

# Analisi epidemiologica della fragilità nella coorte di anziani ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging): frequenza, caratteristiche e progressione nel tempo

Lucia Galluzzo<sup>a</sup>, Marianna Noale<sup>b</sup>, Marco Silano<sup>a</sup> e il Gruppo di Lavoro ILSA\*

<sup>a</sup>Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>b</sup>Istituto di Neuroscienze - Sezione Invecchiamento, Consiglio Nazionale Ricerche, Padova

## SUMMARY

### Epidemiological analysis of frailty in the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA) elderly cohort: frequency, characteristics and progression over time

#### Introduction

Frailty is one of the major challenges of global population aging and offers ample potential for effective interventions because of its dynamic nature. Our aim was to conduct a comprehensive longitudinal analysis of its frequency, progression over time and associated factors, in a large cohort of older adults.

#### Materials and methods

Using data from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA) population-based cohort (n=5,632, 65-84), frailty status was operationalized according to Fried criteria (n=2,239). Weighted prevalence and incidence rates were calculated at each ILSA waves (T0 1992-1993, T1 1995-1996, T2 2000-2001). Transitions (n=2,126) among frailty states (non-frail, pre-frail, frail) were analysed also in terms of progression, regression and stability. Associations were investigated through Cox proportional hazard models, controlling for confounders.

#### Results

Prevalence of frailty and pre-frailty at baseline (T0) were 4.0% and 44.6%. Incidence rates per 1,000 person-years for T0-T1 were 7.3 for frailty, and 83.7 for pre-frailty. Prevalence and incidence of frailty were overall higher for women and increased with age. Over the 4-year period T0-T1, the risk of incident disability in Activities of Daily Living tripled for frail subjects. Transitions from non-frail to pre-frail were more frequent among women, while total regression was more frequent for men. More than 10% of subjects had a transition to a better frailty state.

#### Discussion and conclusions

This is the first comprehensive longitudinal analysis of frailty conducted on a nationally representative population-based sample of older adults. Our results show that frailty is a common condition among older individuals, strongly and independently related to incident disability, more frequent among women and with an ample potential for regression over time.

**Key words:** frailty; epidemiology; healthy aging

lucia.galluzzo@iss.it

## Introduzione

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la fragilità si inserisce nel naturale processo di invecchiamento in salute, esponendo l'individuo a una sorta di accelerazione del depauperamento progressivo della capacità funzionale legato all'avanzare dell'età, aumentando la vulnerabilità agli eventi avversi di origine endogena ed esogena e il conseguente incremento del rischio di disabilità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e morte (1).

La fragilità è riconosciuta come entità complessa e multifattoriale, che comprende aspetti fisici, psicologici e socioeconomici. Sebbene sia spesso erroneamente considerata come sinonimo di disabilità o multimorbidità, si potrebbe affermare che mentre la disabilità è

un segnale di declino funzionale, la fragilità è un indicatore di instabilità o di rischio di perdita, o ulteriore perdita, della capacità funzionale (2).

In base a una recente ipotesi sulla storia naturale della fragilità, l'evolversi di questa condizione complessa e dinamica potrebbe essere descritto come una sorta di successione ripetuta tra stati di transizione da uno stato sinfonico, determinato dall'equilibrio omeostatico, verso uno stato cacofonico, causato dallo sbilanciamento di vari sistemi fisiologici e biologici interconnessi tra di loro (3), fino al raggiungimento di un punto critico in cui il sistema stesso viene sopraffatto e non riesce più a mettere in campo le risorse necessarie per ripristinarne l'integrità. Essendo una condizione dinamica, potenzialmente reversibile, con un decorso fluttuante, la fragilità è

(\*) I componenti del Gruppo di lavoro ILSA sono riportati a p. 28.

riconosciuta come una delle principali sfide legate all'invecchiamento globale della popolazione (4, 5). Ciononostante, le evidenze scientifiche sulla sua frequenza sono assai scarse ed estremamente eterogenee, con tassi di prevalenza che negli studi europei variano enormemente (range 2%-75,6%) in base alla definizione di fragilità adottata, al setting e alle caratteristiche della popolazione in studio (6). Inoltre, come evidenziato dalle revisioni della letteratura condotte nell'ambito della Joint Action europea ADVANTAGE sulla fragilità (7), la carenza di dati epidemiologici di riferimento è ancora più consistente riguardo alla storia naturale e ai fattori legati alla sua progressione nel tempo; scarsissime sono, inoltre, le indagini longitudinali di popolazione mirate all'incidenza, alle transizioni e traiettorie temporali e ai fattori protettivi e di rischio a essi associati (8).

L'obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere lo studio epidemiologico sistematico della frequenza, della progressione e dei fattori associati alla fragilità intrapreso in una vasta coorte di anziani, rappresentativa della popolazione italiana e approfonditamente studiata e seguita dal 1992, al fine di fornire le basi di evidenza necessarie per calibrare un'adeguata risposta di salute pubblica volta al mantenimento e al potenziamento del benessere psico-fisico della popolazione anziana in crescente aumento.

## Materiali e metodi

### Popolazione e disegno dello studio

Lo studio della fragilità qui descritto rientra tra le analisi secondarie condotte nell'ambito del progetto epidemiologico ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) (9), la cui finalità primaria consiste nello studio longitudinale della frequenza e dei fattori associati alle principali patologie e alterazioni funzionali età-correlate. La coorte ILSA è costituita da un campione randomizzato e stratificato per sesso ed età ( $n=5.632$ , età 65-84), selezionato dai residenti in otto Comuni italiani: Catania, Casamassima (BA), Fermo, Genova, Impruneta (FI), Napoli, Rubano-Selvazzano (PD), Segrate (MI). I partecipanti sono stati approfonditamente esaminati nel corso di tre indagini in due fasi (screening e conferma clinico-diagnostica), condotte nel 1992-1993 (T0), 1995-1996 (T1) e 2000-2001 (T2), e successivamente seguiti nel tempo attraverso un follow up periodico della mortalità totale e per causa (10).

Lo studio ILSA è stato condotto nel rispetto dei principi etici della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale. Il protocollo

di studio e tutte le procedure utilizzate sono state sottoposte al vaglio e all'approvazione dei Comitati Etici dei centri partecipanti. La partecipazione allo studio è stata subordinata all'ottenimento del consenso informato scritto da parte dei soggetti inclusi nel campione.

### Frequenza della fragilità e associazione con l'incidenza di disabilità

Lo stato di fragilità della coorte è stato ricostruito a posteriori, applicando i criteri del fenotipo fisico di Fried (11): debolezza/ridotta forza muscolare, ridotta velocità dell'andatura, scarsa attività fisica, perdita di peso involontaria, affaticamento/spossatezza (0=non fragile, 1-2=pre-fragile,  $\geq 3$ =fragile). Il campione totale dello studio di fragilità ILSA comprende 2.239 soggetti per i quali è stato possibile operare la verifica a posteriori dei cinque criteri di fragilità in una o più delle tre indagini ILSA (T0  $n=1.992$ ; T1  $n=1.279$ ; T2  $n=1.094$ ; dati non pesati).

Il primo stadio dello studio della fragilità nella coorte ILSA è consistito nella misurazione della frequenza sia in termini trasversali che longitudinali. La prevalenza dello stato di fragilità è stata misurata in tre diversi punti temporali (T0, T1, T2). L'incidenza di nuovi casi è stata calcolata in due intervalli di follow up (T0-T1, T0-T2; durata media 4 e 9 anni) e misurata sia come proporzione cumulativa (percentuale di nuovi casi sulla popolazione a rischio) sia come tasso di incidenza per 1.000 persone-anno (numero di nuovi casi diviso per il tempo in cui ciascuna persona è a rischio di sviluppare la condizione in studio). Nella popolazione a rischio di fragilità sono stati inclusi sia i soggetti non fragili che i pre-fragili all'indagine precedente, mentre per la pre-fragilità sono stati considerati a rischio solo i non fragili.

L'associazione tra stato di fragilità alla baseline e l'insorgenza di disabilità incidente - definita come dipendenza in  $\geq 1$  Activities of Daily Living (ADL) (12) o Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (13) in soggetti non dipendenti al T0 - è stata stimata applicando modelli di regressione di Cox, aggiustati dapprima solo per età e sesso, e successivamente anche per altri possibili fattori di confondimento (stato civile, vivere soli, livello di istruzione, fumo, alcol, comorbidità, deterioramento cognitivo, depressione, body mass index).

Tutti i dati di questa prima fase di studio, approfonditamente descritti in una recente pubblicazione (14), sono stati opportunamente pesati (campione totale pesato  $n=2.457$ ), al fine di consentire la generalizzabilità dei

risultati al segmento di popolazione italiana corrispondente. I pesi utilizzati sono basati sulla frazione campionaria e sulla distribuzione per età e sesso della popolazione italiana di riferimento, secondo i dati del censimento del 1991.

### Transizioni longitudinali tra stati di fragilità

Le transizioni temporali tra assenza di fragilità, pre-fragilità e fragilità (n=1.931) osservate nei due intervalli di follow up T0-T1 e T1-T2 (durata media 4 e 5 anni) sono valutate anche in termini di progressione (peggioramento nello stato di fragilità: da non-fragile a pre-fragile, da non-fragile a fragile e da pre-fragile a fragile), regressione (miglioramento nello stato di fragilità: da pre-fragile a non-fragile, da fragile a pre-fragile e da fragile a non-fragile) e stabilità nella condizione di fragilità (nessun cambiamento dallo stato di fragilità iniziale), includendo nell'osservazione anche la transizione dai tre stati di fragilità a decesso.

La stima della probabilità di transizione tra stati di fragilità attraverso l'applicazione di modelli multistato di Markov è attualmente in corso, così come la stima delle associazioni tra probabilità di transizione e caratteristiche dei partecipanti (costanti nel tempo o soggette a variazioni longitudinali) analizzate per mezzo di modelli di rischio proporzionale di Cox. I risultati presentati in questo articolo sono relativi all'analisi descrittiva della frequenza delle transizioni.

### Analisi statistica

In generale, i dati analizzati sono presentati come medie e deviazioni standard (DS) per le variabili continue, e come frequenza assoluta e percentuali per le variabili categoriche. Nelle statistiche descrittive, la verifica di ipotesi nel confronto tra variabili categoriche è stata testata per mezzo del chi-quadrato o indice di indipendenza, e attraverso il t-test di Student per le variabili continue. Per le variabili continue, la distribuzione normale è stata testata utilizzando il test di Kolmogorov-Smirnov. Tutti i test erano a due code, assumendo come livello di significatività statistica un valore di  $p < 0,05$ . Tutte le analisi sono state condotte utilizzando SAS (versione 9.4).

Per ulteriori dettagli e approfondimenti sui metodi utilizzati nello studio ILSA della fragilità non espressamente descritti in questo articolo, si rimanda a una precedente pubblicazione (14).

### Risultati

La **Tabella 1** riporta un quadro riassuntivo di confronto tra dati pesati e dati non pesati, relativi allo stato di fragilità e alle caratteristiche di base al T0, T1 e T2, utilizzati, rispettivamente, nell'analisi epidemiologica della frequenza e nello studio della progressione temporale.

Dei 2.239 soggetti (dati non pesati) inclusi nel campione dello studio, 1.372 hanno informazioni complete sulla fragilità in due o più indagini e presentano un totale di 2.126 transizioni nello stato di fragilità (**Tabella 2**).

**Tabella 1** - Caratteristiche demografiche e stato di fragilità nelle tre indagini dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), dati pesati e dati non pesati

	<b>T0 1992-93</b>	<b>T1 1995-96</b>	<b>T2 2000-01</b>
<b>Dati pesati</b>			
Donne, %	58,9	56,2	54,6
Età, media $\pm$ DS	71,6 $\pm$ 5,1	74,5 $\pm$ 4,9	78,9 $\pm$ 4,7
Non fragili, n. (%)	1.120 (51,4)	633 (44,0)	419 (33,2)
Pre-fragili, n. (%)	971 (44,6)	718 (49,9)	615 (48,8)
Fragili, n. (%)	87 (4,0)	89 (6,1)	227 (18,0)
<b>Totale, n.</b>	<b>2.178</b>	<b>1.440</b>	<b>1.261</b>
<b>Dati non pesati</b>			
Donne, %	50,5	48,6	46,8
Età, media $\pm$ DS	73,0 $\pm$ 5,2	75,8 $\pm$ 5,1	80,1 $\pm$ 4,9
Non fragili, n. (%)	1.002 (50,3)	561 (43,9)	348 (31,8)
Pre-fragili, n. (%)	896 (45,0)	630 (49,3)	532 (48,6)
Fragili, n. (%)	94 (4,7)	88 (6,9)	214 (19,6)
<b>Totale, n.</b>	<b>1.992</b>	<b>1.279</b>	<b>1.094</b>

**Tabella 2** - Transizioni nello stato di fragilità, per livello di inclusione nello studio di fragilità dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA)

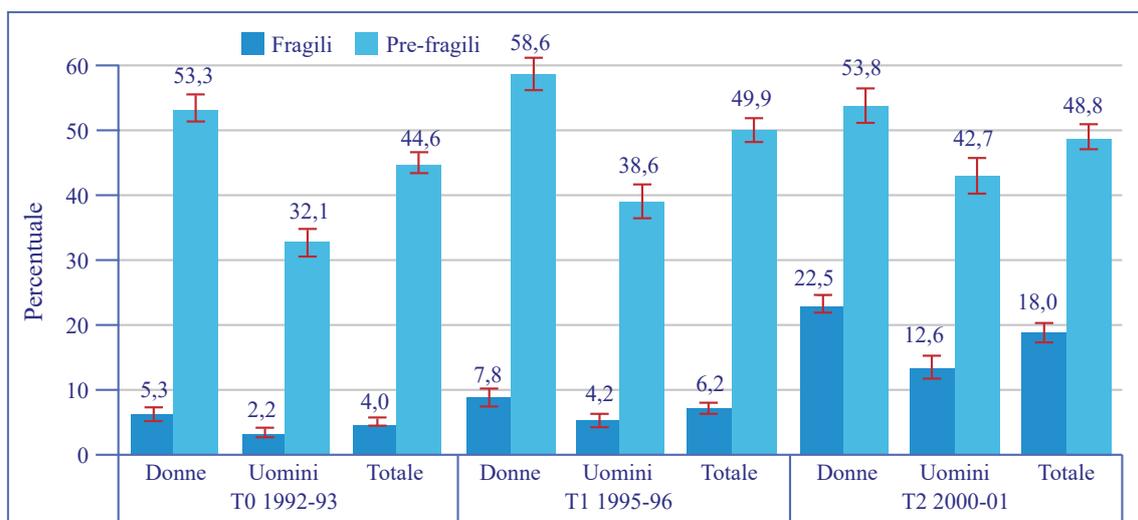
Livello di inclusione	Valutazione fragilità (n. 2.239)			Transizioni		
	T0 1992-1993	T1 1995-1996	T2 2000-2001	Intervallo follow-up	n.	
1	754	754	754	T0-T1 T1-T2	1.508	
2	360	360	-	T0-T1	360	
3	195	-	195	T0-T2	195	
4	-	63	63	T1-T2	63	
5	683	-	-	-	0	
6	-	102	-	-	0	
7	-	-	82	-	0	
<b>Totale</b>	<b>1.992</b>	<b>1.279</b>	<b>1.094</b>		<b>2.126</b>	

### Prevalenza, incidenza e associazione con la disabilità incidente

Al T0 (età media 72 anni), il 4% (IC 95% 3,4-4,6) degli anziani risulta fragile e poco meno della metà (44,6%, IC 95% 43,1-46,1) è in condizione di pre-fragilità. I tassi di prevalenza di fragilità sono pressoché doppi nelle donne rispetto agli uomini in tutte e tre le rilevazioni ILSA (Figura 1). La frequenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, in particolar modo per la fragilità che passa al 6,2% al T1 (IC 95% 5,3-7,1) e al 18,0% al T2 (IC 95% 16,5-19,5).

L'incidenza percentuale di fragilità per l'intervallo T0-T1 è 2,3% (donne 2,6% vs uomini 1,8%) e 7,7% per il periodo T0-T2 (donne 9,1% vs uomini 5,8%), su una popolazione a rischio di 2.091 soggetti. L'incidenza proporzionale di pre-fragilità è 23,6% (donne 28,2% vs uomini 19,4%) per l'intervallo T0-T1 e 24,1% (donne 25,4% vs uomini 22,9%) per l'intero periodo di follow up T0-T2, su una popolazione a rischio di 1.120 persone.

Il tasso di incidenza è di 7,3 (IC 95% 5,2-9,3) nuovi casi di fragilità per 1.000 persone-anno nel segmento T0-T1 e di 11,7 (IC 95% 9,9-13,5) nel T1-T2; i corrispondenti tassi di incidenza per la pre-fragilità sono 83,7 (IC 95% 73,6-93,8) e 39,7 (IC 95% 35,0-44,4) per 1.000 persone-anno. I tassi sono genericamente più elevati nelle donne, sebbene la differenza rispetto ai maschi non sia statisticamente significativa in tutti gli intervalli di follow up. Al contrario, si nota un trend significativo di incremento dei tassi di incidenza di fragilità con l'avanzare dell'età ( $p=0.0208$  T0-T1,  $p=0.0415$  T0-T2). Infine, come illustrato in Tabella 3, indipendentemente dall'età e dal sesso, in entrambi gli intervalli di osservazione si evidenziano tassi di incidenza di fragilità significativamente e considerevolmente più elevati per i pre-fragili alla prima rilevazione, piuttosto che tra i non fragili (T0-T1 14,1 vs 1,9; T0-T2 18,5 vs 6,4).



**Figura 1** - Prevalenza della fragilità e della pre-fragilità nelle tre indagini dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), per sesso (dati pesati)

**Tabella 3** - Confronto tra tassi di incidenza di fragilità in base allo stato di non fragile o pre-fragile all'inizio del periodo di follow up dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), per sesso e classe di età (dati pesati)

	Non fragile alla baseline				Pre-fragile alla baseline			
	Nuovi casi n.	Anni-persona	Tasso incidenza <sup>a</sup> (IC <sup>b</sup> 95%)		Nuovi casi n.	Anni-persona	Tasso incidenza <sup>a</sup> (IC <sup>b</sup> 95%)	
<b>T0-T1<sup>d</sup></b>								
<b>Totale</b>	<b>7</b>	<b>3.667,4</b>	<b>1,9</b>	<b>(0,5-3,3)</b>	<b>41</b>	<b>2.900,5</b>	<b>14,1</b>	<b>(9,8-18,5)</b>
<b>Sesso</b>								
Donne	3	1.709,3	1,8	(-0,2-3,7)	29	2.014,1	14,4	(9,2-19,6)
Uomini	4	1.958,1	2,0	(0,0-4,0)	12	886,4	13,5	(5,9-21,2)
<b>Età (anni) al T0</b>								*
65-69	5	1.816,3	2,8	(0,3-5,2)	10	1.032,5	9,7	(3,7-15,7)
70-74	1	1.184,2	0,8	(-0,8-2,5)	12	1.000,9	12,0	(5,2-18,8)
75-79	0	489,5	0,0	-	11	559,6	19,7	(8,0-31,3)
≥80	1	177,4	5,6	(-5,4-16,7)	8	307,5	26,0	(8,0-44,0)
<b>T0-T2<sup>e</sup></b>								
<b>Totale</b>	<b>50</b>	<b>7.790,2</b>	<b>6,4</b>	<b>(4,6-8,2)</b>	<b>111</b>	<b>6.008,7</b>	<b>18,5</b>	<b>(15,0-21,9)</b>
<b>Sesso</b>								
Donne	29	3.533,9	8,2	(5,2-11,2)	81	4.126,3	19,6	(15,4-23,9)
Uomini	21	4.256,3	4,9	(2,8-7,0)	30	1.882,4	15,9	(10,2-21,6)
<b>Età (anni) al T0</b>								
65-69	23	3.990,8	5,8	(3,4-8,1)	23	2.231,8	10,3	(6,1-14,5)
70-74	13	2.462,4	5,3	(2,4-8,2)	47	2.015,4	23,3	(16,7-30,0)
75-79	5	993,9	5,0	(0,6-9,4)	27	1.176,4	23,0	(14,3-31,6)
≥80	9	343,1	26,2	(9,1-43,4)	14	585,1	23,9	(11,4-36,5)

(a) Tasso di incidenza per 1.000 persone-anno; (b) IC: Intervallo di Confidenza; (c) T0: prima indagine ILSA 1992-93; (d) T1: seconda indagine 1995-96; (e) T2: terza indagine 2000-01; (\*) p < .05

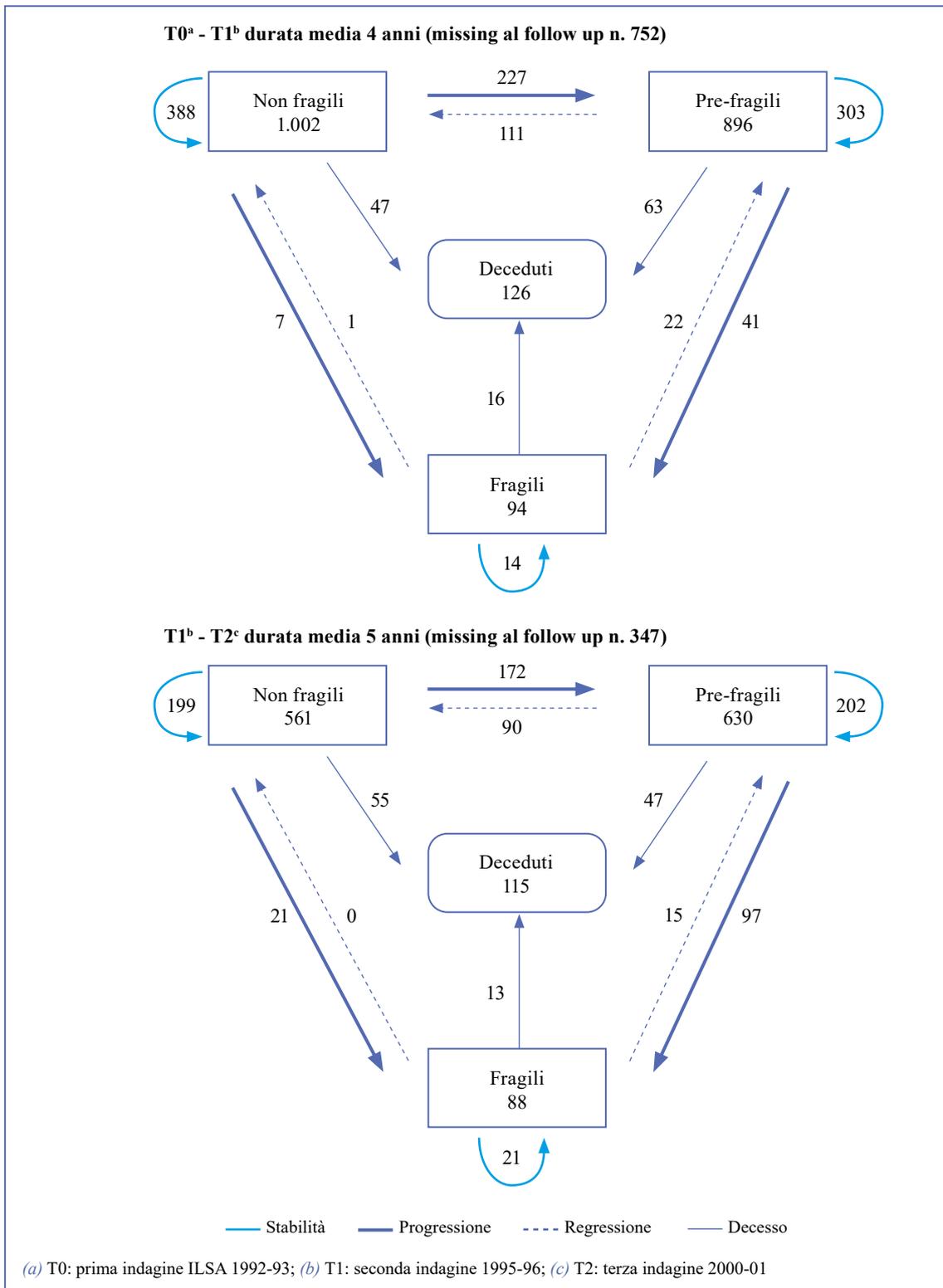
I modelli di regressione di Cox utilizzati per stimare l'associazione tra condizione di fragilità alla baseline e l'insorgenza di disabilità al T1 o al T2, evidenziano che fragili e pre-fragili presentano un rischio maggiore di diventare disabili, soprattutto nelle ADL. L'associazione è più forte per i fragili, più evidente a breve termine e si conferma anche dopo l'aggiustamento per tutti i potenziali fattori confondenti selezionati. Il rischio di diventare dipendente in uno o più ADL in un periodo di 4 anni (T0-T1) è tre volte maggiore nei fragili che nei non fragili alla baseline (HR 3,58, IC 95% 1,97-6,52) e il rischio di disabilità incidente nelle IADL raddoppia (HR 2,56, IC 95% 1,58-4,16). Nello stesso intervallo di tempo, per i pre-fragili il rischio di disabilità nelle ADL e nelle IADL aumenta rispettivamente di oltre l'80% e il 60% (HR 1,82, IC 95% 1,34-2,47; HR 1,65, IC 95% 1,34-2,05). L'interazione con il sesso non risulta significativa in nessuno dei modelli applicati.

### Transizioni nello stato di fragilità

In seguito all'esclusione dei 195 soggetti con informazioni in indagini non consecutive (T0 e T2), il campione studiato nell'analisi descrittiva

delle transizioni qui presentata ammonta a 1.177 anziani, 754 dei quali con informazioni complete nelle tre indagini e transizioni in entrambi gli intervalli di follow up (T0-T1 e T1-T2), 360 con transizioni solo al T0-T1, e 63 al T1-T2, per un totale di 1.931 transizioni tra stati di fragilità osservate nell'intero periodo di follow up (Tabella 2).

La Figura 2 mostra schematicamente il numero e la tipologia delle transizioni tra stati di fragilità (categorizzate anche in termini di stabilità, regressione e progressione) e decesso nei due intervalli di follow up T0-T1 e T1-T2. A partire dai soggetti con valutazione di fragilità al T0 (n=1.992) e al T1 (n=1.279), al netto dei soggetti missing al follow up a causa di rifiuto o informazione insufficiente alla seconda indagine (rispettivamente 752 e 347), le transizioni di fragilità osservate sono 1.114 nel primo intervallo e 932 nel secondo, quelle a decesso 126 e 115. La Tabella 4 mostra la distribuzione per sesso delle transizioni nei due segmenti di follow up, evidenziando come la frequenza delle transizioni da non-fragile a pre-fragile è sensibilmente più elevata nelle donne che negli uomini, mentre la regressione da pre-fragilità ad



**Figura 2** - Numero e tipo di transizioni nello stato di fragilità, incluso il decesso, osservate nei due intervalli di follow up dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), T0-T1 e T1-T2

assenza di fragilità risulta più consistente negli uomini, nei quali però si nota una frequenza di transizioni da fragilità a decesso quasi doppia che nelle donne.

Come evidenziato nella **Figura 3**, oltre il 50% degli anziani esaminati sembra mantenere una condizione stabile nello stato di fragilità, stabilità che tende a decrescere con il progredire dell'età

degli esaminati (età media alla baseline T0-T1 71,6 vs T1-T2 74,5) e con la durata del follow up; analogamente, la frequenza di peggioramento si attesta attorno al 25% nel primo intervallo e al 35% nel secondo. È comunque interessante notare come le possibilità di miglioramento in termini di remissione completa o parziale dello stato di fragilità/pre-fragilità, sebbene contenute, non sembrano influenzate dal fattore temporale, superando il 10% in entrambi i sessi e i periodi di follow up.

### Discussione e conclusioni

Lo studio sistematico della fragilità intrapreso nella coorte di anziani ILSA appare, a oggi, la prima analisi epidemiologica longitudinale della frequenza e della progressione della fragilità, condotta su un vasto campione di popolazione totale, rappresentativo dell'intera popolazione anziana italiana, per il quale si dispone di un esteso set di informazioni sociodemografiche, cliniche e subcliniche di supporto, basate su criteri riconosciuti e standardizzati.

Nella coorte ILSA, la fragilità si conferma come condizione comune nella popolazione anziana. La prevalenza stimata in questo studio è in linea con i risultati riportati in precedenti studi su campioni

analoghi di popolazione totale (15, 16), sebbene potrebbe essere leggermente sottostimata a causa del disegno dello studio, basato su una determinazione a posteriori. In accordo con la precedente letteratura scientifica, la condizione di fragilità e la sua progressione nel tempo risultano fortemente correlati al sesso femminile e all'avanzare dell'età (3, 17, 18, 19).

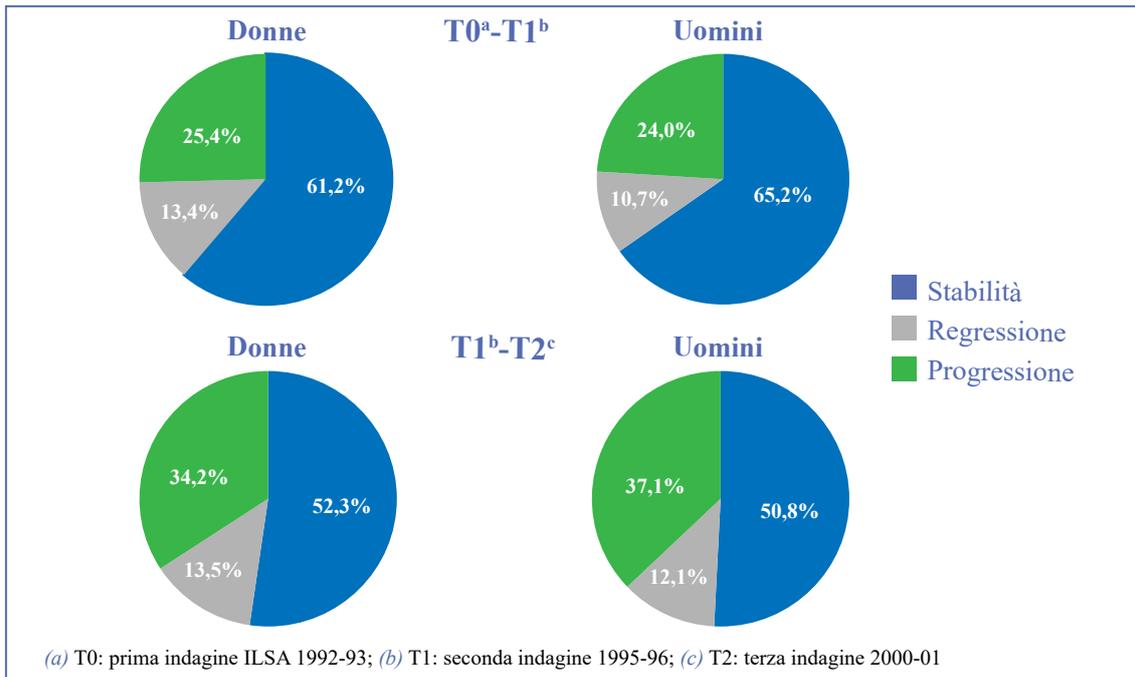
Oltre a essere uno dei rari studi longitudinali della fragilità, il presente lavoro è uno dei pochissimi che calcola tassi di incidenza in anni-persona, che secondo una esaustiva revisione della letteratura sull'argomento (20) risultano essere meno del 10% di quelli disponibili. Applicando i tassi di incidenza ottenuti al segmento di popolazione italiana  $\geq 65$  anni (censimento Istat 2020) e considerando la possibile lieve sottostima attribuibile al disegno di studio retrospettivo, i fragili in Italia sarebbero almeno 500.000 e più di 6 milioni i pre-fragili, in gran parte donne. Il numero di nuovi casi attesi annualmente supererebbe i 100.000 per la fragilità e 1,2 milioni per la pre-fragilità.

A sottolineare l'importanza della condizione di fragilità come obiettivo privilegiato per l'approntamento di interventi di salute pubblica, la fragilità/pre-fragilità risulta essere un forte e indipendente predittore di disabilità, in particolare

**Tabella 4** - Transizioni nello stato di fragilità e a decesso nei due intervalli di follow up dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), per sesso

Stato di fragilità	Non fragile		Pre-fragile		Fragile		Deceduto		Totale n.
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	
<b>T0<sup>a</sup>-T1<sup>b</sup></b>									
Donne									
Da									
Non fragile	123	50,0	108	43,9	2	0,8	13	5,3	246
Pre-fragile	54	17,7	194	63,6	26	8,5	31	10,2	305
Fragile	1	2,6	17	44,7	11	29,0	9	23,7	38
Uomini									
Da									
Non fragile	265	62,7	119	28,1	5	1,2	34	8	423
Pre-fragile	57	26,8	109	51,2	15	7	32	16	213
Fragile	0	0	5	33,3	3	20,0	7	46,7	15
<b>T1<sup>b</sup>-T2<sup>c</sup></b>									
Donne									
Da									
Non fragile	49	33,8	67	46,2	10	6,9	19	13,1	145
Pre-fragile	35	14,6	123	51,5	58	24,3	23	9,6	239
Fragile	0	0	9	32,2	13	46,4	6	21,4	28
Uomini									
Da									
Non fragile	150	49,7	105	34,8	11	3,6	26	11,9	302
Pre-fragile	55	27,9	79	40,1	39	19,8	24	12,2	197
Fragile	0	0	6	28,6	8	38,1	7	33,3	21

(a) T0: prima indagine ILSA 1992-93; (b) T1: seconda indagine 1995-96; (c) T2: terza indagine 2000-01



**Figura 3** - Frequenza percentuale del tipo di transizioni nello stato di fragilità, per sesso, nei due intervalli di follow up dell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), T0-T1 e T1-T2

nelle ADL e soprattutto a breve termine, triplicando il rischio di disabilità incidente nei fragili e raddoppiandolo nei pre-fragili, con risultati comparabili a quelli di studi analoghi (21, 22). La pre-fragilità si rivela inoltre un valido target di prevenzione vista l'alta probabilità di conversione a fragilità nel corso del tempo (tasso di incidenza di fragilità a 4 anni 14,1 per 1.000 persone-anno per i pre-fragili vs 1,9 per i non fragili).

I risultati dell'analisi descrittiva delle transizioni rimarkano un'apparente differenza di genere nell'evolversi della condizione di fragilità, evidenziando una tendenza al peggioramento nello stato di fragilità più marcato nelle donne. Inoltre, fornendo un ulteriore elemento per l'orientamento di interventi di salute pubblica, l'osservazione delle transizioni mostra come la fragilità offra ampi margini di azione per ridurre il carico di malattia e disabilità nella popolazione, essendo reversibile in più del 10% degli anziani.

La prosecuzione dello studio approfondito dei fattori associati all'insorgenza di nuovi casi e alla transizione nello stato di fragilità, attraverso l'analisi multistato attualmente in corso, focalizzata anche sui principali fattori socioeconomici coinvolti, sarà fondamentale per districare la successione temporale tra determinanti e outcome, individuando possibili cluster, traiettorie o catene causali implicati nel recupero o nella compromissione delle capacità funzionali, al fine di fornire informazioni essenziali per l'elaborazione di una strategia articolata di interventi sociosanitari.

#### Citare come segue:

Galluzzo L, Noale M, Silano M e il Gruppo di Lavoro ILSA. Analisi epidemiologica della fragilità nella coorte di anziani ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging): frequenza, caratteristiche e progressione nel tempo. *Boll Epidemiol Naz* 2023;4(2):20-28.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno.

**Finanziamenti:** L'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), inizialmente coordinato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), è stato finanziato nell'ambito del Progetto Finalizzato Invecchiamento 1992-95 (sotto-progetto 2 Studio Longitudinale). Successivamente è stato finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito dei programmi di ricerca Epidemiologia dell'Anziano e Previsione del Fabbisogno Sanitario dell'Anziano, coordinati rispettivamente da Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Regione Toscana.

**Authorship:** tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

#### Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization. *World report on aging and health*. Luxembourg: WHO; 2015.
2. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997;26(4):315-8. doi: 10.1093/ageing/26.4.315.: 9271296
3. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging* 2021;1(1):36-46. doi: 10.1038/s43587-020-00017-z
4. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health* 2015;73(1):19. doi: 10.1186/s13690-015-0068-x

5. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17(3):188-92. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.016
6. O'Caioimh R, Galluzzo L, Rodriguez-Laso Á, Van der Heyden J, Ranhoff AH, Lamprini-Koula M, et al. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita* 2018;54(3):226-38.
7. Galluzzo L, Feraldi A, Gruppo di lavoro WP5 della Joint Action ADVANTAGE. Il quadro epidemiologico della fragilità dell'anziano dai risultati della Joint Action europea ADVANTAGE. *Boll Epidemiol Naz* 2020;1(1):19-23.
8. Galluzzo L, O'Caioimh R (Ed.). Monographic section. Epidemiology, surveillance and population screening of frailty. Results from the systematic reviews of the European Joint Action ADVANTAGE. Preface. *Ann Ist Super Sanita* 2018;54(3):223-5. doi: 10.4415/ANN\_18\_03\_09
9. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, et al. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano)*. 1994;6(6):464-73. doi: 10.1007/BF03324279
10. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):995-1002. doi: 10.1093/ije/26.5.995
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
12. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10(1):20-30. doi: 10.1093/geront/10.1\_part\_1.20
13. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179-86. PMID: 5349366
14. Galluzzo L, Noale M, Maggi S, Feraldi A, Baldereschi M, Di Carlo A, et al. Frailty Prevalence, Incidence, and Association with Incident Disability in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Gerontology* 2023;69(3):249-60. doi: 10.1159/000525581
15. Gonzales-Turín JM, Rodríguez-Laso Á, Carnicero JA, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L. Relationship between self-reported visual impairment and worsening frailty transition states in older people: a longitudinal study. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(9):2491-8. doi: 10.1007/s40520-020-01768-w
16. Choi J, Ahn A, Kim S, Won CW. Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly With National Population-Based Surveys. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(7):548-50. doi: 10.1016/j.jamda.2015.02.004
17. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(6):675-81. doi: 10.1093/gerona/glp012
18. Wu C, Smit E, Xue QL, Odden MC. Prevalence and Correlates of Frailty Among Community-Dwelling Chinese Older Adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;73(1):102-8. doi: 10.1093/gerona/glx098
19. Zheng Z, Guan S, Ding H, Wang Z, Zhang J, Zhao J, et al. Prevalence and Incidence of Frailty in Community-Dwelling Older People: Beijing Longitudinal Study of Aging II. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(6):1281-6. doi: 10.1111/jgs.14135
20. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Zullo AR, et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e198398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8398
21. Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015;5(9):e008462. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008462
22. Liu HX, Ding G, Yu WJ, Liu TF, Yan AY, Chen HY, et al. Association between frailty and incident risk of disability in community-dwelling elder people: evidence from a meta-analysis. *Public Health* 2019;175:90-100. doi: 10.1016/j.puhe.2019.06.010

#### (\*) Componenti del Gruppo di lavoro ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging)

E. Scafato, G. Farchi, L. Galluzzo, C. Gandin, Istituto Superiore di Sanità, Roma; A. Capurso, F. Panza, V. Solfrizzi, V. Lepore, P. Livrea, Università di Bari; L. Motta, G. Carnazzo, M. Motta, P. Bentivegna, Università di Catania; S. Bonaiuto, G. Cruciani, D. Postacchini, Istituto Nazionale Riposo e Cura Anziani (INRCA), Fermo; D. Inzitari, L. Amaducci, Università di Firenze; A. Di Carlo, M. Baldereschi, Istituto di Neuroscienze, CNR, Firenze; C. Gandolfo, M. Conti, Università di Genova; N. Canal, M. Franceschi, Istituto San Raffaele, Milano; G. Scarlato, L. Candelise, E. Scapini, Università di Milano; F. Rengo, P. Abete, F. Cacciatore, Università di Napoli; G. Enzi, L. Battistin, G. Sergi, G. Crepaldi, Università di Padova; S. Maggi, N. Minicucci, M. Noale, Istituto di Neuroscienze – sezione Invecchiamento, CNR, Padova; F. Grigoletto, E. Perissinotto, Istituto di Igiene, Università di Padova; P.U. Carbonin, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.