

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**L'ESERCIZIO FISICO NELL'ANZIANO FRAGILE: STRATEGIE PER
MIGLIORARE O PRESERVARE LA FUNZIONE FISICA**

Relatore: Prof. Tatiana Moro

Laureanda: Francesca Cailotto

N° di matricola: 1191830

Anno Accademico 2022/2023

*A zio Massimo,
con tanto affetto.*

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO	5
1.1 DEFINIZIONE E DIFFERENZIAZIONE TRA INVECCHIAMENTO NORMALE, PATOLOGICO E DI SUCCESSO	5
1.2 DESCRIZIONE GENERALE DELLE CONSEGUENZE DI UN NORMALE INVECCHIAMENTO SU ORGANI E TESSUTI	10
CAPITOLO 2: ANZIANO FRAGILE	28
2.1 DEFINIZIONE DI ANZIANO FRAGILE	28
2.1.1 Il modello fenotipico	30
2.1.2 Il modello del deficit cumulativo	31
2.1.3 Tilburg Frailty Indicator	32
2.2 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI	33
2.3 FATTORI DI RISCHIO	35
2.4 FISIOPATOLOGIA DELLA FRAGILITÀ.....	39
CAPITOLO 3: VALUTAZIONE MOTORIA DELL'ANZIANO FRAGILE	43
3.1 SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY TEST	43
3.2 CLINICAL FRAILTY SCALE	44
3.3 QUESTIONARI	46
3.3.1 Physycal Activity Scale for Elderly.....	46
3.3.2 Health Survey SF-12.....	47
3.3.3 Indice di Barthel	48
CAPITOLO 4: ESERCIZIO FISICO E ANZIANO FRAGILE	50

4.1 LINEE GUIDA PER GLI ANZIANI	50
4.2 ESERCIZIO AEROBICO	52
4.3 ESERCIZIO CONTRO RESISTENZA.....	53
4.4 EQUILIBRIO E FLESSIBILITÀ.....	54
4.5 ESERCIZIO COMBINATO	55
4.6 PRECAUZIONI E RISCHIO DELL'ESERCIZIO.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	68
RINGRAZIAMENTI.....	82

INTRODUZIONE

L'invecchiamento è un processo naturale e inevitabile che coinvolge il graduale declino di tutti gli organi e i sistemi del corpo. Tra i principali cambiamenti si annoverano: la diminuzione della massa muscolare e della densità ossea, il calo delle funzioni cognitive e l'aumento del rischio di malattie croniche come il diabete, le malattie cardiovascolari e il cancro.

Mentre l'invecchiamento può variare da persona a persona, alcuni dei fattori che possono influenzarlo includono la genetica, lo stile di vita, l'ambiente e l'esposizione a fattori di rischio come il fumo e l'alcol.

Una maggior vulnerabilità a sviluppare problemi di salute implica un aumento dell'insorgenza della fragilità, sindrome geriatrica multifattoriale associata ad un insieme di sintomi e segni, tra i quali la perdita di forza muscolare, l'affaticamento precoce, la diminuzione della mobilità e l'aumento del rischio di eventi avversi (cadute, fratture ossee, ospedalizzazioni e morte).

La gestione della fragilità richiede un approccio olistico che includa la valutazione e la gestione dei fattori di rischio, nonché l'adozione di un piano di cura personalizzato che prenda in considerazione le esigenze individuali dell'anziano.

Al fine di prevenire o ritardare questa condizione, e più in generale per garantire un invecchiamento di successo, è necessario adottare alcune strategie che promuovano una dieta equilibrata, un esercizio fisico regolare, un mantenimento del controllo del peso e l'adesione a programmi sociali e di supporto.

L'attività fisica, in questo contesto, svolge un importante ruolo protettivo contro la fragilità, poiché attraverso essa si è in grado di apportare numerosi miglioramenti in termini di forza muscolare, equilibrio, funzione cardiaca e respiratoria, densità ossea e funzione cerebrale.

L'educazione e la cura della salute mentale costituiscono un altro fattore di notevole rilevanza, in quanto depressione e ansia sono patologie comuni

tra gli anziani e possono avere un impatto significativo sulla loro qualità di vita.

La presente tesi si propone di analizzare, tramite l'esposizione di revisioni e studi, l'efficacia dell'attività fisica nella prevenzione e nel trattamento della fragilità negli anziani, al fine di promuovere un invecchiamento sano e attivo. In particolare, verranno esaminate le attuali raccomandazioni sull'attività fisica per gli anziani fragili e verranno illustrate alcune proposte operative che tengano conto delle limitazioni fisiche e funzionali di ciascun individuo.

CAPITOLO 1: INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO

1.1 DEFINIZIONE E DIFFERENZIAZIONE TRA INVECCHIAMENTO NORMALE, PATOLOGICO E DI SUCCESSO

L'invicchiamento della popolazione a livello mondiale sta rapidamente accelerando, passando da 461 milioni di persone di età superiore ai 65 anni nel 2004 a una stima di circa 2 miliardi di persone entro il 2050, il che ha profonde implicazioni per la pianificazione e la fornitura di assistenza sanitaria e sociale (Organizzazione delle Nazioni Unite, 1999).

Secondo le statistiche riportate dall'ONU (2020) l'aspettativa di vita media misurata dalla nascita ha raggiunto i 72,3 anni, con un divario di circa 5 anni tra il genere maschile e quello femminile (74,7 e 69,9 anni rispettivamente). Questa discrepanza ha portato le donne anziane a superare numericamente di molto gli uomini, in particolare nelle fasce d'età sopra gli 80 anni.

Secondo statistiche riportate nel 2019 dall'ONU, ad ogni 100 donne di 65 anni di età corrispondevano 81 uomini. Portando a 80 anni o più il parametro d'età si è rilevato un calo significativo a solo 65 uomini per 100 donne della stessa fascia d'età (Organizzazione delle Nazioni Unite, 2020).

Si stima, tuttavia, una diminuzione del divario di genere nella longevità riportando come nel 2050 ci siano i presupposti per un aumento a 85 uomini per ogni 100 donne di età superiore ai 65 anni, e a 71 uomini per ogni 100 donne nella fascia d'età degli 80 anni o più (Organizzazione Mondiale delle Nazioni Unite, 2020).

Sebbene la definizione di invecchiamento non sia stata stabilita in maniera univoca, molti ricercatori lo identificano come un processo biologico caratterizzato da una serie di modificazioni a livello cellulare, dei tessuti e degli organi, che possono portare a un progressivo decadimento delle funzioni fisiologiche dell'organismo e che aumentano il rischio di malattia e morte.

Le cause dell'invicchiamento sono tuttora oggetto di studio, ma si ritiene siano dovute a una combinazione di fattori genetici e ambientali (stress

ossidativo, infiammazione cronica, accumulo di danni al DNA), tali da indurre la perdita dell'omeostasi.

Nel processo di invecchiamento esiste una grande variabilità interindividuale in termini di velocità di progressione delle modificazioni funzionali età-correlate e questo si traduce in una dissociazione tra età cronologica ed età biologica. Questa variabilità può essere attribuita a molteplici fattori, tra cui: il naturale processo di crescita, i difetti genetici legati all'individuo, il rapporto tra genotipo ed ambiente e lo sviluppo di malattie.

Il concetto stesso di anziano è quindi di per sé controverso, ed è infatti possibile definirlo in molteplici modi. Ad esempio, possiamo distinguere l'età cronologica, che rappresenta il tempo trascorso dalla nascita (Koolhaas Wendy et al., 2011). Definendo in modo descrittivo "anziani" tutte le persone dai 65 anni d'età possiamo distinguerli in:

- "Giovani anziani" dai 65 ai 74 anni;
- "Anziani" propriamente detti dai 75 agli 84 anni;
- "Grandi anziani" dagli 85 ai 99 anni;
- "Centenari" di età superiore ai 100 anni.

L'età biologica, detta anche "età primaria", è l'insieme di tutti i processi biologici e fisiologici che determinano la qualità biologica del corpo. Spesso non coincide con l'età cronologica ed implica graduale perdita di adattabilità, limitazioni fisiche e funzionali che contribuiscono ad aumentare la predisposizione a varie patologie.

L'età funzionale rappresenta la somma delle capacità organiche, psichiche e fisiche dell'individuo rispetto al resto della popolazione di pari età e genere (Koolhaas W. et al., 2011). Quando parliamo di età funzionale, soprattutto nel rispetto delle capacità fisiche dell'anziano, possiamo individuare delle macrocategorie e distinguere (Spirduso, 1995):

- Condizioni più gravi di disabilità;

- Persone fisicamente dipendenti da altri o da altri strumenti (ad esempio, persone che per camminare hanno bisogno di un supporto fisico);
- Persone fisicamente fragili, più a rischio e che necessitano di particolari accortezze;
- Anziani fisicamente indipendenti;
- Persone fisicamente allenate;
- Atleti d'élite che gareggiano e si allenano a scopo di una prestazione.

Al fine di aiutare la popolazione anziana a mantenere uno stile di vita sano e attivo, migliorare il senso di autostima e raggiungere obiettivi significativi e concreti, negli ultimi anni si è assistito ad un aumento di termini come “invecchiamento di successo”, “invecchiamento attivo” e “invecchiamento produttivo”, ognuno dei quali rappresenta un diverso approccio ai benefici e alle potenzialità dell'invecchiamento.

È possibile distinguere tra tre tipologie di invecchiamento: normale, cognitivo e il cosiddetto “successful aging”. La figura 1 mostra un andamento a forma di U rovesciata delle capacità motorie e cognitive e riporta come queste si modificano con il passare degli anni (Cai Liuyang et al., 2014).

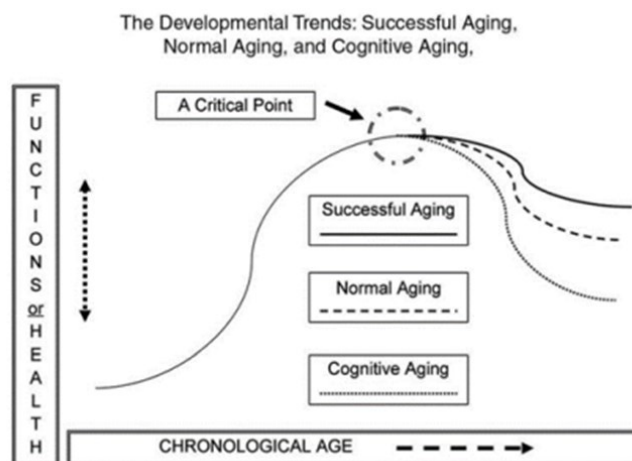


Figura 1. Capacità motorie e cognitive nell'invecchiamento. Le curve funzionali tendono ad aumentare durante l'infanzia, raggiungono il picco intorno all'età adulta e poi diminuiscono gradualmente con l'avanzare dell'età.

Dal punto di vista dello sviluppo della durata della vita, l'invecchiamento normale fa riferimento a come la maggioranza della popolazione invecchia ed è rappresentato da tutti i cambiamenti che un individuo può sperimentare (biologico, fisiologico, psicologico e sociale) durante il passaggio del tempo, dal concepimento alla morte. L'invecchiamento cognitivo è invece l'insieme di graduali regressioni funzionali delle capacità cognitive (attenzione, memoria, ragionamento, processo decisionale e velocità di elaborazione). Gli anziani sperimentano anche un importante declino della funzionalità motoria, come la riduzione della velocità di deambulazione, la minore coordinazione occhio-mano e la compromissione delle capacità di apprendimento (Cai Liuyang et al., 2014).

All'espressione "invecchiamento di successo" è difficile conferire una definizione unica e integrata dal momento che non esistono né criteri né indici di misurazione universali, ma può essere sintetizzato come il mantenimento delle caratteristiche fisiologiche e psicologiche che rendono l'anziano, sotto questi aspetti, migliore rispetto alla media dei coetanei. Alcuni autori come Rowe e Kahn (1997) hanno definito "invecchiamento di successo" l'assenza di disabilità e di malattie croniche (malattie coronariche, ictus, diabete, cancro), l'aderenza nel tempo di un impegno sociale e il mantenimento di un buono stato di salute mentale, così come la salvaguardia della propria indipendenza funzionale.

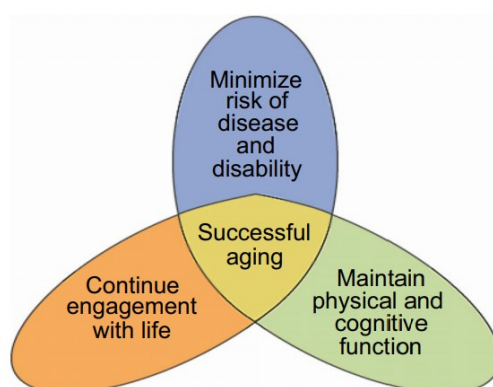


Figura 2. Modello di invecchiamento di successo di Rowe e Kahn (1997).

Sulla base di questa nuova definizione di invecchiamento di successo sono emerse ulteriori variabili e fattori, come l'accettazione di sé, le relazioni

positive con gli altri, l'autonomia, il controllo sull'ambiente dell'individuo e la possibilità di porsi obiettivi significativi nel medio-lungo termine (Estebarsari Fatemeh et al., 2020).

Successivamente, Jopp Daniela e Hertzog Christopher (2006) riscontrarono come il benessere interiore, la soddisfazione della vita e la longevità siano indicatori di un miglior invecchiamento. Con l'avanzare delle ricerche e di nuovi risultati, Crowther et al. (2002) hanno rivisitato il modello di Rowe e Kahn evidenziando quattro strategie d'azione volte a garantire un invecchiamento sano e "di successo". Gli interventi consistono nel minimizzare i potenziali rischi e la disabilità e, al contempo, massimizzare le capacità fisiche e mentali, la spiritualità positiva e l'impegnarsi attivamente nella vita.

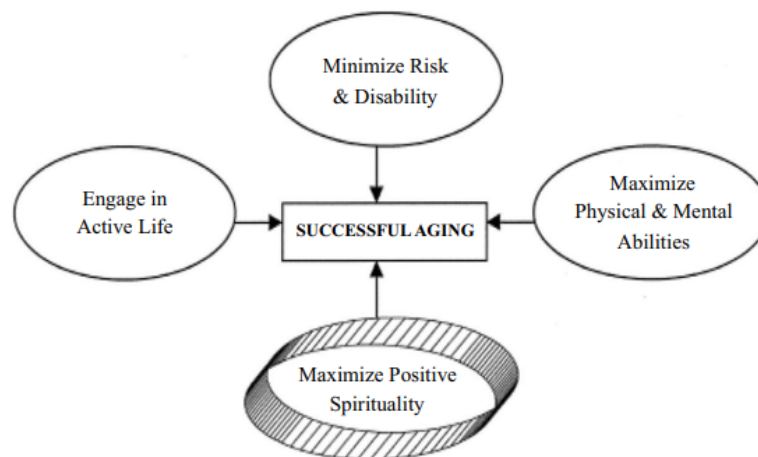


Figura 3. Modello di invecchiamento di successo di Rowe e Kahn revisionato da Crowther (2002).

In una revisione sistematica del 2015, Martison Marty et al., raccomandano di attenersi ai seguenti principi per agevolare un invecchiamento di successo:

- essere trasparenti con se stessi sulla realtà della propria situazione e della propria vita;
- accettare questi fatti, essere propositivi riguardo la propria condizione e sviluppare strategie per far fronte a queste realtà;
- essere in grado di compensare le perdite, le carenze e gli insuccessi, mantenendo un'attitudine positiva;

- impegnarsi attivamente in uno sforzo mirato.

Indipendentemente dalla definizione, il dibattito sul “successful aging” dovrebbe stimolare la ricerca dei metodi per migliorare la natura dell’invecchiamento e per comprendere meglio il potenziale degli anziani (Fatemeh et al., 2020).

1.2 DESCRIZIONE GENERALE DELLE CONSEGUENZE DI UN NORMALE INVECCHIAMENTO SU ORGANI E TESSUTI

Durante l’invecchiamento si verificano cambiamenti anatomo-fisiologici nell’organismo che possono portare a una riduzione dell’efficienza delle prestazioni di organi e apparati e a manifestazioni cliniche atipiche di malattie.

Prevenire o gestire queste malattie croniche nell’anziano richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga non solo il trattamento farmacologico, ma anche la promozione di uno stile di vita sano, un esercizio fisico regolare e la prevenzione di eventi avversi come le cadute. La Figura 4 evidenzia le malattie croniche più frequenti nell’anziano, che necessitano di un’attenta considerazione anche preventiva.

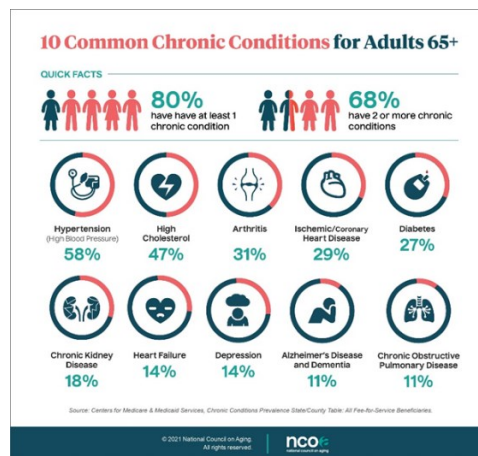


Figura 4. Malattie croniche comuni con l’avanzare dell’età.

Un fenomeno facilmente riscontrabile nell’anziano è rappresentato dalla condizione di “multipatologia”, ovvero dalla coesistenza di una o più malattie

croniche nel medesimo individuo. La presenza di malattie croniche multiple può condizionare la crescente vulnerabilità a infezioni e allo sviluppo di fragilità nell'anziano, aggravando ulteriormente il quadro clinico di diverse patologie e sindromi geriatriche (SIGG, 2018).

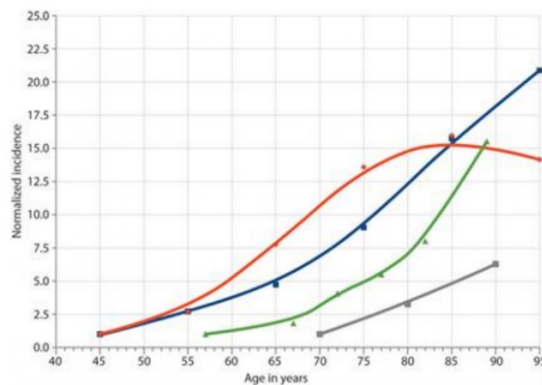


Figura 5. Incidenza delle malattie con l'avanzare dell'età (SIGG, 2018).

Nella tabella si riporta l'incidenza delle malattie cardiovascolari (blu), delle neoplasie (rosso), delle demenze (grigio) e delle ospedalizzazioni associate a malattie respiratorie (verde) in rapporto all'età.

Come riportato in precedenza l'avanzamento dell'età è associato al progressivo declino fisiologico e morfologico di organi e sistemi, tale da inficiare sulla qualità di vita dell'anziano.

Di seguito verranno analizzate le principali modificazioni indotte dall'invecchiamento.

Apparato respiratorio

L'apparato respiratorio è formato dall'insieme di organi e tessuti deputati alla respirazione, processo attraverso il quale l'organismo preleva l'ossigeno atmosferico e rilascia anidride carbonica. Il sistema respiratorio può essere suddiviso in due parti principali: tratto respiratorio superiore e tratto respiratorio inferiore. Il primo è costituito da naso, bocca, faringe e laringe, mentre il secondo tratto comprende trachea, bronchi, bronchioli, polmoni e i muscoli della respirazione.

Con l'invecchiamento l'apparato respiratorio tende a ridurre progressivamente le proprie prestazioni polmonari, anche in risposta a modificazioni strutturali come l'irrigidimento generale della parete toracica e l'aumento della cifosi dorsale. I cambiamenti della gabbia toracica che vanno a limitare la capacità di espansione polmonare sono da ricondursi alla formazione di calcificazioni delle cartilagini articolari e alla diminuzione delle fibre elastiche e dei capillari. L'incremento della curvatura cifotica, invece, comporta una riduzione della forza di contrazione del diaframma (Janssens J.P. et al., 1999).

Le principali modificazioni fisiologiche età-correlate che vanno a compromettere la funzione del sistema respiratorio riguardano: la riduzione del ritorno elastico del polmone, le variazioni dei volumi respiratori e il declino della forza dei muscoli respiratori (Janssens J.P. et al., 1999).

In termini di volumi respiratori, si assiste ad una diminuzione della capacità vitale e del picco di trasporto di ossigeno, con un aumento del volume residuo. Questo può portare a una ridotta tolleranza allo sforzo e alla comparsa di "fiato corto" durante l'esercizio fisico vigoroso, poiché l'ossigenazione del sangue è un processo più lento anche a causa della ridotta superficie alveolare. Il declino del VO_2 max è correlato ad una riduzione della capacità del sistema cardiopolmonare di fornire ossigeno, ad un calo della capacità del muscolo di estrarre ossigeno e ad un aumento di massa grassa metabolicamente inattiva (Bassett David R. JR et al., 2000). Il decremento di forza nei muscoli respiratori, cui consegue un'alterazione dell'efficienza del riflesso della tosse e una riduzione del volume espiratorio forzato, è dovuto sia ai cambiamenti strutturali della gabbia toracica, sia alla riduzione della compliance della parete toracica (Sharma Gulshan, Goodwin James, 2006).

Apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è costituito da tre componenti principali: sangue, cuore e vasi sanguigni. La sua funzione è quella di trasportare

ossigeno e nutrienti ai tessuti, rimuovendo l'anidride carbonica e i prodotti di scarto.

Variazioni nel funzionamento di questo sistema comportano una riduzione dell'efficienza omeostatica con conseguente incremento del rischio di danno tissutale, del tasso di morbilità e mortalità (Hill K.M. et al., 2013).

Il cuore dell'anziano consta di cambiamenti strutturali e funzionali: i primi fanno riferimento a caratteristiche come l'ispessimento del ventricolo sinistro, dovuto ad un incremento delle dimensioni dei miociti (Olivetti G. et al., 1991) e ad uno sviluppo asimmetrico del setto interventricolare (Hees P.S. et al., 2002). Con "variazioni funzionali", invece, si intende una compromissione della corretta funzione diastolica del ventricolo sinistro, a cui segue una riduzione del flusso diastolico, della gittata diastolica e della frazione di eiezione della gittata cardiaca (Mirza M. et al, 2012).

L'ipertrofia cardiaca comporta una perdita elevata di miociti, concomitante ad un aumento delle dimensioni dei miociti residui (Olivetti G. et al., 1991). A riguardo è stata segnalata una diminuzione annua di circa 45 milioni di miociti nel ventricolo sinistro di uomini anziani (Olivetti G. et al., 1995).

Gli stessi studiosi, nel 2005, ipotizzarono che la perdita dei miociti potesse essere il risultato di un fenomeno apoptotico e che questa condizione potesse aumentare il carico meccanico sui miociti rimanenti. Secondo questa ricerca, l'ipertrofia cardiaca sembrerebbe rappresentare un processo di adattamento volto a fronteggiare le modificazioni strutturali indotte dall'invecchiamento (Olivetti G. et al., 1995).

Tuttavia, un eccessivo livello di richieste cardiache renderebbe l'ipertrofia una condizione patologica (Liu F. et al., 2014).

Un elemento che contribuisce all'ipertrofia dei miociti e all'incremento della deposizione di collagene nel tessuto cardiaco, a discapito dell'elastina (Mauriello A. et al., 1992), riguarda il sovraccarico emodinamico, causato dalla ridotta elasticità e distensibilità della parete arteriosa legata all'invecchiamento (AlGhatrif M., Lakatta G., 2015). Il collagene è una proteina che costituisce una parte importante della matrice extracellulare del tessuto cardiaco e la sua eccessiva deposizione determina una

maggior rigidità del cuore e una diminuzione della sua capacità di pompare il sangue. Al contrario, l'elastina è una proteina che conferisce elasticità ai tessuti e la sua diminuzione può portare alla riduzione della compliance arteriosa e alla ridotta capacità del cuore di adattarsi ai cambiamenti delle esigenze metaboliche.

Un esperimento condotto sui topi ha rilevato un aumento di collagene del 2-4% all'interno del ventricolo sinistro (Chiao Y.A. et al., 2012), mentre le autopsie condotte su soggetti anziani hanno evidenziato un incremento del collagene di tipo I e una riduzione del collagene di tipo III (Mendes A.B.L. et al., 2012). Analizzando le proprietà dei due tipi di collagene (tipo I con maggior resistenza alla trazione e tipo III dotato di maggior distensibilità), è possibile dedurre che una concentrazione più alta di collagene di tipo I induca una rigidità del ventricolo in questione e sia responsabile della compromissione di funzioni biomeccaniche cardiache (Debessa C.R. Gazoti et al., 2001).

Altre alterazioni strutturali associate all'invecchiamento comprendono la deposizione di tessuto adiposo epicardico (Silaghi A. et al., 2008) e la calcificazione dei foglietti valvolari aortici, fenomeni che sono da ricondursi all'aterosclerosi e all'insufficienza cardiaca (Milin A.C. et al., 2014).

L'aterosclerosi è una malattia progressiva che coinvolge numerosi fattori sistemici (fumo, ipertensione, elevati livelli di colesterolo, diabete mellito) e locali (variazioni strutturali della parete arteriosa), in grado di influenzare la formazione e la stabilità della placca. L'aumento di lipidi, di cellule infiammatorie e la presenza di placche ateromatose costituiscono i principali fattori patogenici dell'aterosclerosi. Durante il decorso della malattia, il costante danno ricevuto alla parete vascolare porta all'instaurarsi di un processo infiammatorio locale che può causare la rottura della placca e il rilascio di sostanze pro-trombotiche, responsabili della formazione coaguli nel vaso sanguigno.

Apparato muscolare

L'apparato muscolo-scheletrico è formato dal complesso di ossa, articolazioni e muscoli che svolgono la funzione di garantire il movimento e la postura, oltre ad assicurare il sostegno dell'organismo.

L'invecchiamento progressivo e patologico dell'apparato muscolo-scheletrico, unito ad un insufficiente intake calorico, promuovono una perdita di massa muscolare che ha effetti negativi sulle capacità aerobiche, sulle capacità di esprimere forza e potenza e sull'attività metabolica a riposo.

Il muscolo dell'anziano si presenta ridotto nelle dimensioni e nella qualità: è infatti meno compatto, con una maggior infiltrazione di tessuto fibroso e adiposo che ne riduce la qualità e funzionalità (Larsson Lars et al., 2019). Un muscolo con queste caratteristiche, di norma, ha minor funzionalità ed è incapace di contrarsi in maniera efficiente.

Uno dei principali fattori di rischio per la fragilità è la sarcopenia, condizione distinta, ma strettamente correlata alla fragilità. La sarcopenia è una condizione caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa e funzione muscolare che si verifica con l'invecchiamento, mentre la fragilità è una sindrome clinica caratterizzata da una maggiore vulnerabilità a stress fisici e psicologici, una ridotta riserva funzionale e una perdita di autonomia (C. Howard et al., 2007).

La sarcopenia può essere suddivisa in "primaria" (o età-correlata), quando non sono evidenti altre cause se non l'invecchiamento stesso, o "secondaria", quando sono evidenti una o più cause a loro volta suddivisibili a seconda dell'ambito di riferimento: attività, malattia o nutrizione (J. Alfonso et al., 2010).

La sarcopenia primaria può essere il risultato di inattività fisica o di situazioni che impongono un temporaneo allettamento, come in caso di fratture, malattie o l'ospedalizzazione. La sarcopenia secondaria può essere invece associata all'eccessiva produzione di citochine infiammatorie (inflammaging) o a malattie endocrine. L'infiammazione è associata all'atrofia e al catabolismo del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo, fattori che possono compromettere lo stato nutrizionale, la forza muscolare

e il controllo del peso. Infatti, l'EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) raccomanda di valutare attentamente, per una diagnosi di sarcopenia, sia la presenza di una bassa massa muscolare che di una bassa funzione muscolare (forza o performance) (J. Alfonso et al., 2010).

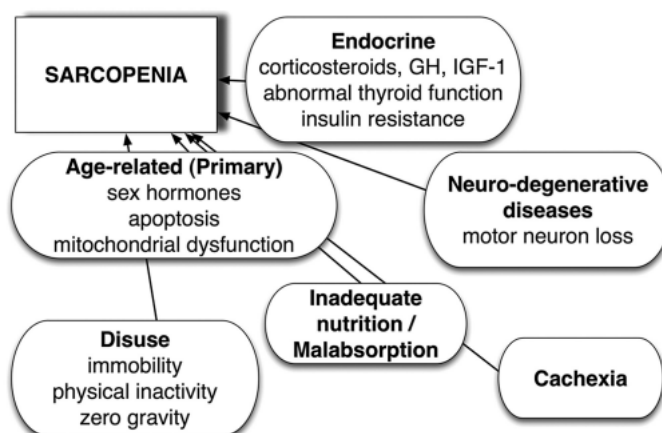


Figura 6. Meccanismi della sarcopenia (Alfonso J. Cruz-Jentoft, 2010).

Esistono diversi meccanismi che possono essere coinvolti nell'insorgenza e nella progressione della sarcopenia, come la ridotta sintesi proteica, l'infiammazione cronica, la resistenza all'insulina e la ridotta integrità neuromuscolare.

La perdita di massa muscolare legata all'età è dovuta sia ad uno squilibrio tra la sintesi e la degradazione delle proteine muscolari in risposta a stimoli indotti dall'esercizio fisico, sia ad una ridotta capacità funzionale, con conseguente impatto sulla mobilità e sull'autonomia degli individui anziani (Lancet, 2013). In circostanze normali, l'omeostasi muscolare viene mantenuta in equilibrio tra la formazione di nuove cellule muscolari, l'ipertrofia e la perdita di proteine, tramite un meccanismo coordinato dal cervello, dal sistema endocrino e dal sistema immunitario (Lancet, 2013). Di conseguenza, le componenti neurologiche, endocrine ed immunitarie avverse della condizione di fragilità hanno il potenziale di rovesciare questo equilibrio omeostatico ed accelerare lo sviluppo di sarcopenia.

Uno studio di McGregor RA et al. (2014) ha dimostrato che la massa muscolare diminuisce a un tasso di circa 1% all'anno ma le funzioni

neuromuscolari come forza e potenza muscolare, diminuiscono più velocemente. Ricerche più approfondite hanno dimostrato una riduzione di circa il 2-4% all'anno della forza muscolare (Frontera WR et al., 2000) e un calo della potenza muscolare dell'8-9% in un periodo di 3 anni (Reid KF et al. 2014).

La perdita di potenza muscolare con l'invecchiamento, causata sia da un calo del muscolo di generare forza sia dal rallentamento della capacità di svilupparne rapidamente, suggerisce come la potenza muscolare sia un fattore più incisivo per l'autonomia degli anziani rispetto alla forza. La capacità di generare rapidamente una forza elevata è infatti richiesta per lo svolgimento di molte attività di vita quotidiana come alzarsi da una sedia o salire le scale (Casas Herrero Àlvaro et al., 2015).

Ulteriori fattori che possono contribuire significativamente al declino della potenza muscolare sono da ricondursi a condizioni che influenzano la qualità del muscolo (infiammazione cronica e ridotta risposta ormonale) e a fenomeni di atrofia muscolare età-correlata, condizione degenerativa caratterizzata dalla riduzione del numero di miofibre e dall'atrofia delle fibre veloci (tipo IIa e tipo IIx).

Oltre all'atrofia muscolare gli anziani possono sperimentare un decremento della velocità di conduzione nervosa e una riduzione del numero di unità motorie stimata attorno al 30-40% rispetto ai giovani adulti (NA Kelly et al., 2018).

Le unità motorie rimanenti possono però aumentare di dimensione e attivare un processo di rimodellamento tramite un raggruppamento delle fibre di tipo I, compensando in parte la riduzione del numero di unità motorie (Hepple RT, Rice CL., 2016). Il motivo per cui l'attivazione predominante di unità motorie di tipo I può portare ad un calo della potenza muscolare è da ricercarsi nelle proprietà contrattili delle unità motorie: quelle di tipo I sono responsabili della forza muscolare a bassa intensità e alta resistenza mentre le unità motorie di tipo II sono responsabili della forza esplosiva e della potenza muscolare (Hepple RT, Rice CL., 2016).

La perdita di massa muscolare è accompagnata anche da una riduzione del numero di cellule satelliti (Verdijk LB et al., 2007). Le cellule satelliti (SC) rappresentano una popolazione di cellule staminali quiescenti che risiedono all'interno dei tessuti muscolari e svolgono un ruolo essenziale nella riparazione a seguito di lesioni ma anche nel mantenimento e nella crescita muscolare. Una volta attivate da uno stimolo come l'esercizio fisico o il danno meccanico, le cellule satelliti entrano in una fase di proliferazione e differenziazione, con la conseguente formazione di nuove fibre muscolari, il ripristino di quelle danneggiate, oppure tornare quiescenti per garantire il pool di cellule satelliti residenti nel muscolo scheletrico (Yin H et al., 2013). L'attivazione delle SC e la loro proliferazione sono regolate da una complessa rete di segnali molecolari e rappresentano un meccanismo importante per il mantenimento della massa muscolare e il rimodellamento del muscolo scheletrico.

Con una riduzione della quantità e capacità di attivazione delle cellule satelliti, i microtraumi indotti dall'esercizio vengono riparati molto più lentamente e quindi anche l'azione d'ipertrofia subisce un rallentamento. Questa diminuzione del numero e/o della capacità proliferativa si ipotizza possa svolgere un ruolo nella progressione dell'atrofia muscolare correlata all'età (Snijders T et al., 2014).

In uno studio condotto da McKay BR e colleghi (2009) si suppone che la proliferazione e la differenziazione delle SC durante la rigenerazione muscolare siano influenzate da diversi fattori, come il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1), il fattore di crescita epatocitario (HGF), l'interleuchina 6 (IL-6) e la miostatina. Questi fattori di crescita possono essere rilasciati da diversi tipi di cellule e possono raggiungere le cellule staminali muscolari attraverso il flusso microvascolare locale.

Tuttavia, il preciso ruolo delle SC nella sarcopenia rimane oggetto di dibattito e richiede ulteriori ricerche per essere compreso appieno.

Apparato scheletrico

Il sistema scheletrico è costituito dall'insieme di ossa, cartilagini e legamenti che hanno la funzione di fornire supporto strutturale e garantire la protezione degli organi vitali. Una componente importante del sistema scheletrico è rappresentata dal midollo osseo, che può essere suddiviso in due tipi: midollo osseo rosso e midollo osseo giallo. Il primo è deputato alla produzione delle cellule del sangue come i leucociti, gli eritrociti e le piastrine; il secondo, invece, è costituito prevalentemente dai trigliceridi.

Il tessuto osseo è in grado di immagazzinare una varietà di minerali, come calcio e fosfati, che possono essere rilasciati nel flusso sanguigno in caso di necessità. Questa capacità di immagazzinamento e rilascio di minerali è importante per mantenere l'omeostasi nel corpo (Bilezikian John P. et al., 1996).

Il tessuto osseo è una struttura dinamica che si trova in un continuo processo di rimodellamento, grazie all'interazione tra le varie cellule che lo compongono (osteoprogenitrici, osteoblasti, osteociti e osteoclasti). Le cellule osteoprogenitrici sono cellule staminali che hanno la capacità di differenziarsi in cellule osteoblastiche, ovvero cellule che producono matrice extracellulare e sono responsabili della formazione di nuovo tessuto osseo durante la crescita e la riparazione delle fratture. Gli osteociti sono le cellule mature del tessuto osseo, che derivano dagli osteoblasti e sono responsabili del mantenimento della salute e della struttura ossea.

Gli osteoclasti sono invece cellule specializzate che si occupano della rimozione del tessuto osseo in eccesso o danneggiato, attraverso un processo chiamato riassorbimento osseo. Per garantire l'omeostasi fisiologica del tessuto e i processi di formazione, crescita e riparazione è necessario che l'operato di osteoblasti e osteoclasti si mantenga in uno stato di equilibrio (Bilezikian John P. et al., 1996).

Esistono condizioni in grado di pregiudicare il processo di rimodellamento osseo e consistono in:

- Una formazione eccessiva di tessuto osseo tale da deformare l'osso stesso o renderlo altamente massiccio;

- Una carenza di minerali e una riduzione delle fibre di collagene, secondarie all'invecchiamento, che comportano un aumento della fragilità dell'osso e una maggior esposizione al rischio di fratture (O'Bryan Steven J et al., 2022);
- Uno squilibrio ormonale, che va ad inficiare sulla crescita e sullo sviluppo delle ossa, oltre a rallentare l'attività degli osteoclasti;
- Un'assunzione inadeguata di farmaci capaci di influenzare l'azione di osteoclasti e osteoblasti e inibire la mineralizzazione del tessuto (Ministero della Salute, 2015).

Lo scheletro completa la propria maturazione e raggiunge il picco di massa ossea intorno ai 20-25 anni d'età, dopodiché i processi di rimodellamento osseo rimangono stabili fino alla menopausa nelle donne e ai 65-70 anni negli uomini. In seguito a questa fase, il riassorbimento osseo aumenta a discapito della costruzione di nuovo osso e si assiste ad una perdita di minerali e ad una riduzione della massa ossea (Ministero della Sanità).

Normalmente la riduzione della densità minerale ossea (BMD), quindi la quantità di minerali per centimetro quadrato, nei soggetti di età compresa tra i 65 e gli 80 anni è più marcata nelle donne (circa 1-3%) rispetto agli uomini (0,25-1,5%) (O'Bryan Steven J et al., 2022). Questa diminuzione ha un impatto negativo sulle capacità di svolgere attività quotidiane e determina un incremento della suscettibilità a cadute (O'Bryan Steven J et al., 2022).

Una problematica correlata all'aumento della fragilità delle ossa è l'osteopenia, condizione clinica per cui la densità minerale ossea (BMD) scende al di sotto della norma (Bilezikian John P. et al., 1996), ma non sufficientemente da essere identificata come osteoporosi.

L'osteoporosi costituisce una delle principali cause di fratture nell'anziano e rappresenta una patologia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla riduzione costante della massa ossea e da alterazioni della microarchitettura del tessuto osseo (Ministero della Salute, 2015).

Sebbene le cause che conducano all'osteoporosi siano ancora oggetto di studio, è possibile rilevare alcuni fattori che possono contribuire alla sua insorgenza:

- Fattori ormonali (carenza di estrogeni nelle donne e la carenza di testosterone negli uomini);
- Fattori nutrizionali (malnutrizione, carenza di calcio e vitamina D);
- Fattori genetici e familiarità;
- Fattori ambientali (inattività fisica, fumo, alcol).

Sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale è costituito dal cervello e dal midollo spinale e hanno il compito di raccogliere ed elaborare le informazioni provenienti dall'esterno per poi trasmetterle al resto dell'organismo. Il cervello durante l'invecchiamento è caratterizzato da una riduzione del suo peso dovuta alla perdita di singoli neuroni, in particolare quelli con elevate esigenze metaboliche come i neuroni dell'ippocampo e del cervelletto (Lancet, 2013). L'ippocampo è una struttura cerebrale che contribuisce alla memoria a breve e a lungo termine, alla memoria spaziale e all'orientamento. A seguito di un danno o una lesione dovuti ad esempio a traumi cranici o a malattie come il morbo di Alzheimer, possono verificarsi nel soggetto delle disfunzioni come la perdita della capacità di creare nuovi ricordi a lungo termine.

Con "invecchiamento cognitivo" si intende la progressiva regressione di capacità cognitive come l'attenzione, il processo decisionale e la velocità di elaborazione, che può manifestarsi durante tutto l'arco della vita e accelerare con il progredire dell'età (Cai Liuyang et al., 2014).

Con l'avanzare dell'età si assiste anche ad una compromissione della funzionalità motoria (velocità di deambulazione e coordinazione occhio-mano) e della capacità di apprendimento (Cai Liuyang et al., 2014).

Si evince che la plasticità neurale e lo sviluppo cognitivo svolgano un ruolo centrale nell'apprendimento cognitivo e motorio. In particolare, lo sviluppo

motorio agisce in funzione di un'efficace maturazione del cervello umano e in un'ampia gamma di funzioni quotidiane (Cai Liuyang et al., 2014).

La plasticità neurale è una caratteristica del sistema nervoso centrale (SNC) di modificare le mappe neurali, sia in termini di struttura (anatomia e organizzazione delle connessioni) che di funzione (processi fisiologici e variazione della quantità di neurotrasmettitori) in risposta all'esperienza, all'apprendimento, all'allenamento, o alle lesioni (Ballantyne et al., 2008). L'esperienza altera quindi i meccanismi corticali e l'anatomia della corteccia cerebrale mediante neurogenesi (sviluppo di nuovi neuroni), gliogenesi (generazione di nuove cellule gliali) o sinaptogenesi (rinforzo di connessioni inter-neuronali) (Cai Liuyang et al., 2014).

La plasticità neurale correlata all'apprendimento è un processo di sviluppo che dura tutta la vita e che presenta periodi critici legati all'età in cui si forma e si consolida una determinata riorganizzazione corticale (ad esempio, l'ippocampo promuove la formazione di memoria a lungo termine) (Cai Liuyang et al., 2014).

Numerosi studi suggeriscono che la plasticità cerebrale dipendente dall'esperienza possa essere stimolata sia dall'esercizio fisico sia da quello mentale, a seconda delle abilità che si vogliono testare: l'allenamento di coordinazione, per esempio, ha portato modificazioni nelle reti sensomotorie e visuo-spaziali (Voelcker-Rehage et al., 2011). L'allenamento aerobico, invece, ha incrementato le funzioni esecutive degli anziani e l'efficienza neurale nei compiti di memoria di lavoro (Brehmer et al., 2011).

La ricerca suggerisce che le esperienze sportive hanno un impatto positivo sulle funzioni neurocognitive come l'elaborazione delle informazioni e lo sviluppo della memoria, e proteggono gli anziani dal deterioramento cognitivo (Laurin et al., 2001), oltre a rendere più efficiente la funzione vascolare e a ridurre l'obesità e i marcatori infiammatori (Laurin et al., 2001). Nonostante le eventuali limitazioni fisiche e cognitive legate all'età, gli anziani detengono una "plasticità motoria", quindi una capacità di imparare

nuove abilità motorie, in misura simile a quella dei soggetti più giovani (Cai Liuyang et al., 2014).

Le differenze tra i gruppi nell'apprendimento motorio sono principalmente legate alle capacità del sistema nervoso centrale di coordinare l'attività muscolare dei muscoli agonisti-antagonisti e non all'inferiore potenzialità degli anziani di riapprendere un'abilità (Cai Liuyang et al., 2014).

Sistema endocrino

Il cervello e il sistema endocrino sono intrinsecamente collegati attraverso l'asse ipotalamo-ipofisario, che controlla il metabolismo e l'uso di energia attraverso l'azione di segnalazione di una serie di ormoni omeostatici (Lancet, 2013).

In merito alle modificazioni endocrine dell'anziano, si riscontra un declino nella secrezione di tre principali ormoni circolanti: l'IGF-1, estradiolo (menopausa) e testosterone (andropausa), DHEA.

Negli uomini sani, già a partire dai 30 anni d'età, gli ormoni sessuali tendono a diminuire gradualmente mentre la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) tende a subire un incremento dopo i 50 anni (Angulo Javier et al., 2020), portando a una forte diminuzione dei livelli di testosterone libero negli uomini anziani. Bassi livelli di testosterone libero rappresentano un fattore predittivo della fragilità negli uomini (Angulo Javier et al., 2020).

Nelle donne di età compresa tra i 70-79 anni, si riscontra un aumento notevole della predisposizione alla fragilità dovuto alle carenze nei livelli ormonali del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1), testosterone libero o diidroepiandrosterone solfato (DHEAS) (Angulo Javier et al., 2020).

Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione bidirezionale tra fragilità e diabete mellito (DM), principalmente quello di tipo 2 (Yanase T et al., 2018). La relazione può essere spiegata dal fatto che entrambe condividono i medesimi processi fisiopatologici (alterazioni vascolari, muscolari e ormonali) e i principali fattori di rischio (insulino-resistenza e obesità) (El Assar M et al., 2019).

L'insulino-resistenza, condizione metabolica caratterizzata da una riduzione della risposta delle cellule all'insulina, rappresenta un fattore patofisiologico chiave correlato alla perdita di massa muscolare magra (Angulo Javier et al., 2020). L'impatto negativo sulla muscolatura scheletrica potrebbe spiegare la compromissione della funzione fisica causata dalla resistenza insulinica (Angulo Javier et al., 2020). A sostegno della teoria, una ricerca condotta da Gueugneau M. et al. nel 2015 sulle biopsie muscolari di soggetti anziani con sindrome metabolica, ha riportato un alterato contenuto di fibre muscolari e un alto accumulo di gocce lipidiche intramuscolare.

L'impatto ormonale del diabete, inoltre, è specifico per il sesso: i livelli di testosterone associati all'insulina sono risultati bassi sia negli uomini diabetici che in quelli non diabetici, ma alti nelle donne (Angulo Javier et al., 2020).

Apparato digerente

L'apparato digerente è una complessa serie di strutture che utilizzano il cibo per alimentare e rafforzare il corpo. Il sistema digestivo inizia con la bocca, dove il cibo viene masticato. L'esofago sposta il cibo dalla gola allo stomaco. Nello stomaco le particelle di cibo si scompongono a causa dell'acido cloridrico e degli enzimi mentre nell'intestino i nutrienti vengono assorbiti, digeriti e se non necessari, trasformati in prodotti di scarto che andranno poi eliminati.

L'invecchiamento può indurre problematiche nella masticazione e a livello di igiene orale, che a loro volta possono comportare malnutrizione e ridurre l'apporto di alcuni cibi specifici.

Lo stato nutrizionale scadente rappresenta la causa primaria della denutrizione nella popolazione anziana e costituisce un fattore di rischio per la morbilità e la mortalità degli anziani (Drozdowski Laurie et al., 2006).

Esistono alcune variabili in grado di influenzare la malnutrizione e riguardano:

- Un'assunzione inadeguata di alimenti, che può essere attribuita alla mancanza di appetito o alla difficoltà a preparare il cibo;

- Fattori psicologici (depressione);
- Fattori sociali (isolamento);
- Fattori fisiologici, da ricondursi ai cambiamenti fisiologici del tratto gastrointestinale, alla riduzione del senso dell'olfatto e del gusto e/o al malassorbimento dei nutrienti;
- Interazioni con i farmaci che andranno ad apportare modificazioni sulla forma e sulla funzione dell'intestino.

Con l'avanzare dell'età si assiste ad una neurodegenerazione del sistema nervoso enterico (Drozdowski Laurie et al., 2006) che favorisce la comparsa di sintomi gastrointestinali come disfagia, reflusso gastrointestinale e costipazione. Si rileva anche un'alterazione delle vie di trasduzione del segnale e dei meccanismi cellulari che monitorano la contrazione della muscolatura liscia, con conseguente variazione della motilità del colon e sviluppo di stipsi (Drozdowski Laurie et al., 2006).

Uno studio condotto da McEvoy et al. (1983) su pazienti geriatriche ha dimostrato un incremento della crescita batterica dell'intestino tenue, secondaria ad una riduzione dell'acidità gastrica. Questo sovraccarico batterico è correlato ad una riduzione del peso corporeo, a sua volta influenzato dal ridotto apporto di diversi nutrienti (McEvoy et al., 1983).

Alcuni studi evidenziano una riduzione della massa e della funzione epatica e del flusso sanguigno in relazione all'avanzamento dell'età: una ricerca di Cao et al. (2001) condotta sui topi ha individuato una serie di cambiamenti nell'espressione dei geni del fegato che erano coinvolti nell'infiammazione, nello stress cellulare e nella fibrosi. Tramite questi esperimenti è stato possibile identificare come la restrizione calorica a partire dallo svezzamento abbia invertito la maggior parte delle modificazioni età-correlate, facendo emergere l'influenza della dieta nel processo di invecchiamento (Drozdowski Laurie et al., 2006).

Altri fattori che contribuiscono al declino della componente gastrica sono la diminuzione dell'elasticità dello stomaco, che conseguentemente riduce la quantità massima di cibo ingeribile, e la riduzione della velocità di svuotamento dell'intestino tenue (Drozdowski Laurie et al., 2006).

Sistema immunitario

Il sistema immunitario è formato da tre parti che garantiscono l'immunità e sono gli organi, le cellule e i mediatori chimici. Le funzioni principali di questo sistema riguardano la difesa dell'organismo dagli agenti patogeni, il riconoscimento e la rimozione di cellule anomale (ad esempio le cellule tumorali) e la rimozione di tessuti danneggiati o globuli rossi invecchiati.

L'invecchiamento del sistema immunitario è caratterizzato da un decremento delle cellule staminali, da alterazioni nella produzione di linfociti T, dallo smussamento della risposta anticorpale delle cellule B e dalla ridotta attività fagocitica di neutrofili, macrofagi e cellule killer naturali (Lancet, 2013).

In generale, con il termine "immunosenescenza" vengono incluse tutte le modificazioni del sistema immunitario indotte dall'invecchiamento. Tra queste: il declino delle risposte immunitarie, l'aumento di infiammazione cronica a basso grado e di malattie autoimmuni e cancro, poiché il sistema immunitario diventa meno efficace nel rilevare e distruggere le cellule anomale. L'immunosenescenza porta ad un aggravarsi di infezioni batteriche e virali, nonché ad una riduzione dell'efficacia della risposta immunitaria delle vaccinazioni, rendendo gli anziani più suscettibili alle malattie infettive e alle complicanze ad esse correlate (Lancet, 2013).

L'infiammazione cronica a basso grado, dovuta all'inefficiente funzione immunitaria e all'aumento di citochine pro-infiammatorie, è caratterizzata da una risposta infiammatoria anormale e iper-reattiva agli stimoli che può durare per un periodo prolungato anche dopo la rimozione dello stimolo infiammatorio iniziale (Angulo Javier et al., 2020). Le citochine pro-infiammatorie reclutate nella risposta sono l'interleuchina-6 (IL-6), la proteina C-reattiva (CRP) e il fattore di necrosi tumorale- α (TNF α) (Lancet, 2013).

Anche l'accumulo di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) sono stati associati all'invecchiamento, alla fragilità e alle malattie croniche. Questo gruppo di molecole prodotte dalla glicazione di proteine, lipidi e acidi

nucleici può causare numerosi danni cellulari attraverso l'aumento dell'infiammazione cronica di basso grado (Lancet, 2013).

Secondo una metanalisi (Monteiro-Junior R.S. et al., 2018), l'esercizio fisico regolare ha la possibilità di ridurre i livelli di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e CRP, e di aumentare i livelli di mediatori antinfiammatori, come adiponectina e interleuchina 10 (IL10). Un ulteriore studio di Abd El-Kader S.M. e colleghi (2018) ha suggerito che l'esercizio aerobico possa essere la metodologia più appropriata per modulare il sistema immunitario, rispetto all'esercizio di resistenza.

CAPITOLO 2: ANZIANO FRAGILE

2.1 DEFINIZIONE DI ANZIANO FRAGILE

Il concetto clinico di fragilità si sviluppa come un fenomeno complesso che coinvolge molteplici aspetti della salute e del benessere dell'individuo anziano.

In quanto processo multidimensionale, esistono differenti definizioni in grado di identificarlo e si possono impiegare diversi strumenti per la sua valutazione.

Una delle definizioni più comunemente accettate di fragilità è quella proposta da Fried e colleghi nel 2001, che la definiscono come *"una sindrome geriatrica caratterizzata da una ridotta riserva fisiologica in risposta allo stress, risultante dall'accumulo di deficit in diversi sistemi fisiologici"* (Fried et al., 2001).

Secondo questa definizione, la fragilità non è semplicemente un'età avanzata, ma piuttosto una condizione di vulnerabilità che può essere presente anche in individui più giovani. La fragilità, dunque, è caratterizzata da una ridotta capacità dell'organismo di far fronte allo stress, che può portare a un aumento della disabilità, delle cadute, dell'ospedalizzazione e della mortalità (de Labra Carmen et al., 2015).

Una concettualizzazione della fragilità è che si tratti di una sindrome medica distinta, clinicamente riconoscibile quando emerge una presenza concomitante di tre o più dei seguenti elementi: scarsa forza, bassa energia, prestazioni motorie rallentate, scarsa attività fisica o perdita di peso non intenzionale (Fried LP et al., 2001).

Si ipotizza che questa presentazione clinica sia il risultato di una disregolazione energetica legata a livelli anormali dei singoli sistemi fisiologici come, ad esempio, un lieve stato pro-infiammatorio, anemia, livelli ormonali anomali, carenze di micronutrienti, sarcopenia e i conseguenti decrementi del controllo neuromuscolare (Varadhan R, 2008).

Esistono due principali paradigmi per definire la fragilità: il paradigma biomedico e il paradigma bio-psico-sociale, importanti per comprendere la natura complessa della sindrome.

Il primo considera la fragilità come: *“una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli stressor, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse.”* (Fried L. 2004). Questo paradigma è incentrato principalmente sui fattori biologici che contribuiscono alla fragilità, come l'infiammazione, la sarcopenia, la disfunzione cognitiva e la disabilità.

Il paradigma bio-psico-sociale, d'altra parte, prende in considerazione una visione più ampia e integrata della fragilità includendo, oltre ai fattori biologici, quelli psicologici e sociali come la solitudine, la depressione e la mancanza di sostegno sociale. Identifica la fragilità come: *“uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall'influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute.”* (Gobbens R.J. 2010).

Una prospettiva alternativa arriva da Rockwood et al. (2005), che identificano la fragilità come una sindrome multidimensionale caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali (energia, capacità fisica, cognizione, salute) e della resistenza a fattori di stress che danno origine a vulnerabilità. Bortz nel 2002 ha postulato che la fragilità fosse il risultato di una malattia precoce con conseguente riduzione della forza muscolare, della mobilità, dell'equilibrio e della resistenza.

In sintesi, la fragilità viene descritta come una condizione comune nelle persone anziane, ma non costituisce una parte inevitabile dell'invecchiamento.

Con il presupposto che la fragilità sia priva di una definizione precisa e di una diagnosi specifica, la maggior parte degli studiosi concordano nell'identificarla come un declino fisico e funzionale osservabile nel corpo,

associato a cambiamenti fisiologici accompagnati da esperienze sociali ed emotive.

Nel tentativo di individuare uno strumento capace di evidenziare il profilo clinico della fragilità, Fried e colleghi nel 2001 condussero un'analisi che si basava sul lavoro svolto in due grandi studi epidemiologici: il Cardiovascular Health Study (CHS) e il Women's Health and Aging Studies. La ricerca permise loro di postulare due importanti modelli di fragilità: il modello fenotipico e il modello del deficit cumulativo, alla base del Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Frailty Index.

2.1.1 Il modello fenotipico

Tramite il Cardiovascular Health Study (CHS), uno studio prospettico che coinvolse 210 uomini e donne di età pari o superiore a 65 anni, Fried et al. (2001) svilupparono cinque criteri di fragilità volti non solo al riconoscimento dello stato di fragilità, ma anche alla selezione di provvedimenti curativi idonei:

- perdita involontaria di peso (maggiore di 4,5 kg nell'ultimo anno);
- affaticamento durante i movimenti o poca resistenza alle attività di vita quotidiana (fatica in almeno 3 giorni/settimana);
- riduzione della forza muscolare/hand-grip (<5,85 Kg per i maschi e 3,37 Kg per le femmine);
- ridotta attività fisica, misurabile con la scala PASE (Physical Activity Scale for the Elderly);
- riduzione della velocità del cammino (>7 secondi per percorrere 5 metri su percorso noto).

La presenza di tre o più dei cinque fattori indica la presenza di fragilità, mentre, la presenza di uno o due dei criteri indica la presenza di pre-fragilità. La popolazione così definita è stata classificata come 7% fragile, 47% pre-fragile e 46% non fragile (Lancet, 2013).

Questo lavoro suggerisce che è possibile definire un fenotipo di fragilità, ma spiega anche che non è chiaro come queste variabili possano essere tradotte in modo affidabile nella pratica clinica.

Inoltre, i cinque fattori precedentemente elencati furono selezionati da uno studio prospettico che non era improntato sull'indagine della fragilità e vennero tralasciati dal fenotipo fattori importanti, quali deterioramento cognitivo e declino funzionale (Lancet, 2013).

2.1.2 Il modello del deficit cumulativo

Il Frailty Index (FI), o indice di fragilità, è stato sviluppato nell'ambito del CSHA (Canadian Study of Health and Aging) per analizzare l'epidemiologia e i criteri della demenza negli anziani in Canada con età media di 82 anni (Rockwood K., 2005).

In questo studio Rockwood e colleghi individuarono 70 parametri basali suddivisi in sintomi, segni, valori di laboratorio anormali, stati di malattia e disabilità che, a loro giudizio, avrebbero potuto definire la fragilità.

Cambiamenti nelle attività quotidiane	Tristezza, abbattimento, depressione	Crisi epilettiche parziali complesse
Problemi alla testa e al collo	Storia di stati depressivi	Crisi epilettiche generalizzate
Scarso tono muscolare del collo	Stanchezza cronica	Sincope o svenimenti
Bradichinesia facciale	Depressione (diagnosi di)	Mal di testa
Problemi a vestirsi	Disturbi del sonno	Problemi cerebrovascolari
Problemi a farsi il bagno	Agitazione	Storia d'ictus
Problemi nell'igiene personale	Disturbi della memoria	Storia di diabete mellito
Incontinenza urinaria	Indebolimento della memoria a breve termine	Iperensione arteriosa
Problemi ad andare in bagno	Indebolimento della memoria a lungo termine	Perdita polsi periferici
Difficoltà nel transito intestinale	Disturbi delle funzioni mentali generali	Problemi cardiaci
Problemi rettali	Disturbi cognitivi iniziali	Infarto del miocardio
Problemi gastrointestinali	Confusione o delirium	Aritmia
Problemi a cucinare	Tratti paranoici	Insufficienza cardiaca congestizia
Problemi di suzione	Storia rilevante di disturbi cognitivi	Problemi ai polmoni
Problemi a uscire da solo	Familiarità rilevante di disturbi cognitivi	Problemi respiratori
Motilità compromessa	Alterazione della sensibilità vibratoria	Anamnesi di malattia della tiroide
Problemi muscoloscheletrici	Tremore a riposo	Problemi della tiroide
Bradichinesia degli arti	Tremore posturale	Problemi della pelle
Scarso tono muscolare degli arti	Tremore intenzionale	Tumori maligni
Scarso coordinamento degli arti	Familiarità di malattie degenerative	Problemi al seno
Scarso coordinamento del busto		Problemi addominali
Scarso mantenimento della postura		Presenza di riflesso del muso
Andatura irregolare		Presenza di riflesso palmomentoniero
Cadute		Altro
Problemi dell'umore		

Figura 7. Lista delle variabili per costruire il Frailty Index.

Elenco dei settanta parametri comprendenti segni, sintomi e valori anomali, utilizzate dal CSHA (Canadian Study of Health and Aging) per definire la fragilità.

Il Frailty Index viene calcolato come media aritmetica del numero di deficit totali di un individuo rispetto a quelli valutati (Rockwood K et al., 2006). Secondo questa definizione, la fragilità viene raffigurata come "l'effetto cumulativo dei singoli deficit". Un valore pari a 0,67 sembra identificare un

livello di fragilità oltre il quale l'ulteriore accumulo di deficit diventa insostenibile ed è probabile che sopraggiunga la morte (Rockwood K., 2006).

È importante precisare come i singoli deficit non comportino una minaccia imminente di mortalità, ma contribuiscono cumulativamente a ridurre l'equilibrio omeostatico, aumentare la vulnerabilità e il rischio di morte.

Il modello del deficit cumulativo permette di visualizzare la fragilità non più come una condizione presente/assente ma come un graduale accumulo di deficit, ciascuno dei quali avente un peso uguale nella modellazione matematica del Frailty Index (Rockwood et al., 2006).

Il Frailty Index ha dimostrato una maggiore capacità discriminatoria per le persone con fragilità moderata e grave rispetto al modello fenotipico (Lancet, 2013).

In base al grado di fragilità si deve adottare un adeguato piano di intervento che si prefigga lo scopo di migliorare la funzionalità e l'autonomia dell'anziano, in modo da prevenire la disabilità e preservare una buona qualità di vita.

2.1.3 Tilburg Frailty Indicator

Un altro strumento attendibile in grado di valutare la fragilità prende il nome di Tilburg Frailty Indicator e consiste in un questionario autosomministrato che, a differenza del Frailty Index, non contiene domande sulla disabilità e sulle malattie.

Uno studio di Gobbens e colleghi del 2020 ha selezionato, tra i residenti di un'area di piccoli villaggi vicini ad Amsterdam, un campione di 180 persone di età pari o superiore ai 70 anni, successivamente ampliato a 241, precedentemente analizzato in uno studio del 2016 di Renne e Gobbens.

Con il fine di esaminare la correlazione tra fragilità e i suoi esiti avversi durante la ricerca è stato chiesto ai partecipanti di compilare un questionario contenente 15 domande che fanno riferimento a componenti della fragilità fisica, psicologica e sociale.

Il punteggio relativo alla fragilità totale varia da 0 a 15, e i punteggi relativi alla fragilità fisica, psicologica e sociale vanno da 0 a 8, da 0 a 4 e da 0 a 3, rispettivamente.

Un individuo è considerato fragile se il punteggio totale del TFI è pari o superiore a cinque (Gobbens RJ et al., 2010).

Nel questionario sono state aggiunte anche le misure di studi precedenti quali disabilità e indicatori di utilizzo dell'assistenza (visita al medico di base, ricovero in ospedale, assistenza personale, assistenza infermieristica) (Gobbens RJ et al., 2012).

Per valutare la disabilità nell'esecuzione delle attività quotidiane, è stata impiegata la Groningen Activity Restriction Scale (GARS), un questionario autosomministrato contenente 18 parametri; mentre, per gli indicatori di utilizzo dell'assistenza sanitaria, è stato chiesto ai partecipanti se ne avessero fatto uso nell'ultimo anno.

Un individuo con un punteggio GARS pari o superiore a 29 è considerato disabile (Gobbens RJ et al., 2020).

Da questa ricerca è emerso che il TFI risulta essere uno strumento valido per la valutazione della fragilità negli anziani, ma non ha valore predittivo sulla mortalità (Gobbens RJ et al., 2020).

2.2 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

La prevalenza della fragilità nella popolazione anziana varia ampiamente a seconda dei criteri utilizzati per definirla.

Il concetto di fragilità di Fried, che si basa su una combinazione di debolezza muscolare, bassa attività fisica e perdita di peso involontaria, è stata utilizzata in numerosi studi e rappresenta uno dei criteri più comunemente adottati per la sua definizione.

Autore, data	Età soggetti	Studio	Prevalenza
Fried, 2001	Oltre 65 aa.	Cardiov. Health Study	7,9%
Cesari, 2006	Oltre 65 aa.	InChianti	8,8%
Avila-Funes, 2008	Oltre 65 aa.	Francia	7%
Santos-Eggimann 2009	Oltre 65 aa.	Italia	14,3%
Jurshik 2010	Oltre 65 aa.	Spagna	8,5%
SHARE, 2011	Oltre 50 aa.	10 Nazioni Europa	5,8%-27%
Syddall, 2013	Oltre 65 aa.	Regno Unito	4,1%-8,5%
Nguyen, 2015	Oltre 60 aa.	Paesi in via di sviluppo	5%-31%
Autore, data	Età soggetti	Studio	Incidenza
Weiss , 2011	Oltre 70 aa.	USA	2,25%-3,87%

Figura 8. Sintesi dati internazionali sull'epidemiologia della fragilità.

In uno studio longitudinale condotto da Gill nel 2006, fra i soggetti definiti fragili secondo i criteri di Fried, il 23% ha migliorato la condizione di fragilità, mentre il 13% è deceduto nei 18 mesi successivi. Dopo 4 anni, la percentuale dei soggetti che migliorano scende al 12,9%, mentre la percentuale dei deceduti sale al 20,1%.

Una revisione sistematica di Collard RM et al. (2012) ha analizzato la prevalenza della fragilità basandosi su ventuno studi di coorte che hanno coinvolto 61.500 soggetti anziani.

Alla luce di questa analisi emerge un'importante variazione dei tassi di prevalenza della fragilità nei gruppi esaminati (4,0% al 59,1%) e questo è dovuto in particolar modo al fatto che le definizioni operative di fragilità e i criteri di inclusione/esclusione variavano tra gli studi.

Quando i tassi riportati sono stati circoscritti agli studi che hanno utilizzato il modello fenotipico, il tasso medio ponderato di prevalenza della fragilità era del 9,9% (95% CI 9,6-10,2), e del 44,2% per la prevalenza della pre-fragilità (95% CI 44,2-44,7) (Lancet, 2013).

Negli studi che utilizzano il Frailty Index i tassi risultano più elevati e tendono a considerare fragili anche una parte dei soggetti che rientrano nella categoria dei pre-fragili nel modello fenotipico.

È stato dimostrato inoltre che la fragilità era statisticamente più prevalente nelle donne rispetto agli uomini e che aumentava costantemente con l'età: 65-69 anni: 4%; 70-74 anni: 7%; 75-79 anni: 9%; 80-84 anni: 16%; >85 anni: 26% (Lancet, 2013).

2.3 FATTORI DI RISCHIO

La condizione di fragilità consta di numerosi fattori di rischio che possono facilitarne l'insorgenza nella popolazione anziana e riguardano aspetti come la malnutrizione, l'inattività fisica e l'isolamento sociale, situazione che espone il soggetto ad un quadro di depressione. L'abuso di alcolici, la presenza di malattie croniche, il fumo e la poli-farmacoterapia rappresentano altre concause della fragilità (Fried et al., 2009).

Inattività fisica

La letteratura ha dimostrato che anche l'adozione di un comportamento sedentario aggrava ulteriormente il declino del benessere fisico e mentale degli anziani e, in combinazione ad un'attività fisica insufficiente, può avere conseguenze negative nell'insorgenza della fragilità (Silva et al., 2019).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2022 ha evidenziato come le persone fisicamente inattive abbiano un tasso maggiore del 20%-30% di mortalità rispetto a quelle attive che svolgono almeno 30 minuti al giorno di attività fisica di moderata intensità.

Con la finalità di indagare la correlazione tra la sindrome di fragilità e l'integrazione sia di una scarsa attività fisica che del tempo di sedentarietà, Silva et al. (2019) hanno confermato che l'unione dei due comportamenti possono esacerbare le modificazioni fisiologiche legate all'invecchiamento. Da queste conclusioni deriva l'importanza di ridurre il comportamento sedentario e di promuovere uno stile di vita attivo, rispettando quelle che sono le raccomandazioni minime di esercizio fisico, per prevenire o ridurre la fragilità.

Un'ulteriore prova a sostegno dell'argomento è stata fornita da Nagai K et al. (2018), i quali affermarono che la sostituzione di 30 minuti di atteggiamento sedentario con un'equivalente attività fisica ad intensità leggera è correlato a una diminuzione del 14% del rischio di sviluppare fragilità negli anziani.

Sono necessari ulteriori approfondimenti per esaminare in modo più accurato la relazione dose-risposta tra fragilità, livello di esercizio e sedentarietà.

Incidenza di eventi avversi

Un altro fattore di rischio, specie durante lo svolgimento di una pratica fisica, è legato all'incidenza delle cadute e all'eventuale comparsa di fratture e/o richiesta di ricovero.

Come riportato da uno studio condotto da Mancini C. et al. (2005) in Italia il tasso di cadute delle persone di età pari o superiore ai 65 anni, nell'arco di 12 mesi, si aggira intorno al 28,6% e all'interno di questa percentuale circa il 43% degli anziani cade più di una volta.

Lo studio descritto riporta che la maggioranza delle cadute (60%) avviene in casa: gli spazi che si figurano più a rischio sono la cucina (25%), la camera da letto (22%), le scale interne ed esterne (20%) e il bagno (13%) (Mancini C et al., 2005).

La modalità di caduta di una persona può influire sul tipo di lesione che si verifica. Le fratture del polso, più frequenti nella fascia d'età compresa tra i 65 e 75 anni (Istituto Superiore Sanità), sono più comuni quando una persona cade in avanti o all'indietro, appoggiandosi a terra con la mano. Le fratture dell'anca, più preponderanti in età avanzata, si verificano invece quando una persona cade in decubito laterale.

Questa maggior incidenza può essere correlata al fatto che, con il progredire dell'età, si verifica un rallentamento dei riflessi nei soggetti anziani con una conseguente diminuzione della capacità di proteggere l'anca durante la caduta.

La maggior predisposizione ad eventi avversi come le cadute rappresenta una delle problematiche principali della popolazione anziana, rispetto ad altre fasce d'età, a causa di malattie fisiologiche età-correlate e a patologie osteo-articolari come l'osteoporosi.

La ripresa da una lesione in un soggetto anziano, essendo molto più lenta, va ad incidere sull'aumento di cadute future. Inoltre la sindrome ansiosa

post caduta, condizione per cui un soggetto può diventare esageratamente cauto diminuendo la propria attività fisica per paura di cadere nuovamente, può compromettere la forza muscolare alterando la normale deambulazione e incrementando nel lungo termine il rischio di cadute (Istituto Superiore Sanità).



Figura 9. Circolo vizioso delle cadute nei pazienti anziani (Cecchi Mario et al., 2013).

Sebbene la maggior parte delle cadute venga considerata accidentale sono in realtà causate dalla concomitanza tra pericoli percettibili nell'ambiente domestico (gradini, pavimenti scivolosi, tappeti) e dall'alta suscettibilità dovuta al normale processo di invecchiamento (Rubenstein LZ et al., 2006). Avvalorando i numerosi studi prospettici secondo cui le cadute hanno un'origine multifattoriale, sono state rilevate alcune condizioni di rischio maggiormente associate alle cadute negli anziani. Tra le cause più significative, vanno considerati (Da Silva Gama ZA et al., 2008):

- I fattori sociodemografici (età, sesso): l'età rappresenta un importante fattore demografico associato al rischio di cadute in quanto, con l'incrementare della stessa, aumenta linearmente l'incidenza delle cadute. In questo quadro le donne e gli uomini istituzionalizzati hanno un rischio maggiore di incorrere a cadute rispetto agli uomini che vivono al di fuori dalle case di riposo;
- Le condizioni funzionali, che includono le modificazioni posturali età-correlate (andatura, forza muscolare), conseguenti al declino del sistema vestibolare, dell'assetto e del tono muscolare che vanno ad alterare la capacità di mantenere l'equilibrio e di svolgere attività quotidiane;

- La compromissione dello stato mentale (deterioramento delle capacità cognitive o affettive e aumento dell'insorgenza di patologie come demenza e depressione);
- Le malattie non trasmissibili;
- L'ipotensione ortostatica, una condizione comune negli anziani che si verifica quando la pressione sanguigna sistolica scende di oltre 20 mmHg nel cambio dalla posizione in decubito supino a quella eretta, spesso causando capogiri. Può dipendere da una moltitudine di fattori, quali patologie metaboliche ed endocrine, l'uso di farmaci sedativi e antidepressivi, il morbo di Parkinson;
- I farmaci, nella fattispecie i farmaci psicotropi, sono associati ad un aumento del rischio di cadute poiché arrecano danno all'automaticità degli arti inferiori durante il ciclo del cammino. Dal momento che le reazioni avverse indotte dai farmaci sono più frequenti negli anziani, incrementano in maniera proporzionale il numero di farmaci assunti per contenerne gli effetti collaterali.

Ospedalizzazione

Anche l'ospedalizzazione può rappresentare un fattore di rischio per la fragilità e la disabilità negli anziani. Molti aspetti legati all'ambiente ospedaliero come la limitazione della mobilità fisica, l'inattività fisica, la polifarmacoterapia e la malnutrizione possono contribuire al declino funzionale degli anziani durante il ricovero (SIGG, 2018).

La limitazione della mobilità fisica, dovuta ad esempio al catetere vescicale o il prolungato allettamento, è un fattore che può portare alla perdita di forza muscolare e ad una riduzione dell'autonomia.

L'ambiente ospedaliero può inoltre essere rumoroso, sensorialmente e socialmente deprivato e quindi disorientante per gli anziani, in particolare per quelli con deterioramento cognitivo. Queste condizioni ambientali possono aumentare lo stato confusionale in termini di spazio e tempo, alterare il sonno e incoraggiare atteggiamenti di isolamento, nonché di avversione all'attività fisica.

Al fine di prevenire eventuali complicazioni dovute alla degenza ospedaliera è necessario adottare determinati accorgimenti, quali:

- Evitare periodi prolungati di allettamento e inattività fisica;
- Garantire un'assistenza specialistica a tutti i pazienti anziani con comorbidità;
- Organizzare i livelli assistenziali in modo che venga tenuto conto dell'urgenza e della complessità della patologia dell'individuo;
- Pianificare interventi di pre-dimissioni, come la ricognizione della terapia farmacologica o il "discharge planning" (in Italia viene identificata come "dimissione protetta");
- Assicurare una continuità assistenziale post-dimissioni come il follow-up telefonico o le visite domiciliari eseguite da una squadra infermieristica che monitora la sintomatologia.

Una procedura che ha riscosso particolare successo nella gestione dell'ospedalizzazione degli anziani è l'ACE (Acute Care for the Elderly), un programma incentrato sull'assistenza del paziente che mira a ridurre la disabilità degli anziani durante il ricovero e a ripristinare l'indipendenza nelle attività di vita quotidiane (Palmer, R.M et al., 1994).

Il modello ACE, tramite l'assistenza centrata sul paziente e la creazione di spazi simili a quelli domestici, prevede interventi specifici per contrastare il rischio di cadute, confusione e ansia, oltre a promuovere attività motorie e di relazione vicine alla normalità.

I protocolli sono centrati su problematiche come la gestione dei disturbi cognitivi e sensoriali, la mobilità, l'alimentazione, la continenza urinaria e il ripristino dei normali cicli di sonno e veglia (Palmer R.M. et al., 2014).

2.4 FISIOPATOLOGIA DELLA FRAGILITÀ

Sulla base degli studi esaminati fino a qui possiamo considerare la fragilità come una sindrome che coinvolge molteplici sistemi fisiologici interconnessi e tende alla compromissione della riserva omeostatica.

In condizioni generali, l'invecchiamento comporta un declino graduale dei meccanismi fisiologici ed è influenzato sia da fattori genetici e ambientali, sia epigenetici, che regolano l'espressione differenziale dei geni nelle cellule.

Ciò che distingue la fragilità da un normale invecchiamento è proprio la velocità di declino, che nel primo caso risulta accelerata (Lancet, 2013)

Si ritiene che l'invecchiamento derivi dall'accumulo per tutta la vita di danni molecolari e cellulari causati da molteplici meccanismi regolati da un complesso sistema di mantenimento e riparazione (Lancet, 2013).

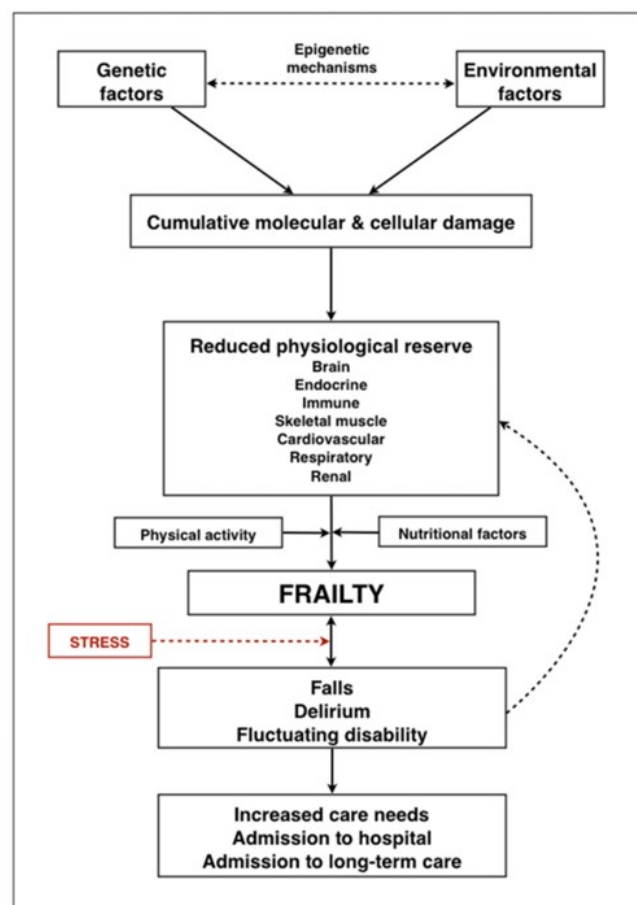


Figura 10. Rappresentazione della fisiopatologia della fragilità.

L'invecchiamento è causato dall'accumulo di danni molecolari e cellulari nel corso della vita, che sono influenzati da fattori genetici, ambientali ed epigenetici. I danni causati dall'invecchiamento comportano una perdita cumulativa della riserva fisiologica di molti sistemi di organi (cervello, sistema endocrino, sistema immunitario, muscolo-scheletrico) e contribuiscono ad aumentare il rischio di fragilità. La fragilità è caratterizzata da un aumentato rischio di esiti avversi, come cadute, disabilità, e identifica le persone a maggior rischio di necessitare di assistenza a domicilio e di ricovero.

I precisi livelli di danno cellulare necessari per provocare una compromissione della fisiologia dell'organo non sono ancora completamente stabiliti. Tuttavia, è importante sottolineare che molti sistemi biologici presentano una considerevole ridondanza, ovvero una capacità di compensare i cambiamenti legati all'età e alle malattie (Lipsitz LA et al., 2002). Ad esempio, il cervello contiene un maggior numero di neuroni di quelli necessari per la sopravvivenza, il che fornisce una riserva fisiologica importante per compensare le perdite neuronali legate all'età o alle malattie (Lipsitz LA et al., 2002).

Queste riserve fisiologiche possono aiutare a mantenere la funzione dell'organo nonostante le modificazioni legate all'età, ma l'accumulo di danni cellulari, l'insorgenza delle malattie e l'esaurimento di queste scorte può comunque portare alla comparsa di disfunzioni. Considerato che i sistemi fisiologici anormali possono interagire con un aumento sinergico del rischio di fragilità, una domanda chiave è se esista una soglia critica di declino cumulativo legato all'età in più sistemi, oltre la quale la fragilità diventa evidente.

A sostegno dell'ipotesi uno studio trasversale di Fried LP et al. (2009), che coinvolse 1.002 partecipanti di sesso femminile dai 65 anni di età, esaminò la disfunzione fisiologica cumulativa in sei diversi livelli (ematologico, infiammatorio, ormonale, di adiposità, neuromuscolare e di micronutrienti) ricercando una correlazione tra numero di sistemi anormali e fragilità. I ricercatori valutarono anche la possibilità che ogni singolo sistema potesse essere associato in modo indipendente con la fragilità. Ne risultò che tre o più sistemi a livelli anormali erano predittori significativi di fragilità e il fattore predittivo dominante era il numero di sistemi anormali nel loro accumulo, piuttosto che un singolo sistema.

Queste analisi forniscono le prime evidenze a sostegno dell'ipotesi che il fenotipo clinico della fragilità sia correlato, in modo non lineare, al numero di sistemi fisiologici anormali indipendentemente dalle anomalie dei sistemi specifici, dal numero di malattie croniche e dall'età cronologica. Il

meccanismo attraverso il quale l'effetto aggregato di molti sistemi anormali sembra guidare in modo indipendente la fragilità rimane da determinare.

Il modello della fragilità ciclica di Fried et al. del 2009 sottolinea come le perdite funzionali in una o più aree possano iniziare o perpetuare un ciclo di declino funzionale dell'intero organismo. La sarcopenia è considerata un elemento determinante per la fragilità e un target principale di intervento per contrastare la fragilità stessa.

Ulteriori elementi in grado di scatenare e accelerare il processo di fragilità sono: lo stress cronico e acuto, la depressione, i bassi o inesistenti livelli di attività fisica e l'insufficiente apporto calorico nella dieta.

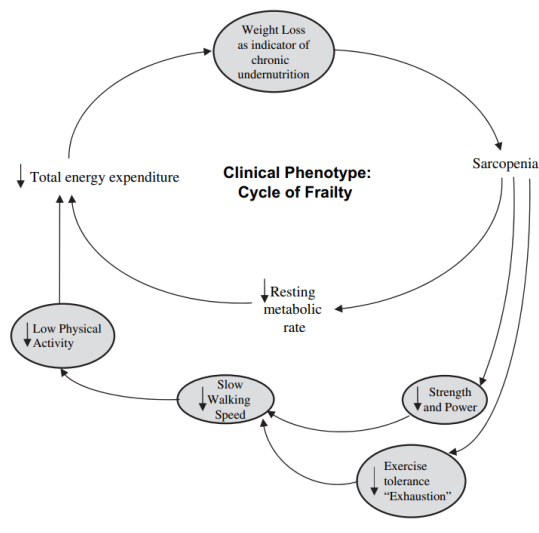


Figura 11. Fenotipo della fragilità (Fried et al., 2009).

Il ciclo della fragilità è un ciclo di feedback avverso che si autoalimenta e contribuisce all'insorgenza e al peggioramento della fragilità.

CAPITOLO 3: VALUTAZIONE MOTORIA DELL'ANZIANO FRAGILE

La misurazione delle prestazioni fisiche permette di valutare il rischio di disabilità e/o il precoce deterioramento delle capacità funzionali dell'anziano. Gli strumenti atti alla valutazione risultano essere importanti marcatori del benessere generale dell'individuo poiché non includono solo parametri di mobilità, equilibrio e forza muscolare, ma tendono conto anche della gravità delle condizioni cliniche croniche.

3.1 SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY TEST

Lo Short Physical Performance Battery (SPPB) è una batteria di test, breve e semplice, utilizzata per valutare sia la funzionalità degli arti inferiori in soggetti anziani o con disabilità, sia la capacità di eseguire attività quotidiane (camminare, alzarsi dalla sedia, mantenere l'equilibrio). Può essere usato per identificare soggetti con fragilità e rischio di cadute, come strumento per monitorare le variazioni nel tempo della funzionalità fisica o per valutare l'efficacia degli interventi riabilitativi (Cordes Thomas et al., 2019).

Lo SPPB è composto da tre sezioni distinte, ognuna delle quali valuta una specifica abilità fisica:

1. La sezione sull'equilibrio valuta la capacità del soggetto di mantenere la posizione in piedi per 10 secondi in diverse condizioni di stabilità:
 - a. Con piedi uniti (punteggio da 0-1);
 - b. Posizione di semi-tandem (punteggio da 0-1);
 - c. Posizione tandem (punteggio da 0-2).



Figura 12. Posizione dei piedi durante il test dell'equilibrio.

Il punteggio di questa sezione varia da un minimo di 0, se il soggetto non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10 secondi, a un massimo di 4, se riesce a compiere tutte e tre le prove.

2. La sezione sulla velocità del cammino valuta la velocità e la capacità di compiere un breve tragitto lineare (solitamente di quattro metri) (Treacy D et al., 2018). Il punteggio varia sulla base del tempo occorrente per la prova da:

- a. 0, se incapace di eseguire la camminata;
- b. 1, se il tempo è maggiore di 8,7 secondi;
- c. 2, se il tempo è compreso tra 6,21 e 8,70 secondi;
- d. 3, se il tempo è compreso tra 4,82 e 6,20 secondi;
- e. 4, se il tempo è minore di 4,82 secondi.

3. La sezione sul sit-to-stand valuta la forza e la capacità di alzarsi, per cinque volte di fila nel minor tempo possibile, da una posizione seduta senza coinvolgere gli arti superiori. Anche in questo caso il punteggio varia da:

- a. 0, se incapace di completare cinque alzate dalla sedia o completa le alzate in più di 60 secondi.
- b. 1, se il tempo di alzata dalla sedia è maggiore di 16,70 secondi
- c. 2, il tempo di alzata della sedia è compreso tra 13,70 e 16,69 secondi
- d. 3, il tempo di alzata della sedia è compreso tra 11,20 e 13,69 secondi
- e. 4, il tempo di permanenza sulla sedia è minore o uguale 11,19 secondi

Il punteggio totale del SPPB ha un range che va da 0 a 12, dove più alto è il punteggio migliore è la capacità fisica (Welch Sara A. et al., 2021).

3.2 CLINICAL FRAILTY SCALE










La Clinical Frailty Scale (CFS) è uno strumento utilizzato per valutare il grado di fragilità in pazienti anziani e per identificare quelli a maggior rischio

di eventi avversi come cadute, ospedalizzazioni, disabilità e morte (Church Sophie et al., 2020).

La CFS può essere utilizzata nella pratica clinica per guidare le decisioni sulla cura e sul trattamento dei pazienti fragili, oltre a monitorare l'efficacia dei programmi di intervento per la fragilità.

Il test misura la capacità funzionale dell'anziano e consente di individuare il grado della indipendenza da cure e assistenza sanitaria. È composto da una scala ordinata in nove livelli di fragilità, che vanno dal livello 1 (molto robusto) al livello 9 (gravemente disabile). I nove livelli di difficoltà sono definiti come segue (Canadian Study of Health and Aging):

1. Molto robusto: l'individuo è in buona salute e svolge tutte le attività quotidiane senza difficoltà.
2. Benessere: l'individuo è in buona salute, ma potrebbe avere qualche difficoltà nelle attività più impegnative.
3. Fragile: l'individuo ha un livello di funzionalità ridotto e potrebbe avere difficoltà nelle attività quotidiane più impegnative.
4. Debole: l'individuo ha una maggiore dipendenza nelle attività quotidiane e potrebbe avere difficoltà nelle attività più impegnative.
5. Molto debole: l'individuo è gravemente dipendente dalle attività quotidiane e potrebbe avere difficoltà a svolgere anche le attività più semplici.
6. Disabilità moderata: l'individuo ha una disabilità moderata e richiede assistenza per molte attività quotidiane.
7. Disabilità grave: l'individuo ha una grave disabilità e richiede assistenza per la maggior parte delle attività quotidiane.
8. Disabilità molto grave: l'individuo ha una disabilità estrema e richiede assistenza per tutte le attività quotidiane.
9. Malato terminale: l'individuo ha una disabilità totale e richiede assistenza continua per tutte le attività quotidiane.

CLINICAL FRAILTY SCALE	
	1 VERY FIT People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	2 FIT People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g., seasonally.
	3 MANAGING WELL People whose medical problems are well controlled , even if occasionally symptomatic, but often are not regularly active beyond routine walking.
	4 LIVING WITH VERY MILD FRAILTY Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	5 LIVING WITH MILD FRAILTY People who often have more evident slowing , and need help with high order instrumental activities of daily living (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.
	6 LIVING WITH MODERATE FRAILTY People who need help with all outside activities and with keeping house . Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	7 LIVING WITH SEVERE FRAILTY Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	8 LIVING WITH VERY SEVERE FRAILTY Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	9 TERMINALLY ILL Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months , who are not otherwise living with severe frailty . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

SCORING FRAILTY IN PEOPLE WITH DEMENTIA	
<p>The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.</p>	<p>In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.</p> <p>In severe dementia, they cannot do personal care without help.</p> <p>In very severe dementia they are often bedfast. Many are virtually mute.</p>

Clinical Frailty Scale ©2005-2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: www.geriatricmedicineresearch.ca
 Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

Figura 13. CSHA (Canadian Study of Health and Aging) Clinical Frailty Scale.

3.3 QUESTIONARI

3.3.1 Physical Activity Scale for Elderly

Il PASE (Physical Activity Scale for the Elderly) è uno strumento utilizzato per quantificare il livello di attività fisica negli anziani. Esso consiste in un questionario auto-somministrato che misura la frequenza, la durata e l'intensità di diverse attività fisiche svolte durante la settimana (camminare, giardinaggio, fare le pulizie, stretching, sport).

Il punteggio assegnato sulla scala PASE può variare da 0 a 793, dove punteggi più alti indicano un maggior livello di attività fisica (Washburn R.A et al., 1993).

Le attività sono suddivise in categorie leggere (camminare o fare le faccende domestiche), moderate (camminare a passo sostenuto e giardinaggio) e intense (correre, nuotare o sollevare pesi), in base alla loro intensità e al livello di sforzo richiesto.

La scala PASE può essere utilizzata per valutare l'efficacia degli interventi di attività fisica negli anziani e nelle persone di mezza età, così come per monitorare i cambiamenti del livello di attività fisica nel tempo (Cecchi Mario et al., 2013).

Di seguito si riporta una porzione di questionario inerente alle attività del tempo libero:

ATTIVITÀ DEL TEMPO LIBERO

1. Negli ultimi 7 giorni, quante volte ha svolto attività stando seduto come leggere, guardare la televisione o fare qualche lavoretto?

[0] mai	[1] raramente 1-2 gg	[2] qualche volta 3-4 gg	[3] spesso 5-7 gg
⇓	⇓	⇓	⇓
Passare al punto 2	1a. Quali sono state queste attività?		
	1b. In media, nei giorni indicati, quante ore ha dedicato alle suddette attività?		
	[1] meno di 1 ora	[2] 1 ora ma meno di 2 ore	[3] 2-4 ore
		[4] più di 4 ore	

2. Negli ultimi 7 giorni, quante volte è andato a passeggiare fuori casa per una qualsiasi ragione? Per esempio per svago o allenamento, o andando a piedi al lavoro, o per portare a spasso il cane, etc?

[0] mai	[1] raramente 1-2 gg	[2] qualche volta 3-4 gg	[3] spesso 5-7 gg
⇓	⇓	⇓	⇓
Passare al punto 3	2a. In media, nei giorni indicati, quante ore ha dedicato a camminare?		
	[1] meno di 1 ora	[2] 1 ora ma meno di 2 ore	[3] 2-4 ore
		[4] più di 4 ore	
	2b. Qual è stata la distanza totale percorsa negli ultimi 7 giorni?		
	[1] meno di 1 km	[2] 1 km ma meno di 2 km	[3] 2-4 km
		[4] più di 4 km	
	2c. Quante rampe di scale ha salito in totale negli ultimi 7 giorni? (una rampa = 10 gradini)		
	[1] meno di 1 rampa	[2] 1 rampa ma meno di 2 rampe	[3] 2-4 rampe
		[4] più di 4 rampe	

3. Negli ultimi 7 giorni, quante volte si è impegnato in uno sport leggero, o attività ricreativa, come passeggiare in bicicletta, giocare a bocce, fare ginnastica in acqua, yoga, tai chi, pescare dalla barca o dal molo o attività simili?

[0] mai	[1] raramente 1-2 gg	[2] qualche volta 3-4 gg	[3] spesso 5-7 gg
⇓	⇓	⇓	⇓
Passare al punto 4	3a. Quali sono state queste attività?		
	3b. In media, nei giorni indicati, quante ore al giorno ha dedicato a queste attività leggere?		
	[1] meno di 1 ora	[2] 1 ora ma meno di 2 ore	[3] 2-4 ore
		[4] più di 4 ore	

Figura 14. Physical Activity Scale for the Elderly (Washburn 1993).

Porzione di questionario inerente alle attività lavorative.

3.3.2 Health Survey SF-12

Il benessere psicosociale viene spesso valutato utilizzando il questionario SF-12, composto da dodici domande che identificano la qualità della vita

degli anziani sulla base di come essi valutano la propria salute (Cordes Thomas et al., 2019).

Questo questionario valuta otto domini della salute, tra cui funzione e composizione fisica, dolore corporeo, salute generale, vitalità, funzione sociale, componenti emotive e la salute mentale (Cordes Thomas et al., 2019).

I punteggi ottenuti in ciascun dominio vengono combinati per generare due punteggi di sintesi: il sommario della componente fisica (PCS) e il sommario della componente mentale (MCS) (Hagell P. and Westergren A., 2011).

Il questionario SF-12 può essere utilizzato per identificare i problemi di salute degli anziani e per valutare l'efficacia degli interventi di salute pubblica e delle terapie.

The 12-item short form health survey (SF-12)			
Scales	Items		Response categories
	No.	Contents (abridged)	
PCS-12	1	General health	Excellent/Very good/Good/Fair/Poor
	2	Moderate activities	Limited a lot/Limited a little/Not limited at all
	3	Climb several flights of stairs	Limited a lot/Limited a little/Not limited at all
	4	Accomplished less (physical)	Yes/No
	5	Limited in kind of work	Yes/No
MCS-12	8	Pain - interference	Not at all/A little bit/Moderately/Quite a bit/Extremely
	6	Accomplished less (emotional)	Yes/No
	7	Did work less careful	Yes/No
	9	Calm and peaceful	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	10	Energy	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	11	Downhearted and blue	All of the time/Most of the time/A good bit of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time
	12	Social limitations - time	All of the time/Most of the time/Some of the time/A little of the time/None of the time

Figura 15. Health Survey SF-12.

Questionario composto da dodici parametri suddivisi nella componente fisica (PCS) e mentale (MCS).

3.3.3 Indice di Barthel

L'indice, o scala, di Barthel è uno strumento utilizzato per valutare il grado di autonomia funzionale dei pazienti con disabilità fisiche e mentali (Cordes Thomas et al., 2019).

L'indice di Barthel è composto da dieci item che valutano le attività di base della vita quotidiana come la capacità di mangiare, vestirsi, lavarsi, andare in bagno, deambulare.

Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio su una scala di valutazione ordinale da 0 a 100, dove 0 indica la completa dipendenza e 100 indica l'autonomia completa (Cordes Thomas et al., 2019).

L'indice di Barthel è uno strumento semplice e rapido da somministrare e ha dimostrato una buona affidabilità e validità in diversi contesti clinici. Tuttavia, è importante notare che la suddetta scala valuta solo le attività di base della vita quotidiana e non tiene conto di altri aspetti importanti della salute, come la qualità della vita, la salute mentale e l'indipendenza funzionale in attività più complesse. Pertanto, è importante utilizzarlo in combinazione con altri strumenti per ottenere una valutazione completa della salute e del benessere del paziente.

Attività	Punteggio
Alimentazione	0 dipendente
	5 necessita di assistenza (es: tagliare il cibo)
	10 indipendente
Vestirsi / Svestirsi	0 dipendente
	5 necessita aiuto ma compie almeno metà del compito in tempo ragionevole
	10 indipendente, si lega le scarpe, usa le cerniere lampo, bottoni
Igiene personale	0 dipendente
	5 si lava la faccia e i denti, si pettina, si rade (inserisce la spina del rasoio)
Fare il bagno / doccia	0 dipendente
	5 indipendente
Controllo sfinterico intestinale	0 incontinente
	5 occasionali incidenti o necessità di aiuto
	10 continente
Controllo sfinterico vescicale	0 incontinente
	5 occasionali incidenti o necessità di aiuto
	10 continente
Spostamenti Trasferimento sedia- letto	0 dipendente, non ha equilibrio da seduto
	5 in grado di sedersi, ma necessita della max assistenza per trasferirsi
	10 minima assistenza e supervisione
	15 indipendente
Utilizzo della toilette	0 dipendente
	5 necessita qualche aiuto per l'equilibrio, vestirsi/sgestirsi o usare carta igienica
	10 indipendente con l'uso del bagno o della padella
Mobilità Deambulazione su terreno piano	0 immobile
	5 indipendente con la carrozzina per > 45m
	10 necessita aiuto per > 45m
	15 indipendente per > 45m (può usare ausili, es. bastone, ma non girello)
Salire o scendere le scale	0 dipendente
	5 necessita di aiuto o supervisione
	10 indipendente, può usare ausili

Figura 16. *Indice di Barthel.*

Elenco dei dieci item inerenti alle attività di vita quotidiane per valutare il grado di autonomia funzionale dei pazienti con disabilità.

CAPITOLO 4: ESERCIZIO FISICO E ANZIANO FRAGILE

4.1 LINEE GUIDA PER GLI ANZIANI

L'attività fisica è nota per preservare o migliorare le funzioni di sistemi chiave colpiti dall'età, tra cui il sistema endocrino, respiratorio, cardiovascolare e muscolo-scheletrico.

Un adeguato livello di attività fisica ha dimostrato effetti benefici nella prevenzione dello sviluppo di molte malattie croniche, tra cui la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2, di tumori sito-specifici, ipertensione e ictus (Schoufour Josje D et al., 2019).

L'American College of Sports (ACSM) afferma che la partecipazione all'attività fisica regolare suscita una serie di risposte favorevoli che contribuiscono a un sano invecchiamento e, al contempo, riducono le conseguenze a lungo termine della fragilità e l'impatto sui sistemi sanitari (ACSM, 1998).

Per le raccomandazioni sull'attività fisica per gli adulti di età superiore ai 65 anni, l'ACSM (2013) ha suggerito che gli anziani dovrebbero svolgere almeno 150-300 minuti di attività fisica aerobica di moderata intensità o almeno 75-150 minuti di attività fisica aerobica di intensità vigorosa; o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa durante la settimana per migliorare la funzione cardiorespiratoria e la forma muscolare.

La letteratura attuale fa una distinzione tra anziani fragili, pre-fragili e non fragili circa le raccomandazioni sull'esercizio fisico (Bray Nick W et al., 2016). Gli anziani pre-fragili, secondo quanto riportato dalle linee guida, dovrebbero fare attività fisica 2-3 volte alla settimana per 45-60 minuti a seduta e dovrebbero includere nel programma l'allenamento aerobico, contro resistenza, di flessibilità ed equilibrio (Bray Nick W. et al., 2016).

Agli anziani fragili, che potrebbero avere difficoltà ad affrontare sessioni di allenamento prolungate, si consiglia di svolgere esercizio fisico 3 volte alla settimana per 30-45 minuti a sessione, ponendo particolare attenzione alla componente aerobica (Bray Nick W et al., 2016). Dovrebbero inoltre

integrare attività di rinforzo muscolare e osseo per tutti i principali gruppi muscolari per almeno 2 volte alla settimana (Bray Nick W et al., 2016).

Entrambe le categorie, durante l'esercizio aerobico, di equilibrio e flessibilità, dovrebbero lavorare a un'intensità moderata equivalente a un punteggio di 3-4 su scala Borg (Bray Nick W et al., 2016).

Pertanto, per migliorare la forma fisica degli anziani fragili e pre-fragili, i programmi di esercizio multicomponente sembrerebbero rappresentare l'intervento più efficace poiché la fragilità ha un impatto negativo e simultaneo su più sistemi fisiologici (Vina Jose et al., 2016).

Secondo quanto riportato da Bray Nick W et al. (2016) le prescrizioni per gli individui fragili e pre-fragili variano a seconda dell'obiettivo da raggiungere poiché, in funzione dei deficit del soggetto, migliorare la costituzione corporea può rivelarsi nettamente più impegnativo.

Negli individui pre-fragili lo scopo dell'allenamento deve essere quello di contrastare l'accumulo di morbilità, invertendo il fenotipo della fragilità, focalizzandosi in particolar modo sulla componente di forza e di equilibrio (Bray Nick W et al., 2016).

La finalità dell'esercizio fisico per l'anziano fragile è invece quella di limitare il peggioramento dello stato di fragilità; pertanto, è necessario dare priorità alla componente aerobica nei programmi multicomponenti (Bray Nick W et al., 2016).

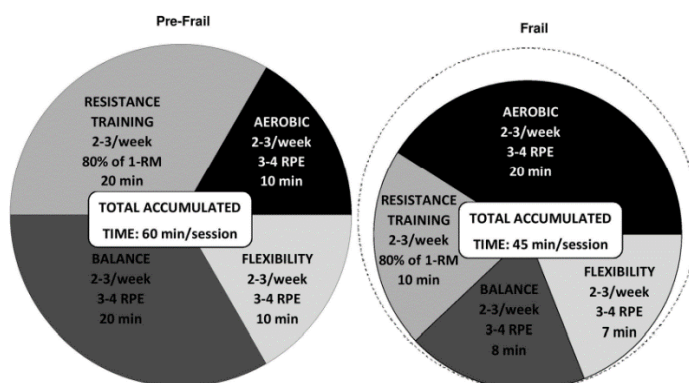


Figura 17. Distinzione tra anziani fragili e pre-fragili nelle componenti dell'esercizio. La dimensione degli spicchi è proporzionale al tempo dedicato a ciascuna tipologia di attività (Bray Nick W et al., 2016).

4.2 ESERCIZIO AEROBICO

Le linee guida dell'American College of Sports Medicine e dell'American Heart Association per gli anziani raccomandano un minimo di 150 minuti alla settimana di allenamento aerobico di intensità moderata, equivalente a 30 minuti di esercizio per cinque giorni alla settimana, o un minimo di 60 minuti (20 minuti per tre giorni alla settimana) di attività vigorosa (ACSM, 2013).

La componente aerobica dell'allenamento per gli anziani fragili dovrebbe avere una durata di circa 20-30 minuti e iniziare ad un'intensità moderata, verificabile attraverso il talk test positivo (Aguirre Lina et al., 2015). Dopo alcuni mesi di allenamento si può progressivamente aumentare l'intensità verso livelli moderati-vigori, in cui la respirazione diventa più rapida e la conversazione verbale diventa più complicata da sostenere (Angulo J et al., 2020). È importante svolgere questa tipologia di esercizio almeno 3 volte alla settimana (Aguirre Lina et al., 2015).

Studi hanno dimostrato che gli anziani, sia sani che fragili, riescono a produrre risultati migliori quando svolgono l'allenamento ad un'intensità considerata difficile, corrispondente a un punteggio di 12-14 sulla scala RPE (Rating of Perceived Exertion) da 20 punti (Cadore Eduardo Lusa et al., 2013).

Gli esercizi aerobici possono includere non solo la camminata, ma anche variazioni di step-up, danza, nuoto, ciclismo stazionario e salita delle scale utilizzando piattaforme a gradini con regolazioni dell'altezza per incrementare la richiesta aerobica secondo gli obiettivi e le necessità (Angulo J et al., 2020).

Una possibile progressione consiste nell'incrementare la distanza percorsa ogni giorno o nell'aumentare l'intensità durante l'esercizio con lo scopo di migliorare la salute e la forma fisica degli anziani, riducendo l'uso di ausili di assistenza alla deambulazione.

Dovendo implementare l'esercizio aerobico in un programma multicomponente, si prevede il suo inserimento nel programma come fase iniziale di riscaldamento poiché contribuisce all'aumento della frequenza

cardiaca e prepara i soggetti al corpo centrale del programma (Bray Nick W et al., 2016).

4.3 ESERCIZIO CONTRO RESISTENZA

Le linee guida dell'American College of Sports Medicine raccomandano agli anziani di praticare attività di rinforzo muscolare a intensità moderata o superiore che coinvolgano tutti i principali gruppi muscolari per 2 o più giorni alla settimana (ACSM, 2013).

Per gli anziani fragili invece si consiglia di includere nel programma di allenamento contro resistenza sia movimenti che simulino le attività di vita quotidiana (alzarsi dalla sedia, salire o scendere le scale), sia esercizi per la parte inferiore e superiore del corpo, focalizzando l'attenzione sui muscoli inferiori come glutei, flessori del ginocchio (bicipiti femorali) ed estensori (quadricipiti), che contribuiscono al perfezionamento della mobilità (Bray Nick W et al., 2016).

La predilezione per la parte inferiore del corpo può essere dovuta alla necessità di compensare la perdita della capacità funzionale età-correlata e di mantenere l'autonomia fisica (Bray Nick W. et al., 2016).

Uno studio di Manini e colleghi (2007) ha dimostrato che anche all'allenamento funzionale specifico per i compiti che richiamano le attività di vita quotidiana possono essere applicati i principi del sovraccarico e di progressione, come l'aumento o la diminuzione dell'intensità o della velocità di esecuzione del gesto e l'introduzione di carichi esterni. Ad esempio, si possono eseguire squat utilizzando in un primo momento solo la resistenza del peso corporeo e, solo successivamente, impiegando pesi supplementari. Si può accentuare l'intensità riducendo l'altezza della sedia o modulando la velocità del movimento. Un altro esempio di esercizio funzionale per l'arto superiore riguarda il sollevamento, concomitante al trasporto di oggetti di uso domestico come la busta della spesa e la loro collocazione su un ripiano. È possibile aumentare l'intensità modificando l'altezza di sollevamento, la quantità di peso e la distanza per il trasporto.

I programmi di allenamento contro resistenza si basano solitamente su una routine di esercizi "total body" che garantiscono una sollecitazione di tutti i gruppi muscolari per 2-3 giorni alla settimana, preferibilmente non consecutivi, al fine di sviluppare in modo equilibrato su tutto il corpo una buona base di forza e di resistenza muscolare (Aguirre Lina et al., 2015). La letteratura suggerisce di eseguire una singola serie per un totale di 8-10 esercizi, con un numero di ripetizioni variabile tra 10 e 15 e un'intensità moderata valutabile con un punteggio di 5 o 6 su scala di Borg. (Aguirre Lina et al., 2015).

4.4 EQUILIBRIO E FLESSIBILITÀ

Le raccomandazioni per migliorare l'equilibrio e la flessibilità negli anziani fragili riguardano l'esecuzione di esercizi specifici da distribuire su 2-3 giorni alla settimana, con adeguata supervisione di un professionista sanitario qualificato per garantire che gli esercizi siano sicuri e adatti alle loro capacità (Aguirre Lina et al., 2015).

Gli interventi di riqualificazione dell'equilibrio prevedono lo svolgimento di compiti statici e dinamici in diverse posizioni (parallelo, semitandem, tandem e con una gamba sola), variazioni della base d'appoggio e del carico di lavoro (Cadore Eduardo L. et al., 2015).

È importante svolgere questi esercizi in maniera progressiva, passando alla prova successiva solo se si è superata con successo la precedente, in modo da sviluppare gradualmente la capacità di equilibrio e migliorare la stabilità.

Per affinare la forza muscolare e la stabilità generale del corpo, un programma efficace dovrebbe comprendere esercizi come il sollevamento delle gambe, il piegamento delle ginocchia e la traslazione del peso da una gamba all'altra (Angulo J et al., 2020). La camminata sui talloni, sulle punte dei piedi e la pratica del passo con un'eventuale aggiunta di ostacoli (tappetini di gommapiuma) aiutano invece a sviluppare la coordinazione e

la capacità di equilibrio in situazioni diverse e imprevedibili, riducendo il rischio di cadute (Angulo J et al., 2020).

Esistono prove che conferiscono alla pratica del Tai Chi l'abilità di ridurre l'incidenza delle cadute negli anziani (Woolford S.J. et al., 2020). Il Tai Chi è una pratica antica cinese che combina movimenti lenti e ritmici con il rilassamento attivo, elementi utili a incrementare l'equilibrio e la capacità di controllo.

L'allenamento dell'equilibrio potrebbe essere eseguito nella fase di defaticamento, anche in concomitanza con la flessibilità (Aguirre Lina et al., 2015).

Quest'ultima componente consiste nella capacità di allungarsi fino al punto di massima tensione e mantenere la posizione per qualche secondo. Gli esercizi dedicati alla flessibilità sono da effettuarsi tutti i giorni in cui si esegue un'attività aerobica e di rinforzo muscolare (Aguirre Lina et al., 2015).

4.5 ESERCIZIO COMBINATO

L'esercizio multicomponente è una forma di allenamento che prevede l'esecuzione di una combinazione di una varietà di esercizi diversificati per forza, equilibrio, flessibilità e resistenza cardiovascolare. Questo tipo di allenamento è particolarmente adatto agli anziani fragili, in quanto permette di migliorare contemporaneamente più aspetti della condizione fisica contribuendo a prevenire le cadute e migliorare la qualità della vita.

Revisioni sistemiche sostengono che un intervento multicomponente della durata compresa tra i 30 e i 45 minuti per sessione, da svolgere 3 volte alla settimana, rappresenti un protocollo efficace ai fini del miglioramento della funzione fisica degli anziani e della prevenzione della disabilità (Cordes Thomas et al., 2019; Sadjapong Uratcha et al., 2020; Cadore Eduardo L. et al., 2013; Suffian Nurul Izzati Mohd et al., 2020).

I diversi studi analizzati, incentrati su un programma di esercizio multicomponente effettuato su un periodo compreso tra le 12 e le 16

settimane, mirano a valutare le capacità aerobiche, contro resistenza, di equilibrio e dual-task dei soggetti coinvolti.

La struttura delle sessioni prese in esame sono suddivise in cinque fasi principali:

- 1) Riscaldamento, al fine di preparare il corpo all'attività;
- 2) Coordinazione ed equilibrio, come lo spostamento del peso corporeo o l'equilibrio in diverse condizioni di instabilità;
- 3) Camminata aerobica, concomitante eventualmente ad una serie di esercizi dual-task;
- 4) Esercizi di forza, prevalentemente eseguiti con bande elastiche;
- 5) Stretching.

Tramite i risultati raggiunti dai protocolli di allenamento e dalle osservazioni raccolte dai ricercatori è possibile sintetizzare in punti cardine i benefici dell'esercizio multicomponente, quali:

- Migliorare la funzione fisica e cognitiva degli anziani, incoraggiandoli a partecipare alla vita sociale (Cordes Thomas et al., 2019). Particolarmente rilevante risulta essere l'inserimento nel sistema sanitario di programmi di esercizio multicomponente che garantiscano un approccio innovativo e personalizzato (Cordes Thomas et al., 2019);
- Facilitare l'aderenza alle attività fisiche in modo da mantenere nel tempo i miglioramenti muscolari ottenuti tramite l'esercizio. Per aumentare la partecipazione alle iniziative risulta di notevole importanza di svolgere programmi in strutture adibite con personale specializzato (Sadjapong Uratcha et al., 2020);
- Il potenziamento della funzione fisica, dell'equilibrio, la diminuzione dell'incidenza di cadute e il miglioramento del TUG con compiti verbali (Cadore Eduardo L. et al., 2013);
- L'incremento dell'area della sezione trasversale (CSA) dei muscoli quadricipite femorale e dei muscoli flessori del ginocchio, verificatosi

solo nel tessuto muscolare ad alta densità ovvero con bassa infiltrazione di grasso (Suffian Nurul Izzati Mohd et al., 2020)

Nello studio di Suffian Nurul Izzati Mohd et al. (2020) è stato evidenziato come l'implementazione di un intervento multidimensionale che integri l'educazione alimentare, in concomitanza all'esercizio multicomponente, rappresenti una strategia efficace per prevenire la fragilità e la perdita di peso involontaria. L'intervento sull'alimentazione previsto nel suo programma è volto a fornire informazioni sull'importanza dei nutrienti, delle relative fonti e a educare gli anziani ad ottimizzare l'assunzione giornaliera delle calorie, delle proteine, della vitamina D e del calcio.

Program	Week 1-4	Week 5-8	Week 9-12	Week 13-16
Mobilisation and warm-up	e.g., range of motion exercises for the wrists, hip, shoulders, knees, and ankles	Cf. week 1-4	Cf. week 1-4	Cf. week 1-4
Coordination, balance, and cognitive exercises	e.g., standing balance, bodyweight shifting, motivational cognitive-motor games with group interaction including balls and scarfs	e.g., standing balance, bodyweight shifting, motivational cognitive-motor games with group interaction including balls and scarfs	e.g., standing balance with feet together, side-by-side, bodyweight shifting, motivational cognitive-motor games with group interaction including balls and scarfs	e.g., standing balance with feet together, side-by-side, semi-tandem, tandem, standing on one leg, bodyweight shifting, motivational cognitive-motor games with group interaction including balls and scarfs
Dual-task walking exercises (endurance)	150-180 m e.g., brisk walking, starting, stopping, avoiding obstacles, turns	180-240 m e.g., brisk walking, starting, stopping, avoiding obstacles, turns	240-300 m e.g., brisk walking, starting, stopping, avoiding obstacles, turns, dual-task conditions e.g., carrying a cup, repeating rows of numbers, paying attention to signs	300-330 m e.g., brisk walking, starting, stopping, avoiding obstacles, turns, dual-task conditions e.g., carrying a cup, repeating rows of numbers, paying attention to signs
Calm down	e.g., stretching and relaxing exercises	Cf. week 1-4	Cf. week 1-4	Cf. week 1-4

Figura 18. Programma di esercizio multicomponente tratto dallo studio di Cordes Thomas et al. (2019).

Exercise Training	Description	Duration	Intensity Progression
Chair Aerobic Training	(i) seated marching, (ii) leg marching, (iii) arm swing, (iv) tap and clap, (v) side bend, and (vi) arm raised	10–20 min	month 1: 10 min month 2: 15 min month 3: 20 min
Resistance Training with Theraband	(i) arm curl, (ii) backward arm press, (iii) hip flexor, (iv) hip extensor, (v) hip adductor, (vi) hip abductor, (vii) knee flexor, (viii) knee extensor, (ix) ankle plantar flexor, and (x) ankle dorsiflexor	25–30 min	month 1, Reps: 8 × 2 set, intensity: 65% of the 1RM month 2, Reps: 10 × 3 set, intensity: 75% of the 1RM month 3, Reps: 12 × 3 set, intensity: 85–90% of the 1RM (Intensity was set by the color of the theraband.)
Balance Training	(i) sit to stand, (ii) knee bends, (iii) backwards walking, (iv) walking and turning around, (v) sideways walking, and (vi) heel toe standing (vii) heel toe walking (viii) one leg stand	10 min	Month 1: two hands support month 2: one hand support month 3: no hand support

Figura 19. Descrizione del programma, diviso per tipologia di allenamento, elenco delle attività, durata delle sessioni e progressione di Sadjapong Uratcha et al. (2020).

Intervention Characteristics: 24 wk, 5 d/wk, 65-70 min/session												
Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5				
10 min (warm-up)		10 min (warm-up)		10 min (warm-up)		10 min (warm-up)		10 min (warm-up)				
10 min ^a		15 min ^a		15 min ^a		15 min ^a		15 min ^a				
40 min ^b		40 min ^b		40 min ^b		40 min ^b		40 min ^b				
5 min ^c		5 min ^c		5 min ^c		5 min ^c		5 min ^c				
Characteristics of the Strength Training												
Month 1		Month 2		Month 3		Month 4		Month 5		Month 6		
Wk 1	Wk 2	Wk 3–Wk 4	Wk 1–Wk 4	Wk 1	Wk 2	Wk 3–Wk 4	Wk 1–Wk 4	Wk 1	Wk 2	Wk 3–Wk 4	Wk 1–Wk 4	
25% 1-RM 1 × 30R	25% 1-RM 2 × 30R	25% 1-RM 3 × 30R	25% 1-RM 3 × 30R	50% 1-RM 1 × 15R	50% 1-RM 2 × 10R	50% 1-RM 3 × 8R	50% 1-RM 3 × 8R	75% 1-RM 1 × 15R	75% 1-RM 2 × 10R	75% 1-RM 3 × 8R	75% 1-RM 3 × 8R	

WARM-UP			^a PROPRIOCEPTION/BALANCE EXERCISES			^a STRETCHING			
20R each arm		20R each foot		20R		20R		20R forward + 20R back	
20R each leg		20R each leg		30s each leg		20R each leg		20s each side	
20R each leg		20R each leg		30s each foot in front		30s each foot in front		20s each hand	
20R each leg		20R each leg		30s		30s		2R × 20s each leg	
b AEROBIC TRAINING									
			After first 5 minutes			After 10 minutes			
Walking			20R			20R			
Walking			20R			Top 2 steps			
c STRENGTH TRAINING									
WITH ELASTIC BANDS			WITH BIG BALLS			WITH SMALL BALLS			
20R each leg		20R each leg		20R each leg		20R each leg		20R each leg	

Figura 20. Caratteristiche del programma di esercizio multicomponente proposto da Tarazona-Santabalbina e colleghi (2016) e integrato successivamente nello studio di Suffian Nurul Izzati Mohd et al. (2020).

4.6 PRECAUZIONI E RISCHIO DELL'ESERCIZIO

Precauzioni

Al fine di limitare i rischi correlati alla pratica dell'esercizio fisico è importante eseguire un'attenta valutazione delle condizioni fisiche dell'anziano in termini di infortuni, traumi pregressi, eventuale presenza di malattie croniche (cardiovascolari, endocrine) e osteo-articolari.

L'ambiente per l'esercizio deve essere predisposto per tutelare la sicurezza dell'anziano dal punto di vista climatico, evitando estremi di temperatura sia al chiuso che all'aperto, che potrebbero aggravare ulteriormente le condizioni di sforzo fisico. Ad esempio, in caso di temperature troppo elevate, si può assistere alla comparsa di fiato corto, incisivo nelle attività aerobiche, o più in generale ad una condizione di disidratazione che può impattare negativamente sia sulla salute che sulla prestazione fisica.

Lo spazio adibito all'attività deve essere organizzato e ben illuminato, evitando di creare ostacoli che potrebbero rappresentare un pericolo per l'anziano. È inoltre importante supervisionare i soggetti nel corso dell'esercizio, prestando attenzione ad eventuali variazioni del loro stato psico-fisico e alla loro esecuzione del programma designato.

Al fine di prevenire traumi muscolari è fondamentale un riscaldamento efficace, specie a livello articolare, che permetta all'anziano di eseguire gli esercizi in condizioni ottimali.

Rischi

Considerando le modificazioni età-correlate a cui sono soggetti gli anziani, i fattori di rischio da valutare per sottoporli ad esercizio fisico sono molteplici. Molte patologie cardiovascolari comportano un elevato rischio per il soggetto anche nello svolgimento di semplici routine di allenamento. Risulta pertanto determinante effettuare una corretta valutazione per quanto concerne l'intensità dell'esercizio poiché un eccessivo sforzo può rivelarsi deleterio per la salute dell'anziano. Ulteriori rischi riguardano la possibile compromissione dell'apparato muscolo-scheletrico a seguito di esecuzioni errate, perdita di equilibrio o del mancato impiego di ausili necessari allo svolgimento dell'attività fisica. È importante implementare, quando

necessario, il corretto supporto fisico sia esso da parte di un operatore o di un sostegno per la deambulazione al fine di assistere l'anziano nel completamento di un'attività o di un movimento.

CAPITOLO 5: PROPOSTE OPERATIVE

A seguito dell'analisi degli studi fino a qui esaminati, è stato progettato un piano di intervento per l'esercizio fisico, in collaborazione con una fisioterapista qualificata nel settore, finalizzato a limitare gli esiti avversi della fragilità nei pazienti anziani della Fondazione di Marzotto di Valdagno. La popolazione target variava in un range tra 8 e 20 anziani fragili del reparto di Sant'Anna; la variabilità era dettata dal loro stato di salute fisica, dall'eventuale presenza di dolore articolare e/o dallo stato emotivo (noia, nostalgia di casa, tristezza).

Sebbene il minimo comune denominatore fosse la sindrome geriatrica, concomitante al declino cognitivo, si trattava di un gruppo eterogeneo con età, sesso e funzionalità fisiche differenti.

Ad esempio, le donne indipendenti da ausili disponevano di una migliore capacità fisica nelle attività rispetto alle donne o agli uomini in carrozzina; questo permetteva loro di muoversi nello spazio e di eseguire movimenti più ampi con il corpo, oltre a consentire all'operatore di incrementare l'intensità o la difficoltà dell'esercizio.

DURATA	ESERCIZIO	DESCRIZIONE	PROGRESSIONE
5 minuti	Riscaldamento	(I) Rotazioni del collo a destra e a sinistra; (II) inclinazioni laterali del collo; (III) rotazioni del polso; (IV) rotazioni della spalla con mani fisse in appoggio; (V) raccoglimento del gomito, in cui le mani girano l'una attorno all'altra; (VI) simulazione della pulizia degli specchi, con il braccio teso che effettua movimento circolare su un piano immaginario.	
15 minuti	Lavoro aerobico sulla	(I) Sollevamento delle braccia in alto e all'altezza delle spalle; (II)	


	sedia e lavoro di coordinazione	aperture delle braccia; (III) sollevamento di un braccio in alto e allungamento del controlaterale in avanti; (IV) inclinazioni laterali e rotazioni del busto; (V) flessione in avanti del busto fino alle tibie; (VI) marcia delle gambe; (VII) dorsi flessione di caviglia.	
5 minuti	Esercizi di forza con Softgym over 	(I) pressione della palla tra le mani; (II) allungamento delle braccia in avanti e in alto mantenendo la pressione sulla palla; (III) pressione della palla tra mano e ginocchio; (IV) passaggio della palla al compagno ruotando il busto; (V) adduzioni con palla tra le ginocchia; (VI) contrazione isometrica del quadricipite con palla tra le ginocchia; (VII) pressione della palla nello spazio tra i piedi; (VIII) pressione della palla sotto i piedi.	Gli anziani con meno limitazioni fisiche potevano svolgere gli esercizi in piedi, eccetto il (VI) che necessita dell'utilizzo di una sedia.
10 minuti	Attività di gioco	(I) Bowling; (II) paracadute; (III) basket; (IV) Air Hockey; (V) puzzleball; (VI) golf; (VII) in coppia, un partecipante tira la pallina e l'altro, con un cerchio e dello scotch a richiamare una racchetta, cerca di prendere la pallina.	Gli anziani che presentano una mobilità maggiore possono svolgere ciascun esercizio in piedi, lanciando la palla o afferrando la palla da una distanza più lunga come nel caso del (III) o del (VII) rispettivamente.
5 minuti	Stretching	Defaticamento con richiamo degli esercizi per le braccia e le gambe senza attrezzature.	

Figura 21. Descrizione dell'intervento suddiviso per durata, tipologia di esercizio e progressione.

ATTIVITÀ DI GIOCO

(I) Bowling

A turno ogni partecipante lancia la palla per colpire i birilli. Si possono eseguire più tentativi finché non restano in piedi solo due birilli.

(II) Paracadute

I partecipanti vengono disposti in cerchio e ognuno di loro tiene con le proprie mani un pezzo di paracadute. Successivamente vengono aggiunte due palline che dovranno essere mantenute all'interno del telo. Superata questa fase vengono introdotte sempre più palline aumentando il grado di difficoltà. La finalità del gioco non è solo quella di muovere la parte superiore del corpo, anche con l'aiuto dei compagni, ma anche quella di incrementare la capacità attentiva dei pazienti e di aumentare la coesione del gruppo.



Figura 22. Paracadute.

(III) Basket

Ogni partecipante effettua almeno tre tiri cercando di colpire il canestro. Il canestro dispone di una piantana regolabile in altezza in modo da consentire agli anziani in carrozzina di raggiungere l'obiettivo con maggior facilità.

(IV) Air Hockey

Utilizzando porta fazzoletti in cartone come manopole e un tappo di marmellate come dischetto, si crea lo spazio di gioco sul tavolino (ad esempio, mettendo cuscini di spugna ai lati del tavolo) e si cerca di spingere il dischetto all'interno della porta dell'avversario.



Figura 23. Air Hockey.

(V) Puzzleball

Il gioco prevede di dividere il gruppo a coppie e di utilizzare una tavola di cartone perforata da alcuni buchi. L'obiettivo dell'attività è quello di inclinare la tavola in modo da inserire il maggior numero di palline all'interno dei fori, favorendo la coordinazione, l'intesa tra i compagni e diminuire i tempi di reazione.



Figura 24. Puzzleball.

(VI) Golf

A due tavoli non uniti, si attacca un foglio che presenta un foro al suo interno. Lo scopo è quello di calcolare la traiettoria e lanciare la pallina in direzione del buco, simulando così il golf.

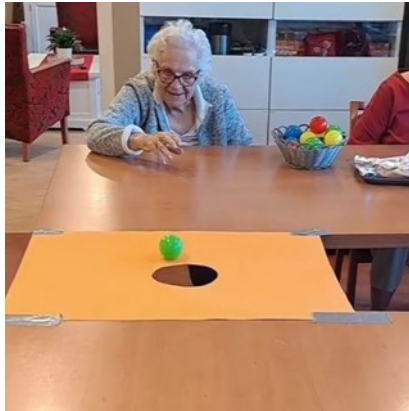


Figura 25. Golf.

(VII) Tennis

Da effettuare in coppia, l'attività presuppone un partecipante intento nel lancio della pallina e l'altro che cerca di catturarla all'interno di un cerchio delimitato da strati di scotch.



Figura 26. Tennis.

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

Sulla base della bibliografia esaminata è possibile affermare che la fragilità è identificabile come una sindrome multifattoriale in cui le variabili predominanti constano la progressiva riduzione della forza muscolare e la perdita di peso corporeo (Landi F et al., 2010).

L'esistenza di fattori determinanti l'aggravarsi della condizione di fragilità quali obesità, tabagismo, poli-terapia farmacologica, consumo di alcol e carenza di vitamina D implica la necessità di sensibilizzare su tali tematiche, intervenendo con programmi pro-attivi dedicati che incoraggino i comportamenti sani e attivi (dieta equilibrata, mantenimento della massa corporea ed esercizio fisico) sfavorendo invece gli atteggiamenti sedentari, l'abuso di alcol e tabacco (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

La manifestazione degli eventi avversi sopraccitati è aggravata dalla degenza ospedaliera e dall'istituzionalizzazione post ricovero (SIGG, 2018). È stato dimostrato che l'attuale protocollo di ospedalizzazione, privo di una concreta attenzione verso le necessità nutrizionali e fisiche degli anziani, costituisce un ostacolo al corretto recupero funzionale dell'anziano e rappresenta un aggravante per la sindrome geriatrica (Gill, 2011).

Le procedure più efficaci volte ad attenuare eventuali conseguenze controproducenti durante la permanenza in ospedale consistono nella valutazione multidimensionale quando seguita da personale ospedaliero qualificato (geriatri, fisioterapisti, assistenti sociali, terapisti occupazionali), nella gestione di spazi che incentivino l'esercizio fisico e nella pianificazione di interventi di follow-up.

Osservando gli studi relativi alla componente dell'esercizio fisico, è possibile affermare che il mantenimento duraturo di uno stile di vita sano e di un'attività fisica regolare costituiscano gli elementi chiave per contrastare l'insorgenza della sindrome di fragilità, lo sviluppo di malattie croniche e di eventi avversi come l'istituzionalizzazione o la morte.

Le ricerche svolte da Bray Nick W et al. (2016) hanno dimostrato che sessioni di 30-45 minuti di esercizio fisico, ripetute 3 volte a settimana, sembrerebbero essere la dose minima raccomandata per avere un impatto positivo sull'organismo. Inoltre dalle ricerche trattate emerge che l'esercizio multicomponente rappresenti lo strumento più efficace e versatile nella prevenzione della fragilità e nel mantenimento di una buona costituzione fisica.

Nello svolgimento dei programmi di allenamento è importante inserire esercizi che richiamano aspetti della vita quotidiana dell'anziano al fine di migliorarne l'indipendenza come ad esempio camminare, fare le pulizie di casa, spostare la spesa.

L'obiettivo delle figure professionali dovrebbe essere quello di incoraggiare gli anziani a adottare uno stile di vita attivo e migliorare la loro aderenza ai programmi di intervento, sia individuale che di gruppo. È altrettanto importante la promozione di iniziative volte a creare un ambiente sicuro, confortevole e stimolante per l'anziano al fine di salvaguardarne non solo la salute fisica ma anche quella mentale.

Le proposte operative da valutare per assistere l'anziano durante il processo di invecchiamento devono tener conto non solo delle variabili relative all'allenamento (frequenza, durata, intensità) ma anche delle eventuali limitazioni funzionali e degli obiettivi che si intende perseguire con la determinata attività.

BIBLIOGRAFIA

1. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations Secretariat: The World at Six Billion. *United Nations, 1999*
2. Department of Economic and Social Affairs. Population Division: World Population Ageing 2019. *United Nations, 2020*
3. Koolhaas W, van der Klink JJ, Groothoff JW, Brouwer S. Towards a sustainable healthy working life: associations between chronological age, functional age and work outcomes. *Eur J Public Health.* 2012 Jun;22(3):424-9. doi: 10.1093/eurpub/ckr035. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21459842.
4. Spirduso, Waneen Wyrick: *Physical Dimensions of Aging.* Champaign, IL: Human Kinetics, 1995
5. Cai, L., Chan, J. S. Y., Yan, J. H., & Peng, K. (2014). Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, Article 31
6. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist.* 1997 Aug;37(4):433-40. doi: 10.1093/geront/37.4.433. PMID: 9279031
7. Estebansari F, Dastoorpoor M, Khalifehkandi ZR, Nouri A, Mostafaei D, Hosseini M, Esmaili R, Aghababaeian H. The Concept of Successful Aging: A Review Article. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):4-10. doi: 10.2174/1874609812666191023130117. PMID: 31657693; PMCID: PMC7403646
8. Jopp DS, Hertzog C. Assessing adult leisure activities: an extension of a self-report activity questionnaire. *Psychol Assess.* 2010 Mar;22(1):108-20. doi: 10.1037/a0017662. PMID: 20230157; PMCID: PMC2841313
9. Crowther MR, Parker MW, Achenbaum WA, Larimore WL, Koenig HG. Rowe and Kahn's model of successful aging revisited: positive

- spirituality--the forgotten factor. *Gerontologist*. 2002 Oct;42(5):613-20. doi: 10.1093/geront/42.5.613. PMID: 12351796
10. Martinson M, Berridge C. Successful aging and its discontents: a systematic review of the social gerontology literature. *Gerontologist*. 2015 Feb;55(1):58-69. doi: 10.1093/geront/gnu037. Epub 2014 May 9. PMID: 24814830; PMCID: PMC4986586
 11. Società Italiana di Gerontologia e Geriatria: Manuale di competenze in Geriatria, 2018.
 12. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*. 1999 Jan;13(1):197-205. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13a36.x. PMID: 10836348
 13. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):253-60. doi: 10.2147/cia.2006.1.3.253. PMID: 18046878; PMCID: PMC2695176
 14. Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Jan;32(1):70-84. doi: 10.1097/00005768-200001000-00012. PMID: 10647532
 15. Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017 May;281(5):471-482. doi: 10.1111/joim.12605. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28345303
 16. Hill KM, Bara AC, Davidson S, House AO. Preventive cardiovascular care for older people: fundamental for healthy ageing? *Age Ageing*. 2013 Nov;42(6):675-6. doi: 10.1093/ageing/aft147. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24096525
 17. Fajemiroye JO, da Cunha LC, Saavedra-Rodríguez R, Rodrigues KL, Naves LM, Mourão AA, da Silva EF, Williams NEE, Martins JLR, Sousa RB, Rebelo ACS, Reis AADS, Santos RDS, Ferreira-Neto ML, Pedrino

- GR. Aging-Induced Biological Changes and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 10;2018:7156435. doi: 10.1155/2018/7156435. PMID: 29984246; PMCID: PMC6015721
18. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res.* 1991 Jun;68(6):1560-8. doi: 10.1161/01.res.68.6.1560. PMID: 2036710
19. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Oct;26(4):1068-79. doi: 10.1016/0735-1097(95)00282-8. PMID: 7560601
20. Hees PS, Fleg JL, Lakatta EG, Shapiro EP. Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2002 Dec 1;90(11):1231-6. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02840-0. PMID: 12450604
21. Mirza M, Strunets A, Shen WK, Jahangir A. Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2012 Nov;28(4):555-73. doi: 10.1016/j.cger.2012.08.005. PMID: 23101571; PMCID: PMC3610528
22. Liu F., Li N., Long B., Fan Y-Y, Liu C-Y, Zhou Q-Y, Murtaza I, Wang K and Li P-F: Cardiac hypertrophy is negatively regulated by miR-541". *Cell Death & Disease, vol. 5, no. 4, Article ID e1171, 2014*
23. AlGhatrif M. and Lakatta E. G.: The conundrum of arterial stiffness, elevated blood pressure, and aging". *Current Hypertension Reports, vol. 17, no. 2, 2015*

24. Chiao YA, Ramirez TA, Zamilpa R, Okoronkwo SM, Dai Q, Zhang J, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice. *Cardiovasc Res*. 2012 Dec 1;96(3):444-55. doi: 10.1093/cvr/cvs275. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22918978; PMCID: PMC3500048
25. Mendes B. L., Ferro M., Rodrigues B., de Souza M. R., Araujo R. C. and de Souza R. R.: Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly. *Medicina (Argentina)*, vol. 72, no. 3, pp. 216–220, 2012
26. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. *Mech Ageing Dev*. 2001 Jul 31;122(10):1049-58. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00238-x. PMID: 11389923
27. Silaghi, A., Piercecchi-Marti, M., Grino, M., Leonetti, G., Alessi, M., Clement, K., Dadoun, F., & Dutour, A. (2008). Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity*, 16(11), 2424-2430
28. Milin A. C., Vorobiof G., Aksoy O. and Ardehali R.: Insights into aortic sclerosis and its relationship with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*, vol. 3, no. 5, Article ID e001111, 2014
29. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, Kirkland JL, Sandri M. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):427-511. doi: 10.1152/physrev.00061.2017. PMID: 30427277; PMCID: PMC6442923
30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia

- in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201
31. Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Théron L, Meunier B, Barboiron C, Combaret L, Taillandier D, Polge C, Attaix D, Picard B, Verney J, Roche F, Féasson L, Barthélémy JC, Béchet D. Skeletal muscle lipid content and oxidative activity in relation to muscle fiber type in aging and metabolic syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 May;70(5):566-76. doi: 10.1093/gerona/glu086. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24939997
32. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, Guralnik JM, Semba RD. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Jul;103(1):17-20. doi: 10.1152/jappphysiol.00133.2007. Epub 2007 Mar 22. PMID: 17379753; PMCID: PMC2646087
33. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb 8. *Erratum* in: *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1328. PMID: 23395245; PMCID: PMC4098658
34. Lavin KM, Roberts BM, Fry CS, Moro T, Rasmussen BB, Bamman MM. The Importance of Resistance Exercise Training to Combat Neuromuscular Aging. *Physiology (Bethesda)*. 2019 Mar 1;34(2):112-122. doi: 10.1152/physiol.00044.2018. PMID: 30724133; PMCID: PMC6586834
35. Cadore EL, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, Gómez M, Rodríguez-Mañas L, Izquierdo M. Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output, and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *Age*

- (Dordr). 2014 Apr;36(2):773-85. doi: 10.1007/s11357-013-9586-z. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24030238; PMCID: PMC4039263
36. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Apr;88(4):1321-6. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1321. PMID: 10749826
37. Frontera WR, Reid KF, Phillips EM, Krivickas LS, Hughes VA, Roubenoff R, Fielding RA. Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Aug;105(2):637-42. doi: 10.1152/japplphysiol.90332.2008. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556434; PMCID: PMC2519941
38. Reid KF, Pasha E, Doros G, Clark DJ, Patten C, Phillips EM, Frontera WR, Fielding RA. Longitudinal decline of lower extremity muscle power in healthy and mobility-limited older adults: influence of muscle mass, strength, composition, neuromuscular activation and single fiber contractile properties. *Eur J Appl Physiol*. 2014 Jan;114(1):29-39. doi: 10.1007/s00421-013-2728-2. PMID: 24122149; PMCID: PMC3945182.
39. Kelly NA, Hammond KG, Bickel CS, et al. Effects of aging and Parkinson's disease on motor unit remodeling: influence of resistance exercise training. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985). 2018 Apr;124(4):888-898. DOI: 10.1152/japplphysiol.00563.2017. PMID: 29357501; PMCID: PMC5972459
40. Hepple RT, Rice CL. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol*. 2016 Apr 15;594(8):1965-78. doi: 10.1113/JP270561. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26437581; PMCID: PMC4933121
41. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):23-67. doi: 10.1152/physrev.00043.2011. PMID: 23303905; PMCID: PMC4073943

42. Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. *Front Aging Neurosci.* 2014 Sep 22;6:246. doi: 10.3389/fnagi.2014.00246. PMID: 25295003; PMCID: PMC4170136
43. Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, Meijer K, Savelberg HH, van Loon LJ. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jan;292(1):E151-7. doi: 10.1152/ajpendo.00278.2006. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16926381
44. McKay BR, De Lisio M, Johnston AP, O'Reilly CE, Phillips SM, Tarnopolsky MA, Parise G. Association of interleukin-6 signalling with the muscle stem cell response following muscle-lengthening contractions in humans. *PLoS One.* 2009 Jun 24;4(6):e6027. doi: 10.1371/journal.pone.0006027. PMID: 19554087; PMCID: PMC2696599
45. O'Bryan SJ, Giuliano C, Woessner MN, Vogrin S, Smith C, Duque G, Levinger I. Progressive Resistance Training for Concomitant Increases in Muscle Strength and Bone Mineral Density in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2022 Aug;52(8):1939-1960. doi: 10.1007/s40279-022-01675-2. Epub 2022 May 24. PMID: 35608815; PMCID: PMC9325860
46. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. *Erratum in: Osteoporos Int.* 2022 Jul 28;: PMID: 35478046; PMCID: PMC9546973
47. Bilezikian John P., Raisz Lawrence G., Rodan Gideon A.: Principles of Bone Biology. Second Edition. Volume 1. *Academic Press, 1996*
48. Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain.* 2008 Nov;131(Pt

- 11):2975-85. doi: 10.1093/brain/awn176. Epub 2008 Aug 12. PMID: 18697910; PMCID: PMC2577808
49. Voelcker-Rehage, C., Godde, B., and Staudinger, U. M.: Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front. Hum. Neurosci.* 5:26. doi: 10.3389/fnhum.2011.00026 2011
50. Brehmer Y, Rieckmann A, Bellander M, Westerberg H, Fischer H, Bäckman L. Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *Neuroimage.* 2011 Oct 15;58(4):1110-20. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.079. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21757013
51. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001 Mar;58(3):498-504. doi: 10.1001/archneur.58.3.498. PMID: 11255456
52. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020 Aug;35:101513. doi: 10.1016/j.redox.2020.101513. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32234291; PMCID: PMC7284931
53. Yanase T, Yanagita I, Muta K, Nawata H. Frailty in elderly diabetes patients. *Endocr J.* 2018 Jan 30;65(1):1-11. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0390. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29238004
54. McEvoy A, Dutton J, James OF. Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult malabsorption in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 Sep 17;287(6395):789-93. doi: 10.1136/bmj.287.6395.789. PMID: 6412829; PMCID: PMC1549133
55. Cao SX, Dhahbi JM, Mote PL, Spindler SR. Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10630-5. doi: 10.1073/pnas.191313598. Epub 2001 Sep 4. PMID: 11535822; PMCID: PMC58517

56. Drozdowski L, Thomson AB. Aging and the intestine. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 21;12(47):7578-84. doi: 10.3748/wjg.v12.i47.7578. PMID: 17171784; PMCID: PMC4088037
57. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, Guralnik JM, Leng SX, Semba RD, Walston JD, Blaum CS, Bandeen-Roche K. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Oct;64(10):1049-57. doi: 10.1093/gerona/glp076. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19567825; PMCID: PMC2737590
58. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2015 Dec 2;15:154. doi: 10.1186/s12877-015-0155-4. PMID: 26626157; PMCID: PMC4667405
59. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255-63. doi: 10.1093/gerona/59.3.m255. PMID: 15031310
60. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2010 Jun;11(5):356-64. doi: 10.1016/j.jamda.2009.11.008. PMID: 20511103
61. Rockwood, K., Mitnitski, A., & MacKnight, C. (2002). Some mathematical models of frailty and their clinical implications. *Reviews in Clinical Gerontology*, 12(2), 109-117. doi:10.1017/S0959259802012236
62. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95. doi: 10.1503/cmaj.050051. PMID: 16129869; PMCID: PMC1188185

63. Bortz WM 2nd. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 May;57(5):M283-8. doi: 10.1093/gerona/57.5.m283. PMID: 11983721
64. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020 Oct 7;20(1):393. doi: 10.1186/s12877-020-01801-7. PMID: 33028215; PMCID: PMC7540438
65. Gobbens RJ, Boersma P, Uchmanowicz I, Santiago LM. The Tilburg Frailty Indicator (TFI): New Evidence for Its Validity. *Clin Interv Aging*. 2020 Feb 21;15:265-274. doi: 10.2147/CIA.S243233. PMID: 32110005; PMCID: PMC7041595
66. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1487-92. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22881367
67. Cecchi Mario, Bellomo Francesco, Figlini Giuseppe, Landini Giancarlo, Macucci Lucia, Massai Danilo, Panigada Grazia, Tonelli Luigi: La fragilità dell'anziano – Linea guida. *Regione Toscana 2013*
68. da Silva VD, Tribess S, Meneguci J, Sasaki JE, Garcia-Meneguci CA, Carneiro JAO, Virtuoso JS Jr. Association between frailty and the combination of physical activity level and sedentary behavior in older adults. *BMC Public Health*. 2019 Jun 7;19(1):709. doi: 10.1186/s12889-019-7062-0. PMID: 31174515; PMCID: PMC6555975
69. Nagai K, Tamaki K, Kusunoki H, Wada Y, Tsuji S, Ito M, Sano K, Amano M, Shimomura S, Shinmura K. Isotemporal substitution of sedentary time with physical activity and its associations with frailty status. *Clin Interv Aging*. 2018 Sep 25;13:1831-1836. doi: 10.2147/CIA.S175666. PMID: 30288035; PMCID: PMC6161709
70. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing*. 2006 Sep;35 Suppl 2:ii37-ii41. doi: 10.1093/ageing/af084. PMID: 16926202

71. Mancini C, Williamson D, Binkin N, Michieletto F, De Giacomi GV; Gruppo di Lavoro Studio Argento. Indagine sulle cadute nella popolazione anziana di undici regioni italiane: Studio Argento 2001-2002 [*Epidemiology of falls among the elderly*]. *Ig Sanita Pubbl.* 2005 Mar-Apr;61(2):117-32. Italian. PMID: 17206182
72. Gama ZA, Gómez-Conesa A. Factores de riesgo de quedas em idosos [Risk factors for falls in the elderly: systematic review]. *Rev Saude Publica.* 2008 Oct;42(5):946-56. Spanish. doi: 10.1590/s0034-89102008000500022. PMID: 18833393
73. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Mar;57(3):B115-25. doi: 10.1093/gerona/57.3.b115. PMID: 11867648
74. Palmer RM. The Acute Care for Elders Unit Model of Care. *Geriatrics (Basel).* 2018 Sep 11;3(3):59. doi: 10.3390/geriatrics3030059. PMID: 31011096; PMCID: PMC6319242
75. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Aug;22(8):1646-1651. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.038. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33191134; PMCID: PMC8113335
76. Cordes T, Bischoff LL, Schoene D, Schott N, Voelcker-Rehage C, Meixner C, Appelles LM, Bebenek M, Berwinkel A, Hildebrand C, Jöllenbeck T, Johnen B, Kemmler W, Klotzbier T, Korbus H, Rudisch J, Vogt L, Weigelt M, Wittelsberger R, Zwingmann K, Wollesen B. A multicomponent exercise intervention to improve physical functioning, cognition and psychosocial well-being in elderly nursing home residents: a study protocol of a randomized controlled trial in the PROCARE (prevention and occupational health in long-term care) project. *BMC*

- Geriatr.* 2019 Dec 23;19(1):369. doi: 10.1186/s12877-019-1386-6. PMID: 31870314; PMCID: PMC6929376
77. Hagell P, Westergren A. Measurement properties of the SF-12 health survey in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(2):185-96. doi: 10.3233/JPD-2011-11026. PMID: 23934920
78. Woolford SJ, Sohan O, Dennison EM, Cooper C, Patel HP. Approaches to the diagnosis and prevention of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Sep;32(9):1629-1637. doi: 10.1007/s40520-020-01559-3. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32356135; PMCID: PMC7508740
79. Schoufour JD, Overvest E, Weijs PJM, Tieland M. Dietary Protein, Exercise, and Frailty Domains. *Nutrients.* 2019 Oct 8;11(10):2399. doi: 10.3390/nu11102399. PMID: 31597289; PMCID: PMC6835617
80. American College of Sports Medicine; Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1510-30. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c. PMID: 19516148
81. American College of Sports Medicine; Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1510-30. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c. PMID: 19516148
82. Bray NW, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Exercise prescription to reverse frailty. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016 Oct;41(10):1112-1116. doi: 10.1139/apnm-2016-0226. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27649859
83. Vina Jose, Rodriguez-Manas Leocadio, Salvador-Pascual Andrea, Tarazona-Santabalbina Francisco Jose and Gomez-Cabrera Mari

- Carmen. Exercise: the lifelong supplement for healthy ageing and slowing down the onset of frailty. *J Physiol* 594.8 (2016) pp 1989–1999
84. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res.* 2013 Apr;16(2):105-14. doi: 10.1089/rej.2012.1397. PMID: 23327448; PMCID: PMC3634155
85. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med.* 2018 Feb;34(1):25-38. doi: 10.1016/j.cger.2017.09.004. PMID: 29129215; PMCID: PMC5726589
86. Watt JR, Jackson K, Franz JR, Dicharry J, Evans J, Kerrigan DC. Effect of a supervised hip flexor stretching program on gait in elderly individuals. *PM R.* 2011 Apr;3(4):324-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.11.012. PMID: 21497318
87. Aguirre LE, Villareal DT. Physical Exercise as Therapy for Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:83-92. doi: 10.1159/000382065. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26524568; PMCID: PMC4712448
88. Fairhall N, Aggar C, Kurrle SE, Sherrington C, Lord S, Lockwood K, Monaghan N, Cameron ID. Frailty Intervention Trial (FIT). *BMC Geriatr.* 2008 Oct 13;8:27. doi: 10.1186/1471-2318-8-27. PMID: 18851754; PMCID: PMC2579913
89. Sadjapong, Uratcha et al. "Multicomponent Exercise Program Reduces Frailty and Inflammatory Biomarkers and Improves Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (2020): n. pag.
90. Law TD, Clark LA, Clark BC. Resistance Exercise to Prevent and Manage Sarcopenia and Dynapenia. *Annu Rev Gerontol Geriatr.*

2016;36(1):205-228. doi: 10.1891/0198-8794.36.205. PMID: 27134329;
PMCID: PMC4849483

91. Mohd Suffian NI, Adznam SN', Abu Saad H, Chan YM, Ibrahim Z, Omar N, Murat MF. Frailty Intervention through Nutrition Education and Exercise (FINE). A Health Promotion Intervention to Prevent Frailty and Improve Frailty Status among Pre-Frail Elderly-A Study Protocol of a Cluster Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020 Sep 10;12(9):2758. doi: 10.3390/nu12092758. PMID: 32927741; PMCID: PMC7551317

RINGRAZIAMENTI

Ci tenevo a ringraziare la professoressa Tatiana Moro per la pazienza, la disponibilità e l'affiancamento durante la stesura della tesi di laurea.

Ringrazio la mia famiglia e soprattutto i miei genitori per aver creduto sempre in me e per avermi supportata fino in fondo, nonostante le mie lune e i periodi bui che abbiamo affrontato.

Ringrazio tre persone fantastiche che l'università mi ha permesso di conoscere: Chiara, Margherita e Stefano. Questo traguardo lo devo anche a voi e al vostro sostegno, non solo nella componente accademica, ma anche nella vita privata. Non avrei superato certe cadute senza di voi.

Ringrazio le mie amicizie valdagnesi: Greta, Michela, Chiara B., Lara, Micaela, Chiara D., Alberto e Mattia.

Voglio ringraziare in particolare due persone che mi hanno sempre affiancata e sostenuta moralmente: Matteo e Fabio. Vi ringrazio per il supporto e la sopportazione, specie nelle settimane antecedenti a questo traguardo. Non vi ringrazierò mai abbastanza per tutto quello che avete fatto e fate per me.

Ringrazio anche la fisioterapista della fondazione "Marzotto" Chiara Marcolin per l'opportunità concessami di seguirla nel suo grande lavoro. Grazie a lei e al suo intervento sono riuscita a confrontarmi con una nuova realtà e a crescere come persona.

Per ultima, ma non meno importante, ringrazio me stessa e la mia perseveranza. Mi ringrazio per non aver mollato ed essere sempre andata avanti, a volte arrancando, ma dritta all'obiettivo.