventi CV (coronaropatie, eventi cerebrovascolari, arteriopatie e scompenso cardiaco) e correlarla quindi alla (eventuale) sospensione del fumo e all'aumento di peso osservato nei primi 4 anni successivi all'abbandono del tabacco.

I dati hanno confermato innanzitutto un aumento di peso medio variabile da 3 a 4 kg sia nei diabetici che nei non diabetici che smettevano di fumare, ma hanno anche indicato che l'incidenza di eventi CV nei fumatori si manteneva costantemente su valori più elevati (5,9 per 100 controlli/persona) rispetto a coloro che

avevano smesso di fumare sia recentemente (3,2%) che in tempi meno recenti (2,4%). Tali differenze risultavano statisticamente significative solo nel gruppo dei non diabetici, ma comunque rilevanti anche nei pazienti diabetici, a conferma del fatto che l'aumento di peso non attenua i sostanziali benefici sulla salute della sospensione del fumo (figura a pag. 5).

Il risultato può avere importanti ricadute pratiche per il medico di medicina

generale, il cui ruolo nel promuovere corretti stili di vita resta cruciale. Il medico potrà infatti assicurare quella significativa quota di pazienti (il 50% fra le donne!) in cui i timori per l'aumento di peso possono scoraggiare i tentativi di smettere di fumare, senza dimenticare che l'aumento di peso può essere comunque prevenuto da un salutare incremento dell'attività fisica. A conferma che taluni vantaggi significativi per la salute si possono ottenere anche a basso costo. ■ GB



## La fragilità dell'anziano

Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K  
*Frailty in elderly people*

Lancet 2013; 381: 752-762

Un anziano in equilibrio di salute precario può diventare non autosufficiente anche per l'esposizione a uno stress apparentemente insignificante e il grado di autosufficienza può oscillare nel tempo – 'disabilità instabile' – in rapporto alle capacità di recupero dell'organismo.

Tutto ciò dipende dal fatto che l'invecchiamento comporta il progressivo accumulo di danni che l'organismo ripara sempre meno efficacemente fino a un momento in cui, nonostante la presenza di un meccanismo di 'ridondanza', l'equilibrio si rompe. La 'soglia' di danno accumulato richiesta perché ciò avvenga non è nota, ma sarà sicuramente argomento di studio nei prossimi anni.

Tipicamente coinvolte nella genesi del quadro di fragilità sono le alterazioni anatomico-funzionali a carico dei sistemi cerebrale, endocrino, immunitario e muscolo-scheletrico, tutti peraltro fortemente interdipendenti (basti pensare alla branca scientifica nota come psico-neuro-endocrino-immunologia e al forte contributo dell'attività muscolare alla plasticità neuronale). In tale ambito l'invecchiamento comporta un danno dell'ippocampo legato allo stress con perdita progressiva del ritmo circadiano del cortisolo (ormone catabolizzante) e aumento del rapporto fra questo e il DHEAS (ormone anabolizzante). Ne deriva un atteggiamento pro-catabolico ulteriormente aggravato dal contemporaneo calo dei livelli di *insulin-like growth factor*<sub>1</sub> (IGF<sub>1</sub>) per ridotta secrezione notturna di ormone della crescita (GH).

Come se ciò non bastasse, con l'invecchiamento interviene una progressiva alterazione del sistema immunitario cerebrale, la cosiddetta 'microglia', in risposta a una reazione infiammatoria locale o sistemica di bassa entità, con possibile danno neuronale autoalimentato ad esito invalidante. Nel frattempo si riducono il numero di cellule staminali e di linfociti T, la produzione anticorpale da parte dei linfociti B e l'attività fagocitaria dei neutrofili, dei macrofagi e dei natural killer: tutto ciò esplode in

caso di stress, provocando un'inflammatione cronica di basso grado che, una volta superato il potere di 'assorbimento' dello stimolo da parte dell'organismo anziano, provoca anoressia con catabolismo muscolare (sarcopenia) e adiposo, il *primum movens* della fragilità.

La review pubblicata su *Lancet* ha il pregio di affrontare il problema pratico di cercare di predire l'evoluzione del quadro individuale verso la disabilità e la possibilità di rispondere a un opportuno intervento terapeutico e di proporre a tal fine possibili soluzioni alternative al modello fenotipico della fragilità. Questo trova la massima espressione nella presenza di almeno tre dei cinque criteri rilevati da Fried (perdita di peso spontanea superiore a 4,5 kg, scarso dispendio energetico abituale, rapida esauribilità fisica, lentezza del passo e debolezza muscolare), riconosciuto molto valido a livello internazionale, ma basato su parametri di valutazione non universalmente utilizzabili nella clinica quotidiana.

Esso tratta, ad esempio, del modello dell'accumulo progressivo dei deficit, basato sullo stu-

dio prospettico di coorte (10.263 soggetti) della durata di 5 anni denominato CSHA (Canadian Study of Health and Aging), finalizzato a una valutazione epidemiologica e relativa al carico assistenziale della demenza nella popolazione anziana. In tal caso l'indice di fragilità derivato dallo studio non si basa su un criterio di inclusione/esclusione di un segno o sintomo, ma sul principio di graduazione del deficit funzionale verificato a più livelli. Dopo aver ridotto a circa 30 le variabili funzionali da esaminare, si è stati in grado di riconoscere con sufficiente approssimazione il rischio a dieci anni di istituzionalizzazione e morte in presenza di un rapporto superiore a 0,67 fra numero di alterazioni rilevate e numero di funzioni esplorate. Tale metodo, sfruttando una variabile continua, ha il vantaggio di consentire le analisi di correlazione con vari parametri clinici, non ultima la potenzialità di risposta alle varie terapie.

Dato che in circa il 20% dei casi la fragilità non si accompagna a polipatologia o a disabilità, gli autori sottolineano l'importanza di identificare

FELICE STROLLO · JOAN VERNIKOS

## Ritardare l'INVECCHIAMENTO è possibile



## RITARDARE L'INVECCHIAMENTO È POSSIBILE

Di Felice Strollo e Joan Vernikos  
Presentazione di Giovanni Carrada

Ora che la ricerca sulle cause dell'invecchiamento ha identificato i geni che aumentano la longevità, alcuni scienziati prospettano per il prossimo futuro una durata di vita pari a 150 anni. Fantascienza? Non proprio. E ad ogni modo, qualunque sia il traguardo della nostra età cronologica, bisogna arrivarci "preparati". Come? È quanto si propone di spiegare questo libro, che si rivolge tanto ai giovani quanto alle persone più avanti con gli anni, offrendo consigli pratici basati su una solida esperienza scientifica.

[www.pensiero.it](http://www.pensiero.it)

Numero verde 800-259620

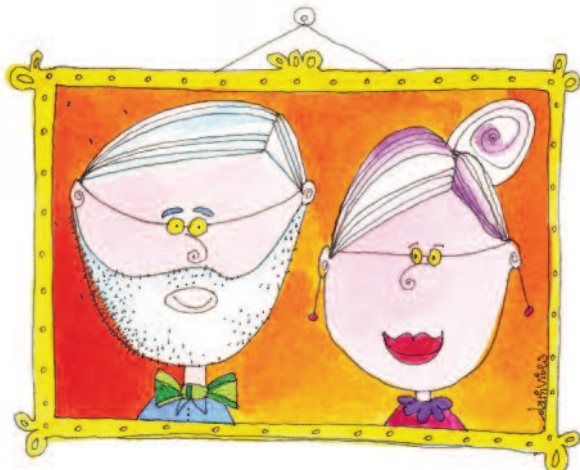
la fragilità in fase preclinica per tentare di prevenire la perdita dell'autonomia funzionale in base a vari questionari, fra i quali il Frail Elderly Functional Questionnaire a 19 domande, che presenta il notevole vantaggio di poter essere somministrato anche per telefono e di essere molto sensibile alle variazioni delle condizioni cliniche.

Sotto il profilo terapeutico, poi, si prospettano possibilità con i farmaci ACE-inibitori, inizialmente finalizzati al trattamento dell'ipertensione arteriosa ma riconosciuti potenzialmente validi per combattere la sarcopenia, o la vitamina D, anch'essa nata per contrastare un'altra condizione clinica (l'osteoporosi) ed ora dimostrata in grado di potenziare la risposta muscolare dell'anziano.

Sta di fatto, però, che l'intervento da sempre riconosciuto come estremamente efficace è il sostegno all'attivazione psicofisica, sia autogestita sia – quando il quadro è evoluto – attuata con l'aiuto di un professionista o di un caregiver opportunamente formato. Perché un 'farmaco' così a buon mercato come il movimento sia introdotto a pieno titolo nell'armamentario quotidiano del clinico occorre di fatto un investimento socioeconomico di basso grado ma di grande lungimiranza. Saranno pronti i politici in questo particolare momento ad un così grande passo, stretti come sono fra le morsa del consenso a breve termine e della scarsità delle risorse? Lo speriamo ma staremo a vedere...

### Felice Strollo

Direttore UOC Diabetologia e Dietologia  
Complesso Ospedaliero Santo Spirito in Sassia, Roma



## Studi clinici condotti nei Paesi sviluppati e in quelli meno sviluppati: un'analisi comparativa

Panagiotou OA, Contopoulos DG, Ioannidis JPA  
*Comparative effects sizes in randomised trials from less developed and more developed countries: meta-epidemiological assessment*  
BMJ 2013;346:f707 doi: 10.1136/bmj.f707

### INTRODUZIONE

Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di studi clinici randomizzati è stato condotto nei Paesi meno sviluppati nei quali si verifica, prevalentemente, anche un maggiore impatto in termini di carico della malattia (*burden of disease*). Poiché i tassi di partecipazione ai trial clinici si riducono e contestualmente i costi aumentano, molte organizzazioni hanno stipulato contratti per la conduzione dei trial nell'Europa dell'Est, in Asia e in Sud America, dove i costi sono decisamente inferiori. Per il 2015, ad esempio, si stima che il 15% degli studi clinici verrà realizzato in India.

Gli studi condotti in Paesi meno sviluppati possono differire in maniera molto marcata da quelli nei Paesi sviluppati. In primo luogo la forte tradizione che hanno i Paesi sviluppati e che permette la pubblicazione dei lavori in maniera più agevole anche in presenza di risultati non positivi. Inoltre i ricercatori nei Paesi meno sviluppati possono dover affrontare barriere alla pubblicazione rispetto ai loro colleghi dei Paesi sviluppati: i trial possono rimanere non pubblicati o esserlo in riviste locali che hanno poco impatto a livello internazionale. Infine, gli effetti dei trattamenti oggetto di studio possono variare in maniera sostanziale proprio per le differenze insite in tali Paesi: la popolazione in studio, il rischio basale, le possibili patologie concomitanti e, non ultimo, il contesto clinico. Panagiotou e colleghi hanno condotto una valutazione sulle metanalisi con evidenza randomizzata realizzate sia nei Paesi sviluppati che in quelli meno sviluppati per analizzare le possibili differenze nei trattamenti e negli esiti, cercando di capire se tali differenze sono dovute a contesti diversi e se sono il risultato di bias specifici o di differenze 'strutturali'.