



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA**

Scuola di Economia e Statistica

Corso di laurea in

STATISTICA E GESTIONE DELLE INFORMAZIONI

# **FRAGILITÀ E MORTALITÀ: una revisione sistematica e una meta-analisi**

Relatore: Prof.ssa Antonella Zambon

Andrea Millone mat.846588

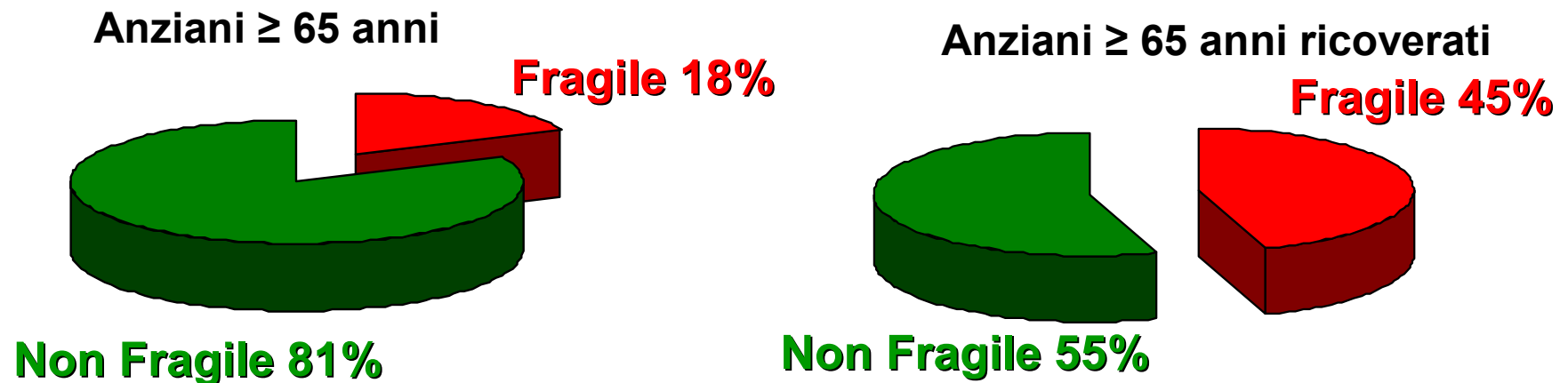
A.A. 2021/2022

## INTRODUZIONE

Il numero di persone di età  $\geq 65$  anni è in rapido aumento e si prevede che nel 2050 a livello mondiale arriverà a 1,5 miliardi.

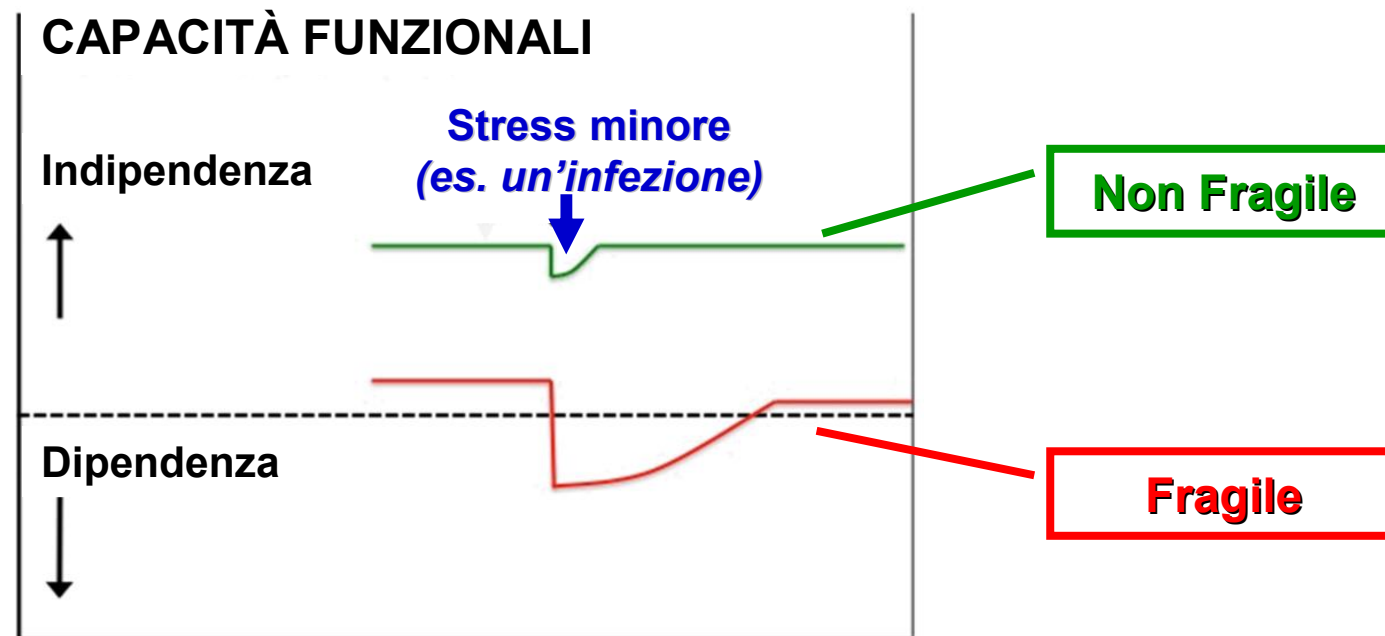
Una condizione strettamente legata all'anzianità è la fragilità che spiega perchè individui della stessa età possono avere rischi di eventi avversi diversi.

### Prevalenza della Fragilità (Europa)



## Definizione di FRAGILITÀ

La fragilità è una condizione caratterizzata da un declino del funzionamento in più sistemi fisiologici, accompagnato da un'elevata vulnerabilità ai fattori di stress.



La fragilità comporta un rischio elevato di molteplici esiti avversi per la salute, come ospedalizzazione, disabilità, istituzionalizzazione e morte.

# Misurare la Fragilità

Diversi strumenti di misurazione della fragilità sono stati applicati in vari contesti.

## FRAILTY INDEX (FI)

valuta la fragilità in base al numero di deficit di salute,  
per costruirlo sono necessarie almeno 30 variabili.

Capital Health  
Comprehensive Geriatric Assessment

WNL = Within Normal Limits ASST = Assisted

☐ Cognition ☐ WNL ☐ CIND ☐ MCI ☐ Dementia ☐ Delirium MMSE: \_\_\_\_\_ FAST: \_\_\_\_\_  
Chief lifelong occupation: \_\_\_\_\_ Education (years): \_\_\_\_\_

☐ Emotional ☐ WNL ☐ ↓ Mood ☐ Depression ☐ Anxiety ☐ Fatigue ☐ Hallucination ☐ Delusion ☐ Other

☐ Motivation ☐ High ☐ Usual ☐ Low Health Attitude ☐ Excellent ☐ Good ☐ Fair ☐ Poor ☐ Couldn't say

☐ Communication ☐ Speech ☐ WNL ☐ Impaired Hearing ☐ WNL ☐ Impaired Vision ☐ WNL ☐ Impaired

☐ Strength ☐ WNL ☐ Weak Upper: PROXIMAL DISTAL Lower: PROXIMAL DISTAL

☐ Exercise ☐ Frequent ☐ Occasional ☐ Not

☐ Balance ☐ Balance Falls ☐ WNL N Y Impaired Number

☐ Mobility ☐ Walk Outside ☐ IND ☐ SLOW ☐ ASST ☐ Can't ☐ IND ☐ SLOW ☐ ASST ☐ Can't

☐ Nutrition ☐ Weight Appetite ☐ GOOD UNDER OVER OBESE ☐ STABLE ☐ LOSS ☐ GAIN

☐ Elimination ☐ Bowel Bladder ☐ CONT ☐ CONSTIP ☐ INCONT ☐ CONT ☐ CONSTIP ☐ INCONT

☐ ADLs ☐ Feeding ☐ IND ☐ ASST ☐ DEP ☐ IND ☐ ASST ☐ DEP

☐ IADLs ☐ Cooking ☐ IND ☐ ASST ☐ DEP ☐ IND ☐ ASST ☐ DEP

☐ Sleep ☐ Normal ☐ Disrupted ☐ Daytime drowsiness ☐ Socially Engaged ☐ Frequent ☐ Occasional ☐ Not

☐ Social ☐ Married ☐ Lives ☐ Home ☐ Supports ☐ Caregiver Relationship ☐ Caregiver Stress

☐ Divorced ☐ Alone ☐ House (Levels) ☐ Informal ☐ Spouse ☐ None

☐ Widowed ☐ Spouse ☐ Steps (Number) ☐ HCNS ☐ Sibling ☐ Low

☐ Single ☐ Other ☐ Assisted ☐ Nursing ☐ Other

☐ Advance directive in place? ☐ Yes ☐ No

Problems: 1. \_\_\_\_\_

**FI =  $\frac{n^{\circ} \text{ DEFICIT PRESENTI}}{n^{\circ} \text{ DEFICIT TOTALI}}$**

**FI  $\geq 0.25 \rightarrow$  fragilità**

## CLINICAL FRAILTY SCALE (CFS)

valuta l'anziano in base al giudizio

clinico su una scala

**1=MOLTO IN FORMA**

**9=MALATO TERMINALE**

e sono valutati 5 domini.

**1 – MOLTO IN FORMA**  
Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia d'età.

**2 – IN FORMA**  
Persone che non hanno sintomi della malattia attiva, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso sport o sono a volte molto attive, a seconda della stagione.

**3 – SE LA CAVA BENE**  
Persone, i cui problemi medici sono ben monitorati, ma non sono però regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.

**4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE**  
Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività a causa di sintomi di malattia. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e / o stanchi durante il giorno.

**5 – LEGGERMENTE FRAGILE**  
Persone spesso evidentemente rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (ad es. gestione delle finanze, locomozione, lavori domestici pesanti, gestione dei farmaci) e hanno bisogno di aiuto. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.

**6 – MODERATAMENTE FRAGILE**  
Queste persone hanno bisogno di assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di aiuto per lavarsi e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.

**7 – MOLTO FRAGILE**  
Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro ~ 6 mesi).

**8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE**  
Queste persone si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.

**9 – MALATO TERMINALE**  
Queste persone hanno un'aspettativa di vita < 6 mesi e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.

**CFS  $\geq 5 \rightarrow$  fragilità**

## **Obiettivo**

**In questo lavoro abbiamo eseguito  
una revisione sistematica e una meta-analisi  
per valutare l'associazione  
tra MORTALITÀ e FRAGILITÀ,  
valutata con il CFS e/o il FI,  
nella popolazione generale e negli anziani ospedalizzati.**

## Raccolta degli Studi

**E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in PubMed dal 1966 a giugno 2022, usando una combinazione di parole chiave, come **fragilità** (frailty, OR Frailty index, OR Clinical Frailty Scale) AND **mortalità** (mortality), OR morte (death), sia come testo libero che i corrispondenti termini MeSH.**

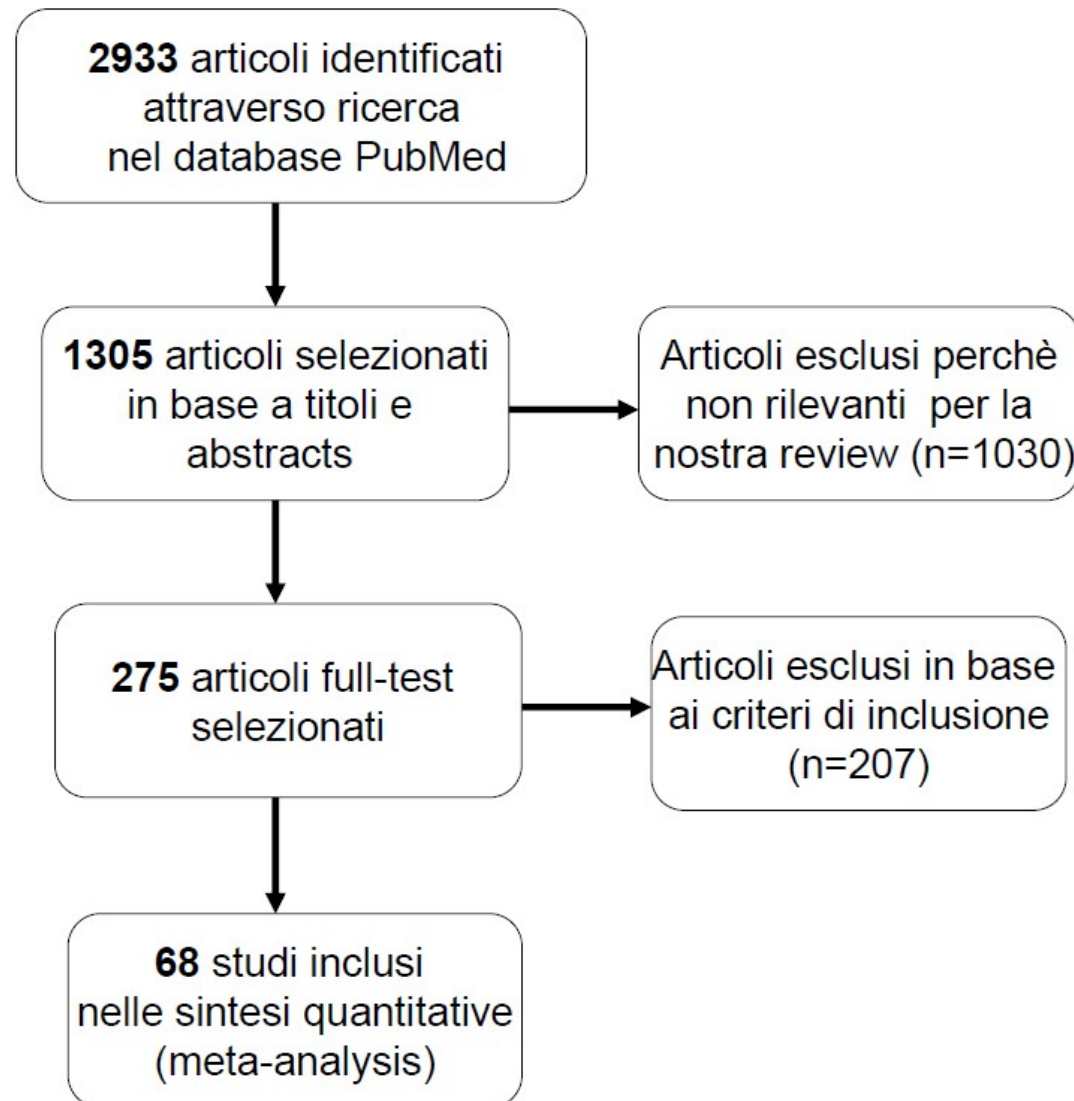
## Criteri di selezione

**I criteri utilizzati per includere gli studi nella meta-analisi sono stati i seguenti:**

- **studi di coorte prospettici;**
- **fragilità: FI o CFS;**
- **Outcome: mortalità per tutte le cause;**
- **misure di associazione: HR o RR e i relativi IC al 95%;**
- **Il cut-off per definire la fragilità: per FI  $\geq 0.25$  e per CFS  $\geq 5$ ;**
- **popolazione target: i) popolazione anziana ( $\geq 65$  anni) ricoverata,  
ii) popolazione generale adulta ( $>40$  anni);**

## Selezione degli Studi

Processo di selezione degli studi inclusi nella meta-analisi.





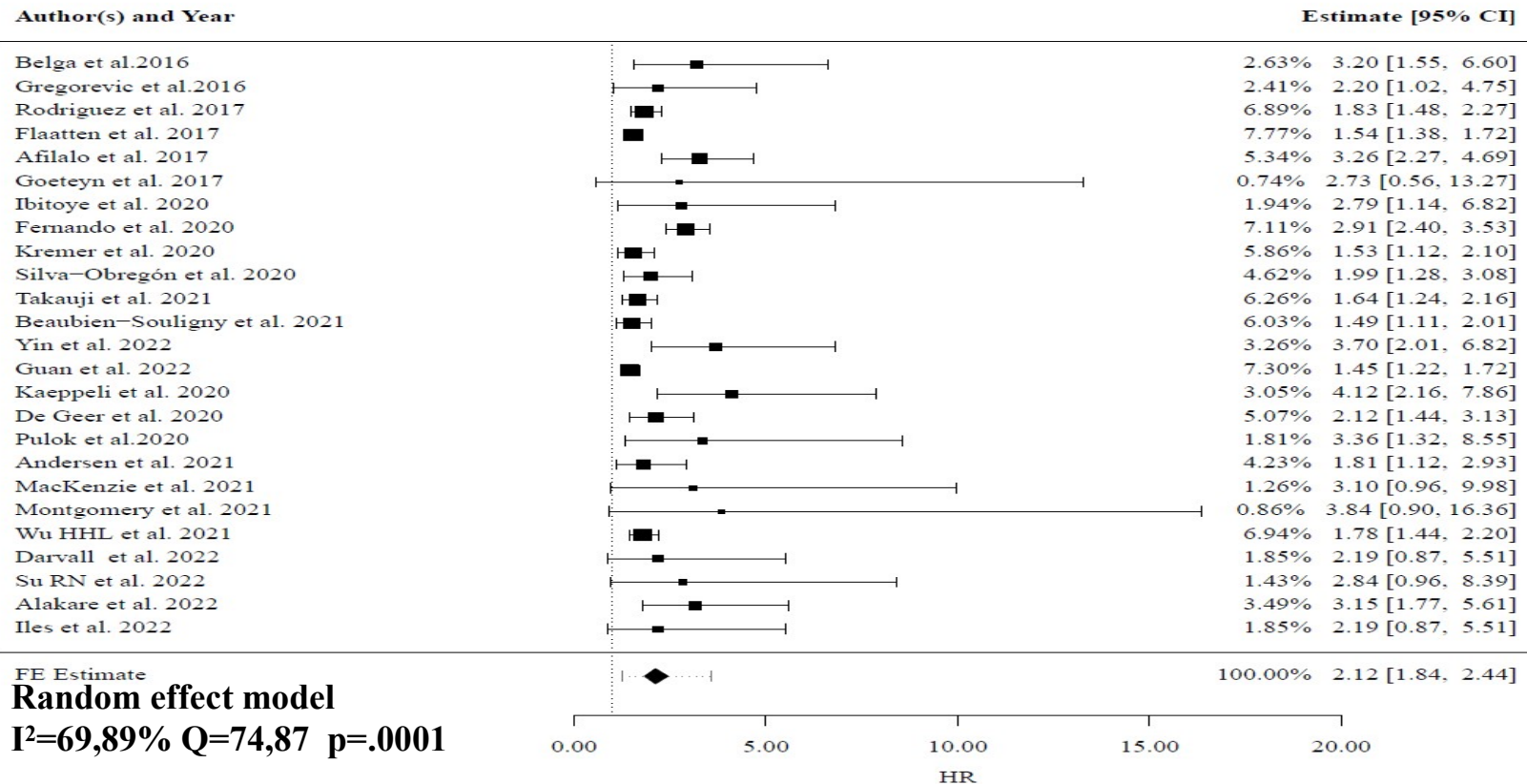
## Tabella riassuntiva degli studi selezionati nella meta-analisi (n=68)

	POPOLAZIONE GENERALE		POPOLAZIONE RICOVERATA	
	FRAGILITÀ		FRAGILITÀ	
	FI	CFS	FI	CFS
MORTALITÀ A BREVE TERMINE	-	-	3	25
MORTALITÀ A LUNGO TERMINE	7	2	11	20
ETÀ MEDIA	67.6	71.5	75.1	76.5
M%	55	41	56	54
F%	45	59	44	46
% FRAGILITÀ	28	30.5	31.5	44.1

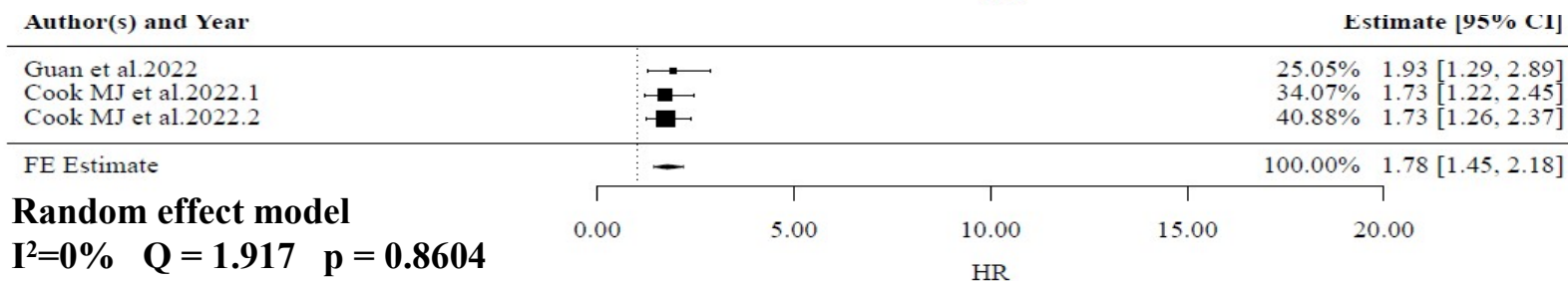
## Fragilità e mortalità a breve termine

Forest Plot associazione **Fragilità e mortalità a breve termine** nella **popolazione ricoverata**  
**Frail vs non Frail**

CFS



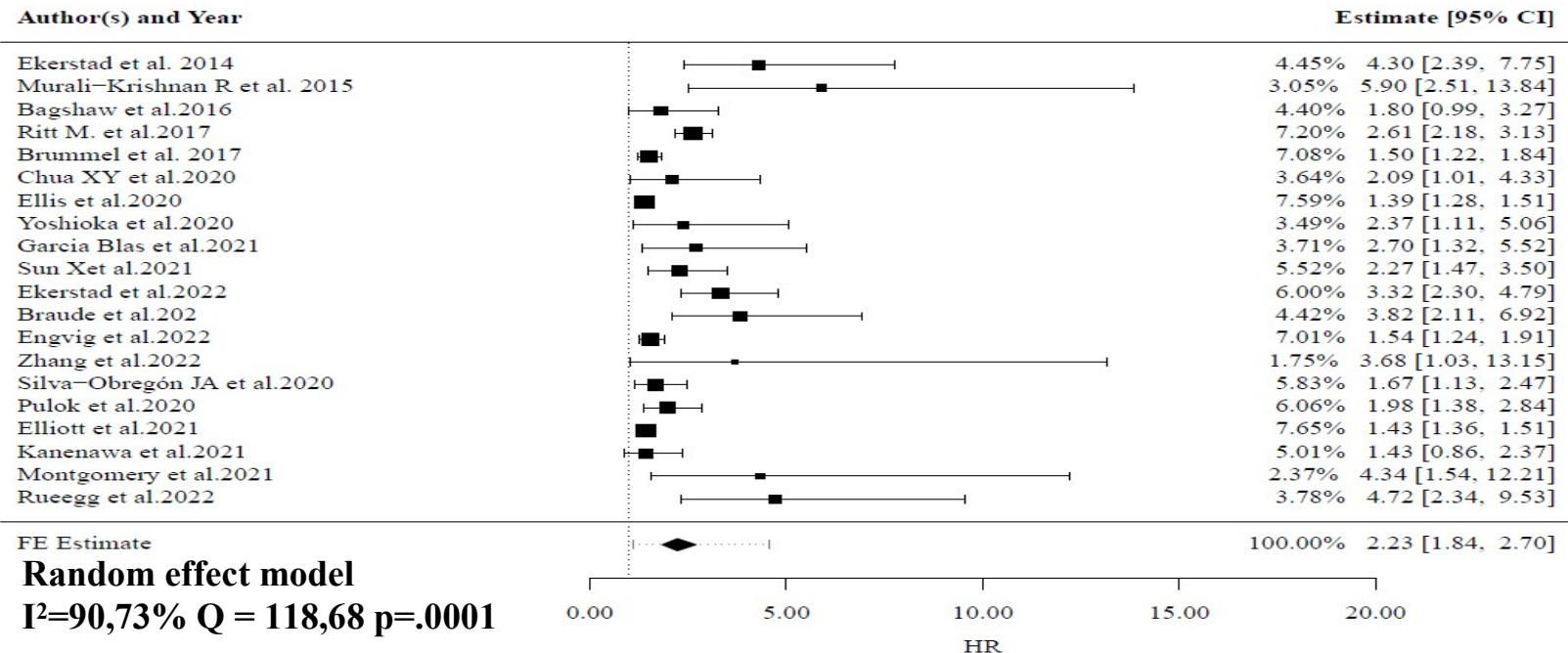
FI



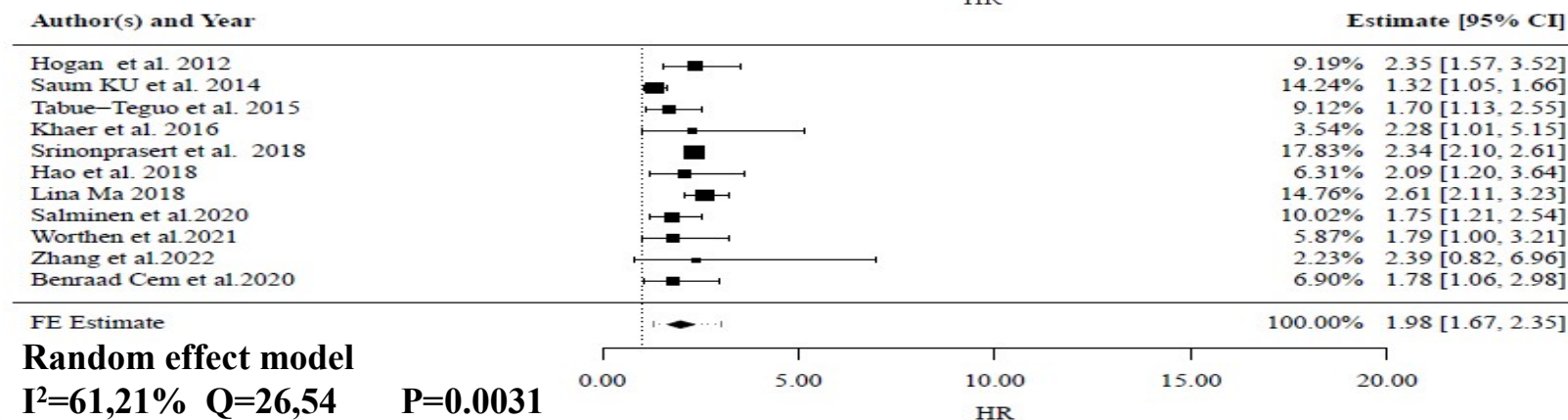
## Fragilità e mortalità a lungo termine

Forest Plot associazione **fragilità e mortalità a lungo termine** nella **popolazione ricoverata**  
**Frail vs non Frail**

CFS



FI



## Sintesi dei risultati

**Tabella riassuntiva HR pooled degli studi inclusi nella meta-analisi (n = 68)**

	Popolazione generale			Popolazione ricoverata	
	Fragilità			Fragilità	
Mortalità	FI HR pooled IC 95%	CFS HR pooled IC 95%	Mortalità	FI HR pooled IC 95%	CFS HR pooled IC 95%
Breve termine	-	-	Breve termine	1.78 [1.45;2.18]	2.12 [1.84;2.44]
Lungo termine	2.74 [2.35;3.19]	-	Lungo termine	1.98 [1.67;2.35]	2.23 [1.84;2.70]

## **Punti di forza e limiti**

### **Punti di forza**

- Questa revisione comprende 68 articoli (per un totale di 874.983 persone);
- per quasi tutti i confronti l'indice di eterogeneità è risultato basso.

### **Limiti**

- Gli studi inclusi sono osservazionali e pertanto potenzialmente affetti da errori sistematici quali il bias di selezione;
- l'analisi della presenza di bias di pubblicazione, condotta con i funnel plot ha evidenziato talvolta un'asimmetria, indice di bias.