Infiammazione e sindrome da fragilità

La relazione tra infiammazione cronica e sviluppo della sindrome da fragilità nell'anziano è complessa e oggetto di innovative ricerche che hanno prodotto un ampio ventaglio di teorie

Giuseppe Bellelli - *Professore Ordinario di Geriatria, Università degli Studi Milano-Bicocca*

L'allungamento dell'aspettativa di vita e l'aumento della percentuale di anziani sul totale della popolazione si traducono in un'attenzione sempre maggiore ai temi di multimorbilità, disabilità e fragilità. Un'ipotesi interessante nasce dall'osservazione che l'invecchiamento è associato ad una disregolazione immunitaria, per cui gli organismi "anziani" tendono a sviluppare uno stato caratterizzato da livelli elevati di mediatori pro-infiammatori nelle cellule e nei tessuti, in assenza di trigger evidenti. Tale condizione è spesso indicata come *inflammageing*, termine coniato nel 2000 da Franceschi e colleghi e successivamente implementato considerando l'interazione dinamica tra infiammazione, invecchiamento e stress ossidativo nell'*oxi-inflammmageing*.

Al di là del fondamentale ruolo fisiologico di difesa contro infezioni ed agenti estranei, vi sono numerose evidenze per cui, se protratta nel tempo, l'infiammazione diventa disadattiva/dannosa per la salute. Studi epidemiologici hanno infatti dimostrato che l'infiammazione cronica rappresenta un fattore di rischio per malattie croniche, nonché per multimorbilità, sarcopenia, fragilità e morte prematura. I meccanismi che collegano l'infiammazione agli effetti avversi per la salute sono ancora poco conosciuti; in particolare è dibattuto se essa contribuisca in maniera causale o sia piuttosto un marker di altri processi sottostanti. Tuttavia potrebbe fungere da punto focale per una maggiore suscettibilità a fattori stressogeni e riserve funzionali ridotte all'interno della cosiddetta sindrome da fragilità, in cui immunosenescenza, stress ossidativo, inattività, malnutrizione e multimorbilità portano ad un declino generalizzato dell'organismo.

La relazione tra infiammazione e fragilità è complessa, poiché entrambe aumentano linearmente con l'avanzare dell'età e similmente conducono ad esiti negativi, tra cui maggiore mortalità, tasso di ospedalizzazione ed insorgenza di comorbilità. Una significativa meta-analisi comprendente 32 studi condotti su un totale di 23.910 anziani ha osservato che fragilità e pre-fragilità si associavano a parametri infiammatori sierici significativamente più elevati rispetto a quelli degli individui robusti, con un aumento in particolare dei valori di PCR e IL-6.

Un ampio ventaglio di teorie è stato proposto per spiegare il legame tra infiammazione e fragilità, alcune delle quali si ritrovano anche nella patogenesi dei disturbi cardiovascolari. Secondo una di queste, l'infiammazione sarebbe associata ad una riduzione della sintesi e dell'attività del fattore di crescita insulino simile (IGF-I), essenziale per la rigenerazione ed il mantenimento dell'integrità muscolare; questo spiegherebbe perché uno stato di infiammazione cronica si rilevi in particolare negli anziani fragili affetti da sarcopenia.

Ipotesi di prevenzione

Oltre alla restrizione calorica, seguendo regimi alimentari bilanciati, e all'attività fisica, le opzioni di trattamento si basano su piccole molecole o anticorpi che interferiscono con i mediatori dell'infiammazione o con i loro bersagli biologici piuttosto che agire sulle cause sottostanti, risultando in un'efficacia altamente variabile. Tra questi anche la metformina è stata suggerita per prevenire la fragilità ed attenuarne la progressione, ma con risultati non conclusivi.

Al contrario di quanto dimostrato per il rischio CV, non esistono prove definitive che la riduzione dell'infiammazione possa prevenire o modificare la progressione di altre malattie croniche, fragilità e disabilità. È probabile che la sua modulazione sia più efficace in una fase di fragilità iniziale, quando la capacità compensatoria dell'organismo non è completamente esaurita e può quindi ancora contrastare il declino fisiologico e funzionale.

Sebbene sia evidente che il processo di invecchiamento abbia in sé una forte componente infiammatoria, resta ancora molto da chiarire su come i meccanismi immunologici e flogistici sottostanti ne regolino evoluzione e conseguenze. Pertanto, ulteriori studi sono necessari per comprendere il ruolo dei markers infiammatori come potenziali biomarcatori di fragilità, all'interno di un approccio multidimensionale di valutazione.

Sintesi della relazione tenutasi il 5.5.2022 al Symposium "Medicina dei Sistemi", Università degli Studi di Milano

Bibliografia disponibile a richiesta

Attraverso il presente **QR-Code** è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Giuseppe Bellelli