



Le co-morbidità complesse come base della fragilità

Complex comorbidities as a basis of frailty

Antonello Marcigliano
SIMG Potenza

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Le co-morbidità complesse come base della fragilità
Rivista SIMG 2025;
32 (03):56-59.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Invecchiamento italiano e paradosso della sopravvivenza

L'Italia è oggi uno dei paesi più longevi al mondo con un'aspettativa di vita che, di contro, ha determinato nella popolazione un accumulo di patologie multiple e condizioni croniche. Non si tratta più solo di sopravvivere a un primo evento patologico (infarto, ictus, cancro, ecc.), ma di convivere con le conseguenze e le multimorbidità che conseguono. Quasi tutti gli ultrasessantenni che entrano nello studio di un MMG presentano un insieme di malattie croniche e terapie farmacologiche concomitanti che interagiscono fra loro. Questa realtà impone un cambio di prospettiva: passare dalla cura della singola patologia e giungere alla gestione globale della persona anziana.

Un lessico condiviso: capire i cluster di co-morbidità

Chi lavora sul territorio sa bene che non tutte le combinazioni di malattie croniche si equivalgono in termini di ricorrenza nel paziente anziano. Studi di grandi coorti e revisioni sistematiche¹ hanno permesso di identificare alcuni cluster (aggregati ricorrenti) di co-morbidità che tendono a presentarsi più spesso negli anziani: il cluster cardio-respiratorio, il cluster cardio-metabolico-renale e il cluster neuro-psico-fisico.

Il cluster cardio-respiratorio

La convivenza di BPCO e scompenso cardiaco è frequente e ciascuna condizione aggrava l'altra: la broncopatia ostruttiva aumenta il carico sul cuore destro (cuore polmonare cronico) e peggiora l'ossigenazione del miocardio; lo scompenso riduce l'apporto di sangue ossigenato ai muscoli respiratori e favorisce edema nei bronchi. Entrambe condividono inoltre una diffusa disfunzione endoteliale vascolare e un'infiammazione sistemica di basso grado.

Scompenso cardiaco e BPCO formano un binomio pericoloso, associato a maggior tasso di ospedalizzazioni e a una mortalità a 12 mesi quasi doppia rispetto al solo scompenso, pertanto, la gestione ottimale di un paziente che rientra nel cluster cardio-respiratorio deve tenere conto delle interazioni tra i due organi².

Nello specifico:

- La *European Respiratory Society* (ERS), raccomanda espressamente di non sospendere i beta-bloccanti cardioselettivi nei pazienti con BPCO stabile³.
- La Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomanda di introdurre precocemente gli inibitori di SGLT2 (es. dapagliflozin, empagliflozin) nei pazienti con scompenso⁴.

Dal punto di vista pratico-operativo, gestire un paziente con BPCO e scompenso richiede un monitoraggio intensivo e integrato dei due organi attraverso l'utilizzo di saturimetro e tracciamento del peso corporeo, in particolare variazioni di peso superiori a 2 kg in tre giorni dovrebbero allertare il paziente e il MMG, perché indicano ritenzione idrica e peggioramento dello scompenso⁵.

In sintesi, nel cluster cardio-respiratorio è fondamentale integrare linee guida cardiologiche e pneumologiche.

Il cluster cardio-metabolico-renale

Diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa e malattia renale cronica formano un vero e proprio triangolo patogenetico in cui ciascuna condizione alimenta le altre: il diabete danneggia i reni e il sistema vascolare; i reni malfunzionanti peggiorano la pressione e l'equilibrio idro-elettrolitico; la pressione alta e il sovraccarico volumetrico stressano il cuore, che a sua volta risente del danno metabolico del diabete.

Per spezzare questo circolo vizioso, le nuove linee guida internazionali propongono un approccio multi-farmaco integrato. In particolare, le linee guida KDIGO 2024 (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)⁶ per la gestione della malattia renale cronica esaltano il valore di alcune classi farmaceutiche:

1. ACE-inibitori o ARB (bloccante del sistema renina-angiotensina), per ridurre la pressione intraglomerulare nel rene e la proteinuria, proteggendo il rene e il cuore.
2. Inibitori di SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2), per rallentare la perdita di filtrato glomerulare e fornire benefici multipli su glicemia, peso e

scompenso. Studi cardiorenali come CREDENCE, DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY hanno mostrato che gli SGLT2-inibitori, oltre a controllare la glicemia, conferiscono un effetto nefroprotettivo diretto.

3. **Agonisti recettoriale del GLP-1** (GLP-1 RA, es. liraglutide, dulaglutide, semaglutide), migliorano il controllo glicemico e il peso corporeo, ma anche per i benefici cardiovascolari e renali emersi dagli studi. Originariamente introdotti per la loro efficacia ipoglicemizzante con perdita di peso, i GLP-1 RA hanno rivelato nei trial (LEADER, REWIND, SUSTAIN e altri) effetti cardio-renali protettivi aggiuntivi: riducono l'infiammazione e lo stress ossidativo, abbassano l'albuminuria, rallentano il declino dell'eGFR e diminuiscono il rischio di peggioramento della funzione renale.
4. **Finerenone** (antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi, nsMRA), per modulare la fibrosi e l'infiammazione renale. Finerenone, testato negli studi FIDELIO-DKD e FIDGARO-DKD, ha dimostrato di ridurre la progressione della nefropatia diabetica (ritardando l'aumento della creatinina e l'insorgenza di dialisi) e contemporaneamente di abbassare il rischio di eventi cardiovascolari (scompenso e morte CV) nei pazienti con diabete tipo 2 e CKD. Il suo meccanismo – bloccare selettivamente i recettori dell'aldosterone nei tessuti – contrasta quella componente di infiammazione e fibrosi renale che né ACEi/ARB, né SGLT2i, né GLP-1 RA riescono da soli a controllare. Finerenone si è quindi affermato come quarta arma specifica per la protezione cardio-renale nei diabetici.

Il MMG deve mirare a: ottimizzare la pressione, personalizzare l'HbA1c in base all'età e alle comorbidità, e implementare gradualmente i quattro pilastri farmacologici. L'impegno richiesto è certamente elevato ma i benefici potenziali sono enormi.

Il cluster neuro-psico-fisico

Sotto l'etichetta "neuro-psico-fisico" rientra un cluster di condizioni che include il declino cognitivo, i sintomi depressivi e la sarcopenia. A prima vista, potrebbero sembrare ambiti distanti – cervello, umore, muscoli – ma in realtà numerose evidenze mostrano che queste condizioni si alimentano reciprocamente, costituendo un vero e proprio circuito fisiopatologi-

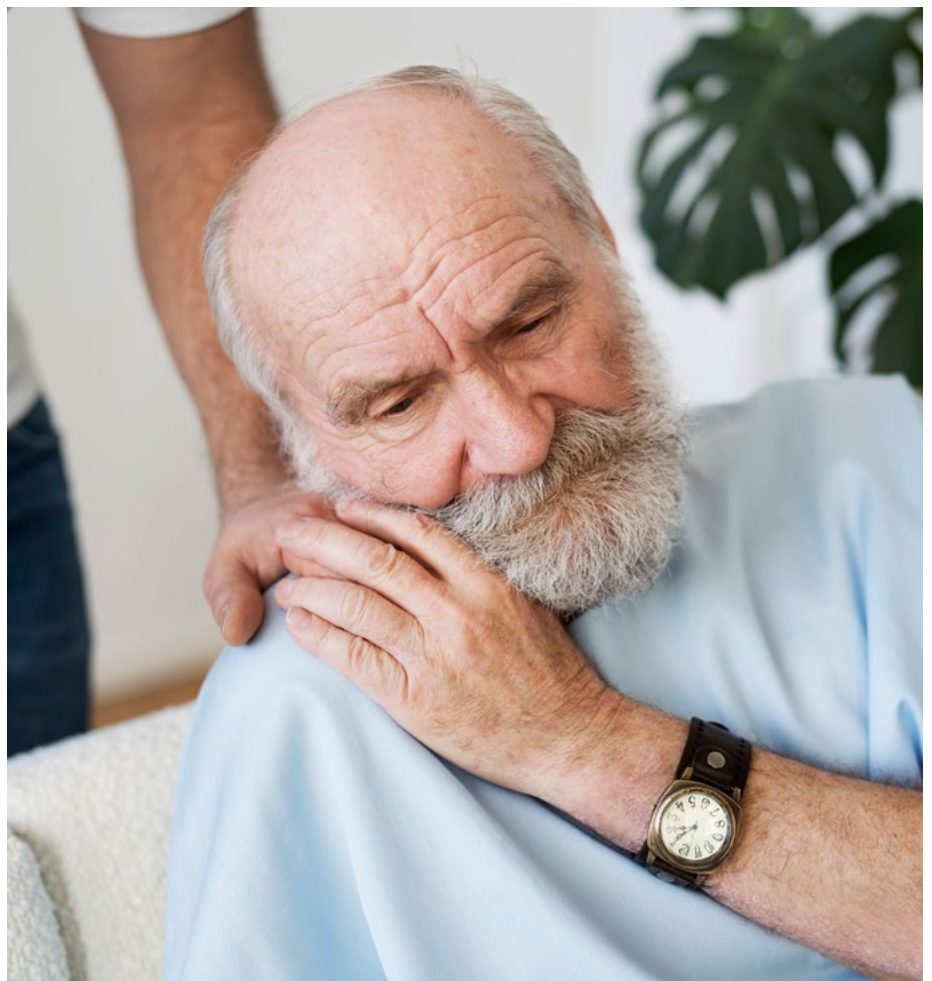
co mente-corpo. Una coorte di oltre 7000 anziani seguita per 4 anni, pubblicata su *Brain Sciences* nel 2025, ha mostrato in modo chiaro che la presenza di sarcopenia all'inizio dello studio aumentava drasticamente la probabilità di un deterioramento cognitivo nel tempo. In termini numerici i partecipanti sarcopenici avevano molte più probabilità di trovarsi, dopo 4 anni, nel gruppo a basso e declinante livello cognitivo rispetto ai non sarcopenici⁷.

Il muscolo "parla" al cervello e viceversa. Un anziano che perde massa muscolare va incontro non solo a debolezza fisica ma anche a un aumentato rischio di declino cognitivo, e un anziano depresso tende a muoversi di meno, accelerando la sarcopenia. Riconoscere questo cluster neuro-psico-fisico significa capire che in un paziente anziano apatico, rallentato e dimagrito non basta occuparsi separatamente della memoria, dell'umore o del tono muscolare: va affrontato il quadro d'insieme in quanto potenziare anche solo uno di questi domini può aiutare gli altri.

Come intercettare precocemente il clu-

ster neuro-psico-fisico? L'OMS suggerisce, nell'ambito del programma ICOPE (*Integrated Care for Older People*), di screenare annualmente alcune funzioni chiave dell'anziano: tra queste, la forza muscolare (misurabile con il semplice test della forza di presa manuale) e la velocità del cammino su breve distanza. Questi test sono rapidi e predittivi: valori inferiori a 27 kg di forza nella mano dominante per un uomo (o <20 kg per una donna) indicano ridotta forza muscolare, mentre una velocità di cammino pari 4 metri in più di 5 secondi segnala una probabile sarcopenia e rischio di caduta. Questi *cut-off*, proposti inizialmente dalla *European Working Group on Sarcopenia*, sono stati adottati come soglie di allarme anche dall'OMS nel contesto ICOPE e risultano facilmente misurabili, in qualunque contesto di cura.

Gli interventi fisici, in particolare l'esercizio fisico praticato almeno due volte a settimana, migliorano in modo significativo la massa e la forza muscolare oltre ad avere effetti benefici sulle funzioni cognitive e sull'umore⁸.



Accanto all'esercizio, vanno corrette eventuali cause aggravanti. Un punto cruciale è lo stato vitaminico D: l'ipovitaminosi D è diffusissima negli anziani (fino al 40-90% degli over 75 ha livelli <30 ng/mL di 25(OH)D) ed è associata a sarcopenia e instabilità posturale. La supplementazione di vitamina D in soggetti carenti è raccomandata (di solito 800-1000 UI/die), poiché migliora la funzione muscolare prossimale e riduce il rischio di cadute e fratture. Altro intervento spesso necessario è un supporto nutrizionale proteico: se un anziano è in sarcopenia conclamata, aumentare leggermente l'apporto proteico (fino a ~1-1.2 g/kg/die, compatibilmente con la funzione renale) e aggiungere aminoacidi essenziali o supplementi nutrizionali può fornire i substrati per la ricostruzione muscolare quando si inizia l'allenamento.

Non meno importante, nel cluster neuro-psico-fisico, è l'attenzione alla sfera psicologica. Qualora vengano identificati sintomi depressivi clinicamente rilevanti, essi vanno trattati con supporto psicologico e, se necessario, con terapia farmacologica a basso dosaggio. Gli anziani in cui si riesce a ridurre la sintomatologia depressiva mostrano parallelamente un miglioramento nelle prestazioni motorie e cognitive.

In sintesi, nel cluster neuro-psico-fisico la strategia vincente è intervenire su tutti i fronti: mobilitare il paziente (esercizio di resistenza, attività fisica quotidiana), ottimizzare i fattori biologici (vitamina D, nutrizione) e supportare la mente (trattare la depressione, stimolare le funzioni cognitive). Questa visione integrata massimizza le chance di mantenere l'anziano in uno stato di autonomia e buona qualità di vita più a lungo, prevenendo quell'evoluzione ingravescente verso la disabilità e la demenza conclamata.

Il fardello farmacologico: perché la sottrazione è cura

In un sistema che per decenni ha visto il progresso medico coincidere con l'aggiunta

di nuovi farmaci e terapie, oggi ci si rende conto che sottrarre può essere importante quanto aggiungere, soprattutto nell'anziano fragile con multimorbilità.

La polifarmacoterapia (spesso definita come l'uso concomitante di ≥5 farmaci) è quasi la norma negli ultra70enni, ma comporta rischi noti: reazioni avverse, interazioni farmacologiche, scarsa aderenza, declino cognitivo e cadute. "Deprescribing" è il termine anglosassone entrato nell'uso per indicare il processo strutturato di riduzione o sospensione dei farmaci non necessari o potenzialmente dannosi.

Il Consorzio Scientifico Italiano, del quale la SIMG è parte attiva, ha prodotto un position statement⁹ in cui si delinea un percorso in quattro tappe per la deprescrizione sicura ed efficace:

1. **Riconciliazione** (*medication reconciliation*) – fare l'inventario completo di tutti i farmaci assunti dal paziente, prescritti e da banco, inclusi integratori e fitoterapici, per avere il quadro reale (spesso il paziente assume cose che il medico non sa oppure doppioprescritti da specialisti diversi). Questa fase include l'identificazione di farmaci potenzialmente inappropriati secondo criteri standard (es. criteri Beers, criteri STOPP).

2. **Analisi rischio-beneficio** – per ciascun farmaco, valutare l'indicazione attuale, l'efficacia attesa alla luce dell'età e delle comorbidità e i possibili effetti avversi cumulativi.

Ad esempio, un inibitore di colinesterasi per demenza avanzata ha ancora beneficio? Un PPI cronico senza indicazione può essere tolto? Un benzodiazepinico assunto da anni è causa di instabilità?

Questa fase richiede competenza clinica e, se possibile, l'ausilio di strumenti come i criteri STOPP/START (che elencano rispettivamente farmaci da *sospendere* e terapie da *iniziare* se mancanti

negli anziani) o la lista FORTA (che classifica i farmaci da A = appropriato a D = da evitare negli anziani).

3. **Piano concordato** – dopo aver identificato i farmaci potenzialmente da sospendere o ridurre, si discute con il paziente (e caregiver) e si stabilisce un piano graduale. Deprescrizione, infatti, non significa togliere tutto di colpo: alcuni farmaci vanno scalati lentamente (es. benzodiazepine, beta-bloccanti), altri vanno tolti uno alla volta per monitorare gli effetti. Si fissano priorità (ad esempio prima eliminare i farmaci ad alto rischio di effetti anticolinergici o sedativi che causano cadute, poi eventualmente quelli duplicati in eccesso per la stessa indicazione, ecc.) e si stabilisce come monitorare i sintomi di rimbalzo o recidive della patologia originale.

4. **Revisione e follow-up** – il processo non finisce con la sospensione. Occorre rivalutare il paziente dopo qualche settimana o mese, verificare se ci sono stati miglioramenti (es. meno capogiri, meno confusioni) o peggioramenti (es. ricomparsa del sintomo che il farmaco controllava). Quindi, si può decidere di reintrodurre un farmaco se necessario o proseguire riducendo altri farmaci inappropriati. L'importante è documentare tutto e mantenere un approccio flessibile e centrato sul paziente.

Deprescrivere, in sintesi, va concepito non come "togliere terapia" ma come fare una terapia della sottrazione: un atto terapeutico attivo quanto la prescrizione, orientato a ridurre il "fardello farmacologico" che grava sul paziente fragile, lasciando meno molecole ma più efficaci e più sicure con risultati convincenti in termini di prevenzione di eventi avversi (cadute, confusione, ospedalizzazioni da reazioni avverse) nel contesto di un complessivo miglioramento dell'*outcome* globale del paziente.

Conclusioni

Le co-morbidità complesse non sono un insieme di sintomi episodici, bensì la lente attraverso cui leggere l'intero fenomeno della fragilità dell'anziano.

Un paziente che entra nello studio del MMG con un elenco di problemi (diabete, cardiopatia, artrosi, depressione...) ci sta in realtà dicendo che la sua salute va considerata in un continuum, dove le malattie interagiscono e cumulano effetti sul suo equilibrio globale.

Riconoscere i *cluster* di co-morbidità più critici (cardio-respiratorio, cardio-metabolico-renale, neuro-psico-fisico) permette di anticipare il decorso: ad esempio, sapere che BPCO e scompenso insieme raddoppiano il rischio di esiti avversi ci spinge a intensificare il monitoraggio e la terapia; sapere che diabete, ipertensione e nefropatia cronica formano un circuito ci porta a trattarli con un approccio integrato aggressivo.

Valutare mobilità, nutrizione, umore e gli altri domini serve a "valutare prima che accada" e intervenire subito.

Un altro messaggio fondamentale è l'importanza di ridurre il sovraccarico farma-

cologico: *less is more* quando si tratta di polifarmacia nell'anziano fragile. Deprescrivere farmaci inutili o dannosi diventa essa stessa una terapia, capace di migliorare l'equilibrio fisiologico del paziente (meno sedazione, meno ipotensione ortostatica, meno confusione) e di prevenire incidenti come le cadute.

L'impegno necessario è considerevole: richiede formazione, tempo, lavoro in team, supporti informatici. Ma i ritorni sono straordinari in termini di autonomia preservata, ricoveri evitati e risorse risparmiate.

Bibliografia

1. Prados-Torres A, et al. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:254-66.
2. Axson EL, et al. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020;21:54.
3. Karimi et al. *ERJ Open Research* 2021;7:00624-2020
4. Rashed A, et al. The 2023 ESC heart failure guideline update and its implications for clinical practice. *Br J Cardiol* 2024;31:023.
5. Flodgren G, et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD002098.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105:S1-S150.
7. Jin S, et al. Longitudinal trajectories of cognitive function among Chinese middle-aged and older adults: the role of sarcopenia and depressive symptoms. *Brain Sci* 2025;15:408.
8. Li W, et al. Research progress on resistance exercise therapy for improving cognitive function in patients with AD and muscle atrophy. *Front Aging Neurosci* 2025;17:1552905.
9. Carollo M, et al. Medication review and deprescribing in different healthcare settings: a position statement from an Italian scientific consortium. *Aging Clin Exp Res* 2024;36:63.