



FRAGILITÀ E CUORE

Anziano fragile e prevenzione cardiovascolare

Frail elderly and cardiovascular prevention

FRANCESCO RENGO, E. AVALLONE, P. DONNARUMMA, M. ABITABILE, FRANCO RENGO

Cattedra di Geriatria, Università Federico II, Napoli

The reduction of cardiovascular risk factors, the introduction of novel drug therapies, and invasive percutaneous and cardiac surgery techniques, have contributed to reduce cardiovascular events in the global population. However, the main reduction of mortality rate, since '70s to nowadays, has been obtained by these novel therapeutic strategies in subjects < 65 years of age. Significant changes in lifestyle are shown to significantly blunt the unfavourable and independent effect of aging on cardiac prognosis. In this vein, an active lifestyle, alone or combined with caloric restriction and a normal BMI are able to prevent cardiovascular diseases in the elderly. Several mechanisms may account for the favourable effects of life style on outcome in the older. Ischemic preconditioning has been proposed as an endogenous protective mechanism against ischemia and it seems to be loss with aging. Exercise training combined with food restriction restore ischemic preconditioning, and reduce mortality and cardiogenic shock in elderly patient with AMI.

Key words: Elderly • Physical activity • Food restriction • Cardiovascular prevention

Premessa

L'anziano fragile è un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile, frequentemente disabile, nel quale sono spesso presenti criticità di tipo socio-economico quali solitudine e povertà. Il concetto di "fragilità" è legato a una condizione di estrema precarietà omeostatica dell'organismo dovuta alla contemporanea compromissione di più sistemi anatomico-funzionali, indotta dal sommarsi agli effetti dell'invecchiamento dei danni conseguenti a uno stile di vita inadeguato e a malattie in atto o intercorse durante la vita ¹. Sono questi i motivi per cui l'anziano fragile è un paziente che si lascia caratterizzare per l'incapacità a reagire efficacemente a eventi che turbano il suo già precario equilibrio, il riaccutizzarsi di una malattia cronica, l'instaurarsi di una malattia acuta anche se di modesta entità, un evento traumatico di natura sia fisica sia psichica, un procedimento diagnostico incongruo o condotto senza la dovuta cautela, un intervento terapeutico inappropriato, ecc.

Nella letteratura scientifica numerosi sono i contributi che hanno cercato di valutare la fragilità, individuando due fondamentali indirizzi di ricerca rivolti: 1) alla definizione di un quadro preclinico ^{2,3}, più recentemente definito come "fragilità primaria" ⁴, caratterizzato da astenia, facile affaticamento, perdita di peso, perdita di equilibrio, basso livelli di attività fisica, bassa velocità e performance nel cammino, basso livello sociale, deficit cognitivo, alta vulnerabilità agli stress in assenza di patologie, capace tuttavia di predire a breve il rischio di malattia e/o di disabilità; 2) alla definizione di un quadro clinico, più recentemente definito come "fragilità secondaria" ⁴, caratterizzato da una scala a 7 gradini derivata da 70 items (*Clinical Frailty Scale* [CSHA]) che, ove si escludano i primi due punteggi, seleziona campioni di pazienti con progressiva compromissione clinico-funzionale a prognosi *quoad vitam et valetudinem* sempre più infausta ^{5,6}.

In età geriatrica, pertanto, è evidente come la prevenzione primaria delle patologie in genere, e di quelle cardiovascolari in particolare, debba essere attuata in età giovane-adulta mentre negli ultra-65enni, o meglio negli ultra-75enni, ove si escluda l'invecchiamento senza patologia



(invecchiamento di successo), gli interventi rientreranno nell'ambito della prevenzione cardiovascolare secondaria e terziaria. In questo contesto l'abolizione dei fattori di rischio cardiovascolari, il trattamento farmacologico, le procedure di cardiologia invasiva e di cardiocirurgia non sono le uniche strategie capaci di ridurre gli eventi cardiovascolari in età geriatrica, tenendo conto che la comorbilità è un carattere distintivo dell'anziano fragile e che molto spesso gli eventi cardiovascolari sono condizionati da fattori precipitanti extracardiaci, la cui mancata conoscenza impedisce il più delle volte il controllo della morbilità e della mortalità nel cardiopatico fragile ⁷.

La più recente ricerca clinica e sperimentale, al fine di far fronte all'epidemia di cardiopatia ischemica a cui stiamo assistendo nei paesi industrializzati ⁸, ha rivolto il proprio interesse allo studio di alcuni stili di vita tra i quali particolare rilievo rivestono l'attività fisica e la restrizione calorica.

Evidenze dell'effetto dell'attività fisica nella prevenzione della patologia cardiovascolare nell'anziano

Diversi studi epidemiologici mettono in evidenza come l'attività fisica sia in grado di offrire una protezione nei confronti di eventi cardiovascolari e di ridurre la mortalità delle persone adulte e anziane. Infatti, il *Goteborg Study* dimostra negli uomini più attivi, dopo 20 anni di follow-up, un minor rischio relativo di morte per cardiopatia ischemica ⁹, così come il *British Regional Heart Study* conferma che l'attività fisica lieve, moderata e severa è capace di ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari nella popolazione anziana ¹⁰. Analogo risultato si riscontra nell'*Honolulu Heart Program*: coloro che percorrevano una distanza < 0,25 miglia/giorno presentavano un rischio 2 volte maggiore rispetto a quelli che percorrevano una distanza > 1,5 miglia/giorno, suggerendo che il numero di eventi cardiovascolari è ridotto nell'anziano con cardiopatia ischemica fisicamente attivo ¹¹.

Riduzione di mortalità viene confermata nella cardiopatia ischemica da Wannamethee et al. ¹² e da Knoop et al. ¹³ e nell'insufficienza cardiaca da Piepoli et al. ¹⁴.

Noi stessi abbiamo recentemente confermato che nei soggetti > 70 anni la mortalità a 30 giorni dall'angioplastica primaria raggiunge il 14%, mentre, se si stratifica la casistica per livelli di attività fisica, abbiamo osservato che la mortalità nei soggetti sedentari è del 23% mentre in quelli con alte performance si riduce al 4%, tasso analogo a quello riportato in letteratura nei soggetti < 65 anni ¹⁵.

Occorre infine sottolineare che, al di là della prevenzione cardiovascolare, l'attività fisica è in grado di controllare le modificazioni osteo-articolari, metaboliche, neuromotorie età-correlate.

La restrizione calorica nella prevenzione della patologia cardiovascolare nell'anziano

Purtroppo pochi sono i contributi scientifici sugli effetti della restrizione calorica sulla patologia cardiovascolare. Lo *Healthy Ageing: Longitudinal study in Europe* (HALE), comprendente 1507 uomini e 832 donne apparentemente sani e di età compresa tra i 70 e i 90 anni, ha dimostrato che nella coorte che segue una dieta mediterranea a 10 anni è significativamente ridotta la patologia cardiovascolare, la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause ¹³. Analoghi risultati si ottengono nell'animale da esperimento nel quale la curva di sopravvivenza migliora con l'attività fisica e la restrizione calorica ¹⁶.

Un diverso approccio per affrontare questo stesso argomento è rappresentato dallo studio dell'influenza dell'indice di massa corporea (BMI) sulla patologia e sugli eventi cardiovascolari. L'influenza dell'eccesso ponderale e dell'obesità sulla mortalità intraospedaliera è stata studiata in pazienti anziani con infarto acuto del miocardio: una volta stratificati per età, il 30% dei pazienti obesi di età ≥ 65 anni muore in ospedale rispetto al 6% dei pazienti obesi con età < 65 anni, dimostrando che l'obesità è un fattore predittivo indipendente di mortalità ospedaliera nell'anziano ma non nella sottopopolazione adulta ¹⁷. L'obesità, d'altra parte, si accompagna a una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca ¹⁸. Analogo risultato viene confermato in studi di popolazione in cui l'obesità si associa ad aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare in tutti i gruppi di età, compresi gli ultra-75enni ¹⁹.

Il ruolo dell'azione "combinata" dell'attività fisica e di un basso BMI nella prevenzione della patologia cardiovascolare nell'anziano

Pur non essendo numerosi gli studi condotti per dimostrare i benefici dell'azione combinata dell'attività fisica e della restrizione calorica o del normale BMI soprattutto nella popolazione anziana, Katz et al. hanno dimostrato che gli effetti combinati dell'attività fisica e della restrizione calorica sui fattori di rischio cardiovascolari hanno un effetto maggiore rispetto alla sola attività fisica sulla tolleranza al glucosio e sull'assetto lipidico ²⁰. Più recentemente, lo studio HALE, dopo aver valutato l'effetto singolo dell'attività fisica, della dieta mediterranea, della moderata assunzione di alcol e dell'astensione dal fumo, ha correlato i diversi stili di vita con la mortalità per tutte le cause a 10 anni, la morbilità coronarica e cardiovascolare. In tal modo lo studio ha dimostrato che le curve di sopravvivenza migliorano significativamente allorché a uno stile di vita si assommano progressivamente gli altri ¹³. D'altra parte, anche l'incidenza di patologia cardiovascolare è controllata dall'effetto combinato dell'attività fisica e del basso BMI ²¹.

In conclusione possiamo affermare che i corretti stili di vita, soprattutto se associati) anche nel soggetto anziano è positi-

vamente correlato con la riduzione del rischio di mortalità e morbilità, soprattutto per le patologie cardiovascolari.

Precondizionamento ischemico nell'anziano

Di fronte a queste evidenze, ancora non abbiamo una conoscenza precisa degli intimi meccanismi attraverso i quali l'attività fisica e la restrizione calorica esplicano i loro benefici effetti in termini di morbilità e mortalità. Una possibile spiegazione potrebbe essere la ridotta riserva anatomico-funzionale età-correlata dei vari organi e apparati (vulnerabilità) ovvero l'elevata comorbilità ovvero la riduzione dei meccanismi protettivi endogeni nei confronti degli insulti patologici nell'invecchiamento, ecc.

In questo contesto noi abbiamo studiato il "precondizionamento ischemico": un meccanismo endogeno di protezione del miocardio all'ischemia, per cui brevi e ripetuti episodi ischemici sono in grado di ridurre il danno da ischemia protratta²², di cui l'equivalente clinico è rappresentato dall'angina preinfartuale²³. Questo meccanismo protettivo è stato da noi studiato dapprima nell'animale da esperimento, nel quale abbiamo dimostrato che l'invecchiamento annulla questo meccanismo²⁴ che può essere ripristinato con l'esercizio fisico²⁵ e con la restrizione calorica²⁶. In parallelo abbiamo condotto analoghe osservazioni nell'uomo, studiando i pazienti infartuati ricoverati nella nostra UTIC e confermando che anche nell'uomo il precondizionamento ischemico indotto dall'angina preinfartuale viene meno nei pazienti anziani²³ e può essere riattivato con l'attività fisica²⁷ e nei soggetti anziani con normale BMI²⁸.

Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, il trattamento farmacologico, le procedure di cardiologia invasiva e di cardiocirurgia hanno contribuito a ridurre gli eventi cardiovascolari nella popolazione generale. È necessario, tuttavia, sottolineare che la maggiore riduzione della mortalità dagli anni '70 ad oggi, ottenuta grazie agli avanzamenti terapeutico-va-lutativi, ha riguardato in particolare i soggetti di età < 65anni, risultando ancora molto alta nei soggetti > 65 anni. A tal riguardo, strategie miranti a modificazioni degli stili di vita, quali l'esercizio fisico, la restrizione calorica e il controllo dell'obesità, hanno mostrato un favorevole sinergismo nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari anche nella

Infine, abbiamo dimostrato sia nell'animale da esperimento²⁹ sia nell'uomo³⁰ che l'azione combinata dell'attività fisica e della restrizione calorica permette un potenziamento della capacità di recupero del precondizionamento ischemico nell'invecchiamento.

Conclusioni

Da quanto esposto possiamo concludere che:

- il patrimonio genetico individuale non può da solo garantire la salute cardiovascolare, in quanto la predisposizione genetica può essere compromessa da errati stili di vita;
- l'esercizio fisico, la restrizione calorica, la loro azione sinergica o il normale BMI sono in grado di prevenire la patologia cardiovascolare anche nel soggetto anziano;
- diversi meccanismi sono stati proposti per comprendere in che modo gli stili di vita prevengono la patologia cardiovascolare nell'anziano;
- il precondizionamento ischemico, il più potente meccanismo protettivo endogeno dell'ischemia del miocardio, è in grado di ridurre il danno dell'ischemia sul miocardio e di ridurre nell'uomo la mortalità e lo shock cardiogeno dopo infarto miocardico acuto;
- il precondizionamento ischemico si riduce con l'età;
- sia l'attività fisica sia la restrizione calorica sono in grado di preservare e/o ripristinare la riduzione età-correlata del "precondizionamento ischemico";
- anche i soggetti anziani possono introdurre interventi sullo stile di vita in grado di minimizzare il rischio di morte per patologia cardiovascolare.

popolazione geriatrica. Diversi meccanismi sono stati proposti per comprendere i risultati favorevoli ottenuti dagli stili di vita anche nell'anziano; tra questi va annoverato il precondizionamento ischemico, il più potente meccanismo protettivo endogeno dell'ischemia del miocardio che, se presente, è in grado di ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari dopo IMA. Il precondizionamento ischemico si riduce con l'età e sia l'attività fisica sia la restrizione calorica o la normalizzazione del BMI sono in grado di preservarlo e/o ripristinarlo.

Parole chiave: Invecchiamento • Esercizio fisico • Restrizione calorica • Prevenzione cardiovascolare

BIBLIOGRAFIA

- 1 Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. *Frailty: an emerging geriatric syndrome*. Am J Med 2007;120:748-53.
- 2 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-56.

³ Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. *Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults*. J Am Geriatr Soc 2006;54:991-1001.

⁴ Strandberg TE, Pitkala KH. *Frailty in elderly people*. Lancet 2007;369:1328-9.

- 5 Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hebert R, et al. *Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:1310-7.
- 6 Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. *A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people*. CMAJ 2005;173:489-95.
- 7 Rich MW. *Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M88-96.
- 8 Lopez AD, Murray CC. *The global burden of disease, 1990-2020*. Nat Med 1998;4:1241-3.
- 9 Rosengren A, Wilhelmsen L. *Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg*. Ann Epidemiol 1997;7:69-75.
- 10 Lawlor DA, Whincup P, Emberson JR, Rees K, Walker M, Ebrahim S. *The challenge of secondary prevention for coronary heart disease in older patients: findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study*. Fam Pract 2004;21:582-6.
- 11 Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, et al. *Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program*. Circulation 1999;100:9-13.
- 12 Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. *Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men*. Lancet 1998;351:1603-8.
- 13 Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A. *Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project*. JAMA 2004;292:1433-9.
- 14 Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. BMJ 2004;328:189.
- 15 Rengo G, Galasso G, Piscione F, Golino L, Fortunato F, Zincarelli, et al. *An active lifestyle improves outcome of primary angioplasty in elderly patients with acute myocardial infarction*. Am Heart J 2007;154:352-60.
- 16 Juhaszova M, Rabuel C, Zorov DB, Lakatta EG, Sollott SJ. *Protection in the aged heart: preventing the heart-break of old age?* Cardiovasc Res 2005;66:233-44.
- 17 Hoit BD, Gilpin EA, Maisel AA, Henning H, Carlisle J, Ross J Jr. *Influence of obesity on morbidity and mortality after acute myocardial infarction*. Am Heart J 1987;114:1334-41.
- 18 Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. *Obesity and the risk of heart failure*. N Engl J Med 2002;347:305-13.
- 19 Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. N Engl J Med 1999;341:1097-105.
- 20 Katznel LI, Bleecker ER, Rogus EM, Goldberg AP. *Sequential effects of aerobic exercise training and weight loss on risk factor for coronary disease in healthy, obese middle-aged and older men*. Metabolism 1997;46:1441-7.
- 21 Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. *Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women*. Eur Heart J 2004;25:2212-9.
- 22 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation 1986;74:1124-36.
- 23 Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C. *Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart?* J Am Coll Cardiol 1997;30:947-54.
- 24 Abete P, Ferrara N, Cioppa A, Ferrara P, Bianco S, Calabrese C, et al. *Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart*. J Am Coll Cardiol 1996;27:1777-86.
- 25 Abete P, Calabrese C, Ferrara N, Cioppa A, Pisanelli P, Cacciatore F, et al. *Exercise training restores ischemic preconditioning in the aging heart*. J Am Coll Cardiol 2000;36:643-50.
- 26 Abete P, Testa G, Ferrara N, De Santis D, Capaccio P, Viati L, et al. *Cardioprotective effect of ischemic preconditioning is preserved in food-restricted senescent rats*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1978-87.
- 27 Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, et al. *High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients*. J Am Coll Cardiol 2001;38:1357-65.
- 28 Abete P, Cacciatore F, Ferrara N, Calabrese C, de Santis D, Testa G, et al. *Body mass index and preinfarction angina in elderly patients with acute myocardial infarction*. Am J Clin Nutr 2003;78:796-801.
- 29 Abete P, Testa G, Galizia G, Mazzella F, Della Morte D, de Santis D, et al. *Tandem action of exercise training and food restriction completely preserves ischemic preconditioning in the aging heart*. Exp Gerontol 2005;40:43-50.
- 30 Abete P, Cacciatore F, Della Morte D, Mazzella F, Testa G, Galizia G, et al. *Joint effect of physical activity and body mass index on mortality for acute myocardial infarction in the elderly. Role of preinfarction angina as equivalent of ischemic preconditioning*. Eur Heart J 2007 (submitted).