



21-23 OTTOBRE 2021  
NAPOLI  
Sede Congressuale  
Complesso di Santa Maria la Nova  
Via Santa Maria la Nova, 44

XIX  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
CARD

# Approcci Avanzati di Analisi per la Definizione di Nuovi Fenotipi di Fragilità nella Popolazione anziana

Rodolfo Sardone PhD,MPH

Dirigente Analista IRCCS “S.DE BELLIS” -  
Responsabile Unità Digital Health, HTA e P.I. : Laboratorio Fragilità e MultiMorbidità  
Adjunct Professor at Faculty of Health and Life Sciences - University of Liverpool  
Research Post-Graduate at School of Public Health - Imperial College of London



REGIONE  
PUGLIA

Imperial College  
London



UNIVERSITY OF  
LIVERPOOL



IRCCS de Bellis

Ente Ospedaliero  
Specializzato in Gastroenterologia



**IRCCS de Bellis**

Ente Ospedaliero  
Specializzato in Gastroenterologia

# Ambulatorio delle Fragilità e Polimorbilità Paradigma di salute 3.0



Laboratorio Fragilità e Multi-morbilità



- 1) Descrivere le patologie nei soggetti sani
- 2) Osservare i fattori di rischio associati all'invecchiamento
- 3) Formulare modelli per modificare le traiettorie delle patologie croniche nelle popolazioni anziane

PROGETTO CASA DELLA SALUTE



# The Metrics of Aging

## Functional Aging (impact on daily life)

- Cognitive Function
- Physical Function
- Mood
- Mental Health



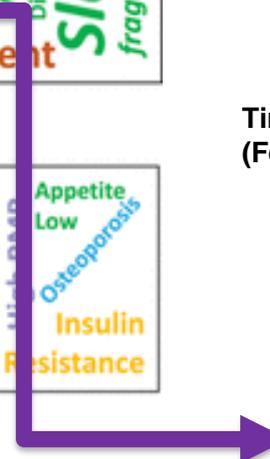
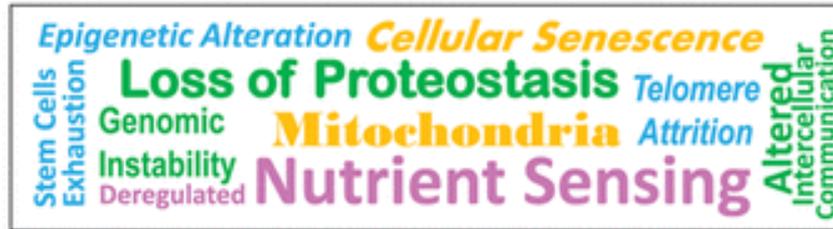
## Phenotypic Aging (phenotypes that change)

- Body Composition
- Energetics
- Homeostatic Mechanisms
- Brain health



## Biological Aging (root mechanisms)

- Molecular Damage
- Defective Repair
- Energy Exhaustion
- Signal/Noise Reduction



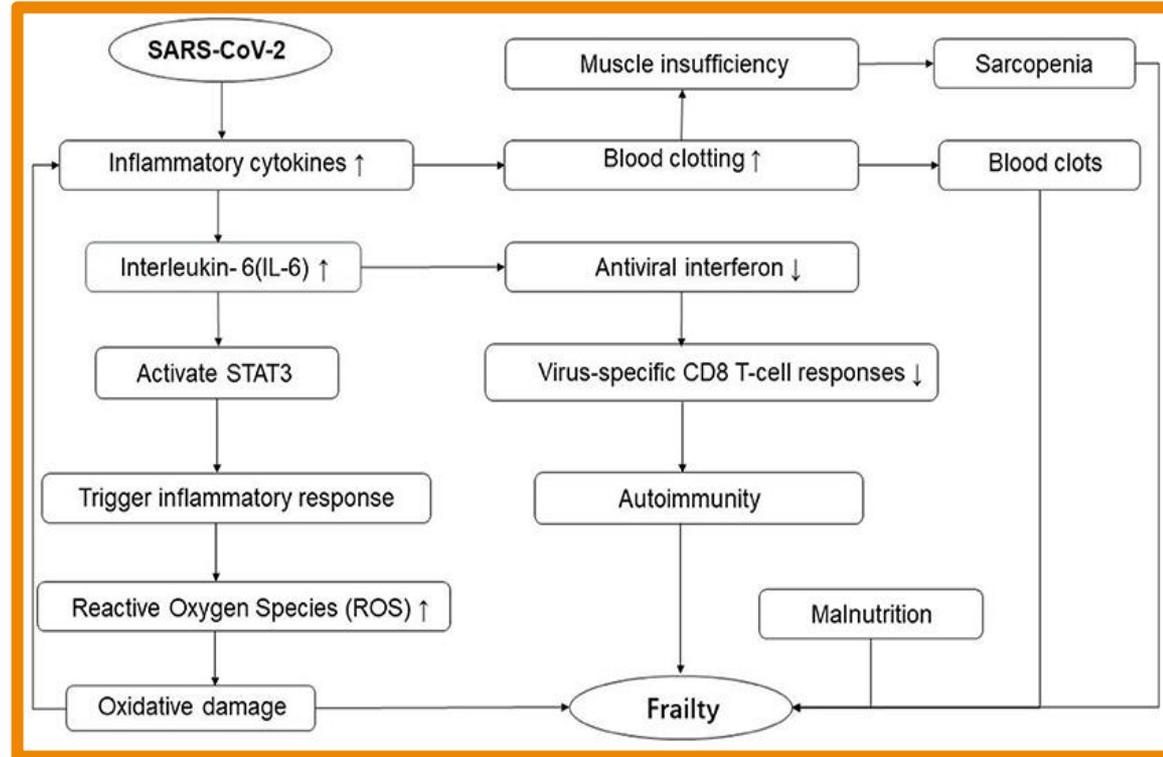
Time and the Metrics of Aging (Ferrucci L. 2018)

Frailty

# Frailty in SARS-CoV-2era

## Evidences

- Moderate to Severe frails have a 7 days risk of death 2 to 3 times higher than normal- mild
- Frail subjects have higher risk than other diseases
- frail adults have a pre-existing immunopathological base that puts them at a higher risk of undesired outcomes and mortality due to COVID-19
- poor response to COVID-19 vaccination.
- their admission in ICU should depend on their degree of frailty rather than their chronological age, which is better to be screened using the CFS.



# Frailty Phenotype VS Frailty Index

## PHENOTYPE

- Categorical diagnosis
- Signs and symptoms
- Associated to an evident functional impairment

Useful for prevention

## INDEX

- Accumulation Of Deficits
- Functional Impairment measured on ADL
- Unspecified set of criteria
- Independent of functional status or age

Useful for intervention

## General Objective :

Search for new determinants to predict and prevent pathological trajectories of aging in an healthy population

**4008**

**Participants**

2544  
Participants

Response  
Rate 63,1%

6 Years

68% Females

Avg Age  
73,5

# Laboratorio Fragilità e Multi-Morbosità - Progetto Casa della Salute

## Cognitive Impairment

- Subjective Memory Impairment
- Mild Cognitive Impairment
- Behavioural disorders
- Motor disorders

## Sensory disorders

- Age related hearing loss
- Central Auditory Disorders
- Neuro-vascular retinal abnormalities
- Eye in-vivo model of neurodegeneration

## Frailty

- Polimorbidity
- Polipharmacy
- Falls and mobility
- Physical Decline
- Social Dysfunction
- Life-style

## Healthy Aging



# Algoritmo diagnostico per la Physical Frailty

MMG  
Recluta pazienti afferenti per  
patologia cronica >65

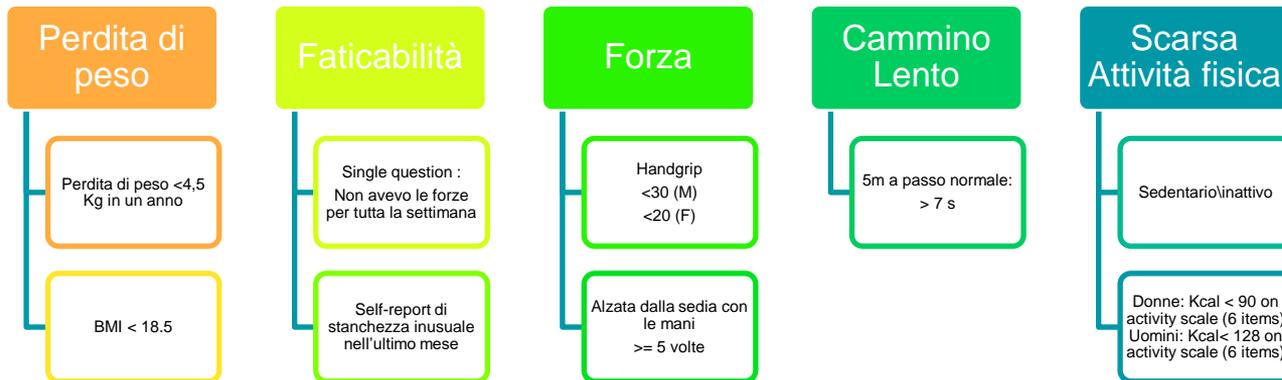


- Clinical Frailty Scale\*
- 1 Very Fit** – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.
  - 2 Well** – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.
  - 3 Managing Well** – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.
  - 4 Vulnerable** – 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 Mildly Frail** – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.
  - 6 Moderately Frail** – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
  - 7 Severely Frail** – 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 Very Severely Frail** – Completely dependent, approaching the 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 evidently frail**.
- Scoring frailty in people with dementia**  
The degree of frailty 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. 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. In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.
- \* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.  
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

≥4 Vulnerabile



Almeno 3 item → Frail



# Obiettivi Generali

- **Indagare i pattern di stili di vita della popolazione**
  - Composizione Corporea (DXA, BIA e BMI)
  - Dieta (FFQ e Diario Alimentare)
  - Caratteristiche socio-demografiche (deprivazione sociale)

**Healthy Aging Phenotype**  
(Identificazione fenotipo super-sano)



- **Individuare nuovi bio-marcatori declino funzionale**
  - Demenza e disturbi neuro-cognitivi precoci
  - Prevenzione Cadute (analisi biomeccanica del movimento)
  - Fenotipizzazione della fragilità
  - Disturbi sensoriali (Vista, Udito, Olfatto e Gusto)



- **Studio della Fragilità e Multi-Morbilità**
  - Fenotipizzazione delle fragilità fisiche e sociali
  - Prevenzione politerapia e farmaco-epidemiologia
  - Definizione del rischio da Multi-morbilità
  - Disturbi comportamentali, Depressione e rischio suicidario



**Creazione di uno score computerizzato di rischio per la modifica delle traiettorie patologiche**

# Prestazioni Erogate

SALUS STUDY  
3000 over 40 (0-100aa)

- Valutazione nutrizionale DXA, BIA
- Valutazione
- Pletismografia, spirometria,
- ecografia addome-tsa
- Valutazione cardiologica
- ecocardio
- arterial stiffnes
- ecg, prelievo ematico, urine e feci
- Valutazione neuropsicologica
- cognitivo-comportamentale ,
- audiologica oftalmologica (aOCT e retinografia),
- test olfatto e gusto
- Valutazione funzionale : gait analysis
- EMG muscolare, eco-muscolare, ossigenazione muscolare 6mt walking test
- Valutazione psicosociale : social deprivation scale e valutazione psichiatrica-psicoattitudinale

SUPER-SANI  
100 Super-sani (0-100aa)

- MRI Total Body senza mdc 3T
- MRI metabolismo muscolare P31
- Stress Test con Metabolimetria
- Analisi EEG sensi speciali
- **Calorimetria, Stress-cicloergometro**
- Genoma ed Exposoma
- Citoafesi in vitro
- Gait analysis con sensori optocinetic

# Professionisti

## Valutatori

- Medico Geriatra
- Medico Endocrinologo
- Medico Pneumologo
- Medico\Tecnico Cardiologo
- Audiologo ed Elettrofisiologo
- Ingegnere Biomeccanico
- Nutrizionista

## Patient Management

- MMG
- Study-Coordinator
- Epidemiologo
- Biostatistico

# Determinants of Biological Frailty

“a multidimensional syndrome characterized by decreased reserve and diminished resistance to stressors”

FOD-CC Groups : Delphi Methods Consensus 2013

**Weakness**

**Weight Loss**

**Exhaustion**

**Slowness**

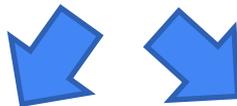
**Low Level of Physical Activity**



(Fried et al, 2001)

# Frailty phenotypes and general mortality in Castellana Grotte (BA)

Physical  
Frailty



## Nutritional Imbalance (2 out of 5)

BMI < 21 Kg/m<sup>2</sup>

SMI ≤ 8.87 for men or ≤ 6.42 for women

≥ 2.3 g/day of Na,

< 3.35 g/d K

< 9.9 g/day Fe



Nutritional Frailty

## Liver Fibrosis Risk > 3.25

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = 3.52$$

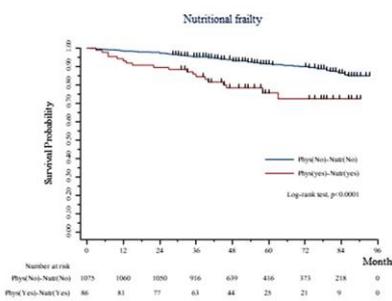
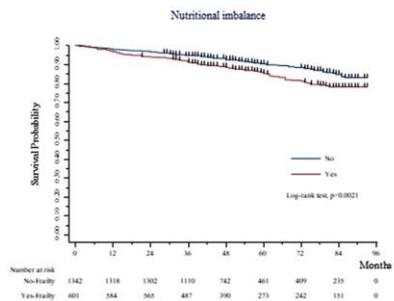
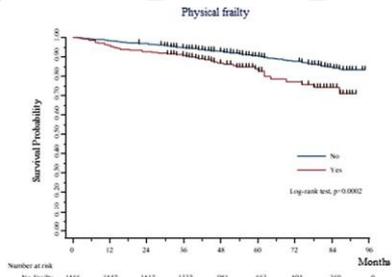
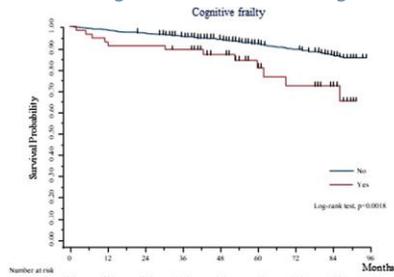
The calculation uses the following values: Age (years) = 74, AST Level (U/L) = 121, Platelet Count (10<sup>9</sup>/L) = 231, and ALT (U/L) = 121.



Liver Frailty

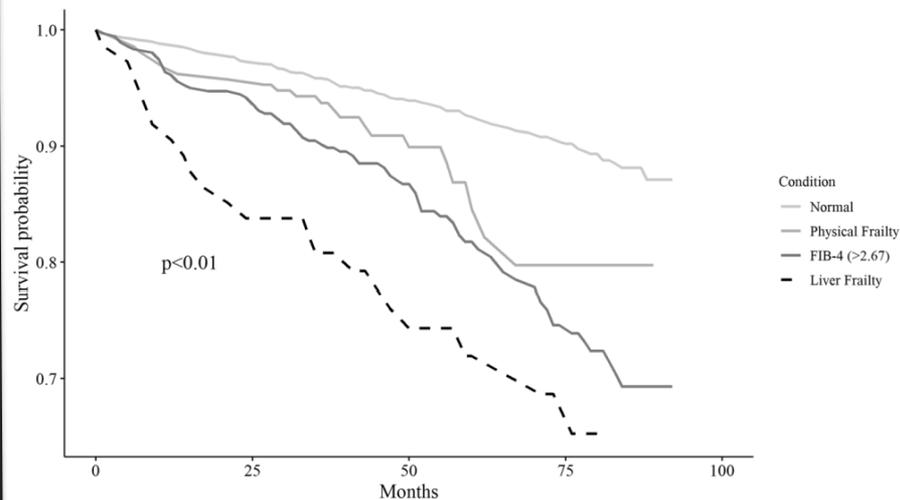
## Associations between nutritional frailty and 8-year all-cause mortality in older adults: The Salus in Apulia Study

Roberta Zupo, Fabio Castellana, Vito Guerra, Rossella Donghia, Ilaria Bortone, Chiara Griseta, Luisa Lampignano, Vittorio Dibello, Madia Lozupone, Hélio José Coelho-Júnior, Vincenzo Solfrizzi, Gianluigi Giannelli, Giovanni De Pergola, Heiner Boeing, Rodolfo Sardone, Francesco Panza



## Liver frailty and all-cause mortality in the older participants of the Salus in Apulia Study

Roberta Zupo · Fabio Castellana · Rossella Donghia · Luisa Lampignano · Vito Guerra · Giovanni De Pergola · Madia Lozupone · Ilaria Bortone · Sara De Nucci · Rossella Tatoli · Sarah Tirelli · Giancarlo Sborgia · Gianluigi Giannelli · Francesco Panza · Rodolfo Sardone



# Social determinants of health

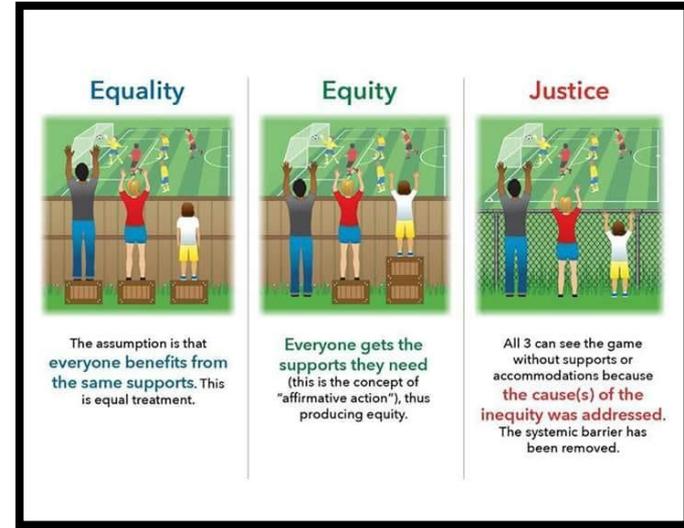
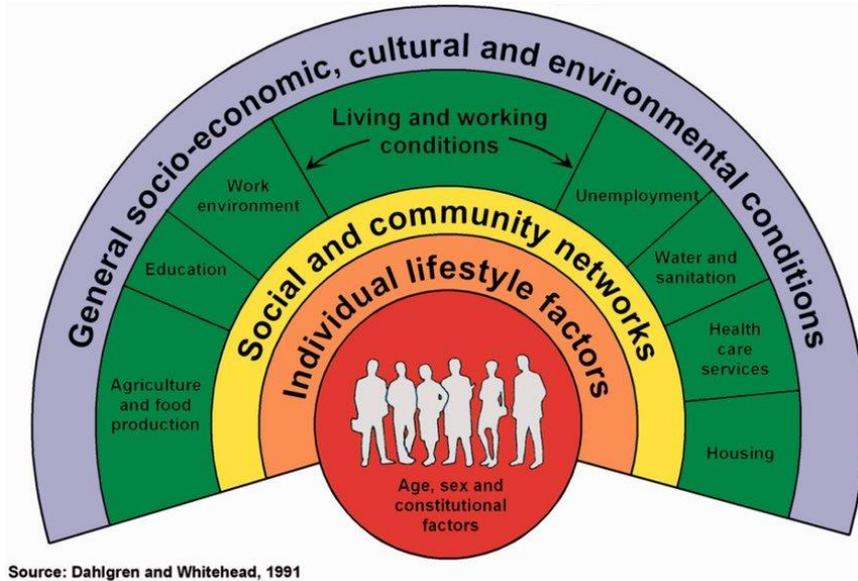
Exposure



Methods



Outcome



# Multidimensional Deprivation Score

## Social Deprivation

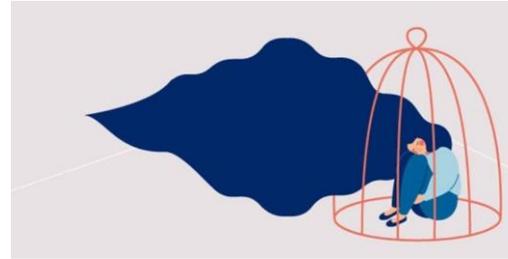
Dip-Q Care: Deprivation Score

ITALIAN

La invitiamo a rispondere a tutte le domande seguenti sulla sua situazione materiale e sociale e sul suo stato di salute. Metta una crocetta (☒) nella casella che meglio corrisponde alla sua situazione, rispondendo sì o no a tutte le domande seguenti.

- Negli scorsi 12 mesi ha fatto fatica a pagare le fatture del suo nucleo familiare (imposte, assicurazioni, telefono, elettricità, carte di credito, ecc.) ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi ha avuto bisogno di chiedere denaro a persone a lei vicine per dei bisogni quotidiani ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi qualcuno nel suo nucleo familiare ha dovuto rinunciare a delle cure perché non aveva denaro a sufficienza (dentista, medico, acquisto di farmaci) ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi ha avuto paura di essere sfrattato/a dalla sua abitazione o di perderla ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi ha dovuto rinunciare ad acquistare dei vestiti anche se lei stesso/a o un membro del suo nucleo familiare ne aveva bisogno ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi ha dovuto rinunciare ad acquistare dei mobili o degli apparecchi anche se lei stesso/a o un membro del suo nucleo familiare ne aveva bisogno ?  Sì  No
- Negli scorsi 12 mesi è andato/a in vacanza ?  Sì  No
- Negli scorsi 3 mesi ha passato una serata con persone a lei vicine o con amici ?  Sì  No
- Negli scorsi 3 mesi è andato/a al cinema, a teatro, a un concerto o a una manifestazione sportiva ?  Sì  No
- Nello scorso mese è successo che non ci fosse cibo a sufficienza nel suo nucleo familiare ?  Sì  No
- Nello scorso mese ha avuto la possibilità di accedere a Internet (casa, lavoro, biblioteca, Internet café, ecc.) ?  Sì  No
- In caso di difficoltà potrebbe fare affidamento su delle persone all'esterno del suo nucleo familiare per chiedere un aiuto materiale (denaro, cibo, abitazione) ?  Sì  No
- Attualmente la restituzione di denaro (banca, famiglia, persone a lei vicine ecc.) rappresenta un problema importante per lei ?  Sì  No
- Attualmente soffre di un handicap fisico che ha conseguenze importanti sulla sua vita quotidiana ?  Sì  No
- Attualmente soffre di difficoltà o problemi psichici che hanno conseguenze importanti sulla sua vita quotidiana ?  Sì  No
- Attualmente ha difficoltà legate al consumo di alcool o droga, al gioco o altro ?  Sì  No

## Health Deprivation



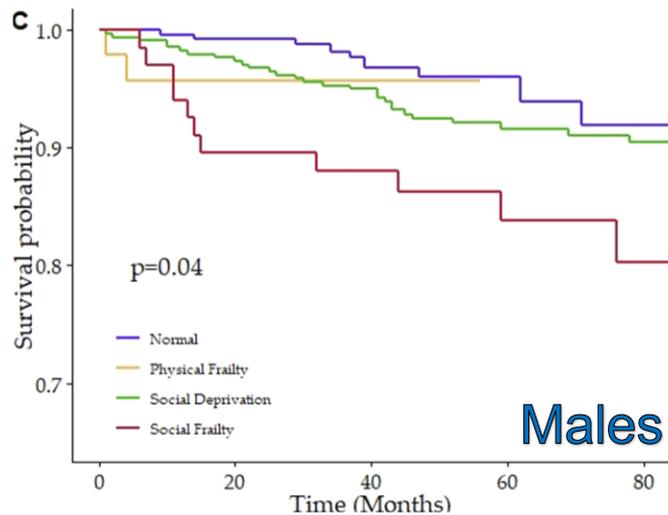
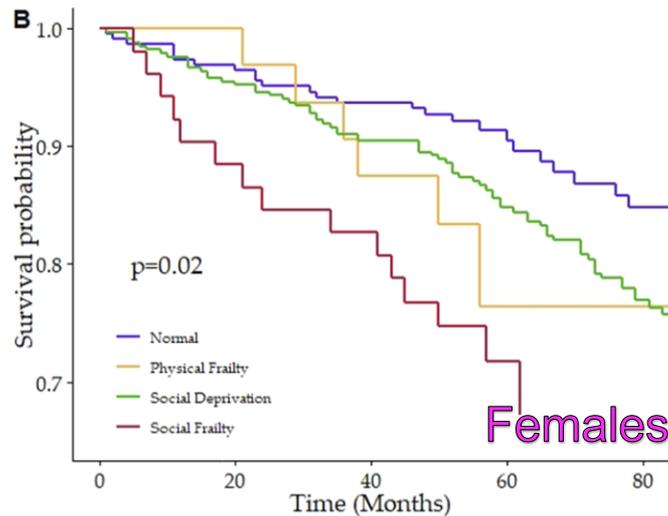
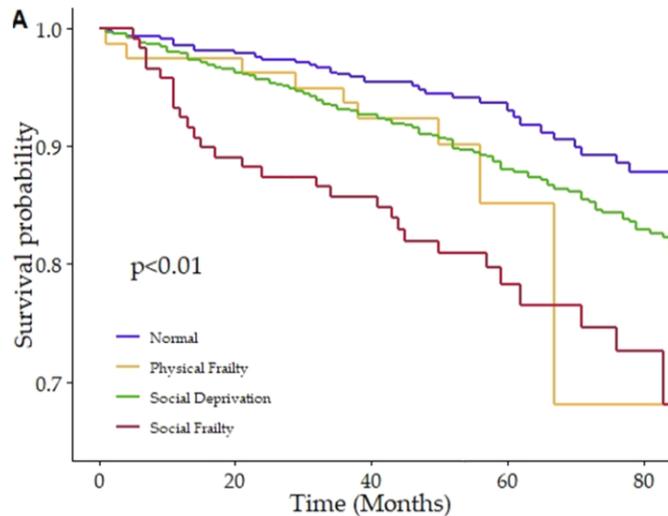
## Social Deprivation

## Material Deprivation



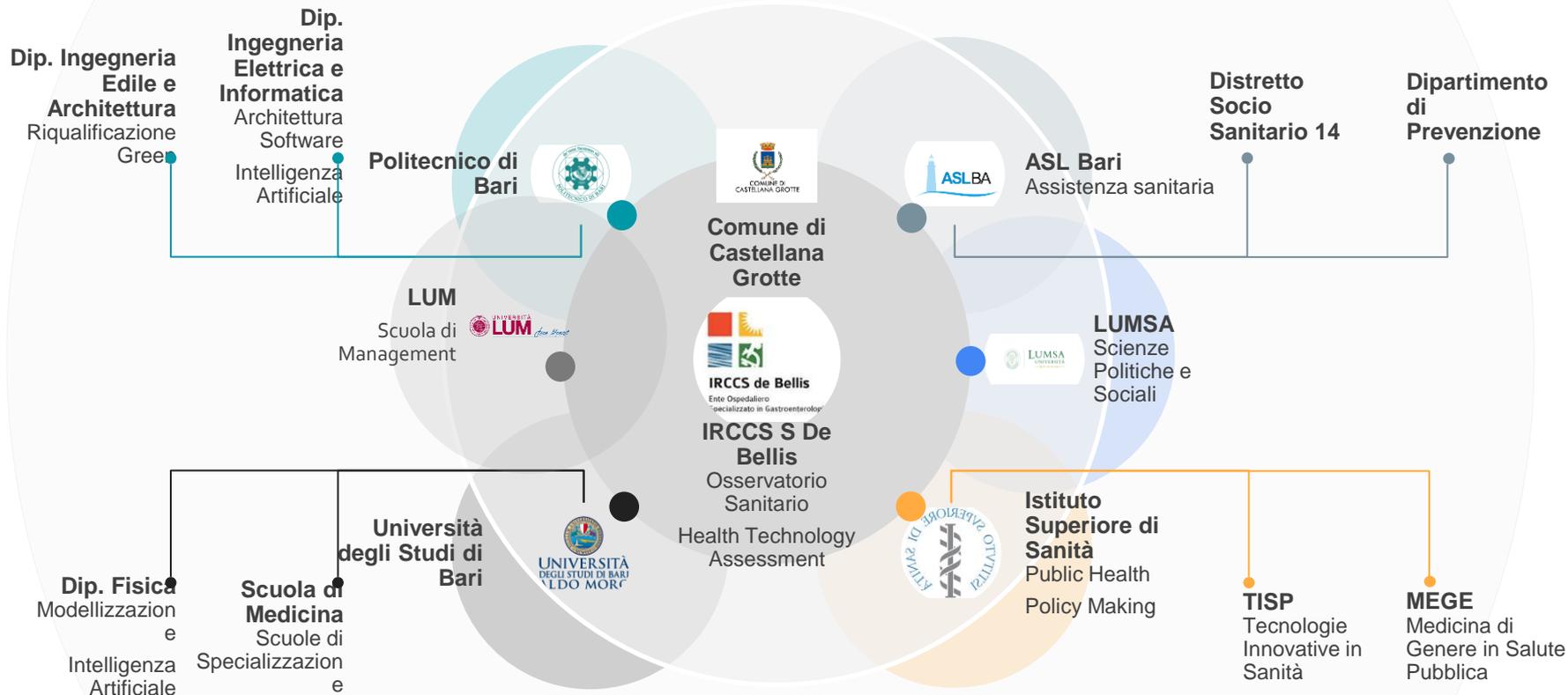
# Social Frailty

\* Sardone et al. 2021  
Manuscript in preparation



	Cox Models for overall mortality		
	HR	CI 95%	p value
Physical Frailty	1.59	0.76 to 3.31	0.21
Social Deprivation	1.25	0.85 to 1.84	0.25
Social Frailty	<u>1.95</u>	<u>1.17 to 3.26</u>	<u>0.01</u>
Age (years)	<u>1.10</u>	<u>1.08 to 1.13</u>	<u>&lt;0.01</u>
Sex (male)	<u>2.18</u>	<u>1.58 to 3.01</u>	<u>&lt;0.01</u>

# Progetto Casa della Salute 2.0



# Partecipazione a bandi competitivi

## Bandi Europei

- PANDORA «innovative ict-tools based on Probability risk detection Algorithms extracted from New multiDimensional frailty indices for prOmoting peRsonalized and preventive intervention in europeAn elderly population» (Bando H2020)
- MINERVA «Machine learnIng techNiques on Electronic health Records for preVention and classification of frAilty in aging population» (Bando Gatekeeper, 1st Call)
- DIANE «DIet bAlaNce kEeper » (Bando Gatekeeper, 2nd Call)

## Bandi Nazionali

- CODE «COnnecting the dots in health, socio-economical, and environmental DEprivation» (Bando PRIN 2020, Physical Sciences and Engineering)
- CASSANDRA «appliCation of Artificial intelligence to tranScriptomicS to identify new biomArkers iN stroke preDiction in eldeRly populATIOn» (Bando MAECI 2021 Italia – Israele)
- ADJUVA (Bando POS - T1, Ministero della Salute)
- LIFE «the itaLian system wIde Frailty nEtwork» (Bando POS - T2, Ministero della Salute)
- LSH-Puglia «Life Science Hub Regione Puglia» (Bando POS – T4, Ministero della Salute)
- DENTITA «rete Integrata meDiterranea per l'osservazione ed Elaborazione di percorsi di Nutrizione personalizzaTa contro la malnuTrizione» (Bando POS – T5, Ministero della Salute)

# Thanks to General Practitioners of Castellana Grotte

**Additional Contributions:** We thank the Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis group and the Salus in Apulia Research Team. This article is the result of the research work on frailty undertaken by the Research Network on Aging team, supported by the resources of the Italian Ministry of Health—Research Networks of National Health Institutes. M. V. Pragnell, PhD, School of Medicine, University of Bari, Bari, Italy, helped as the native English supervisor and Campanella Cecilia Olga Maria, MD, Daddabbo Annamaria, MD, Dell'aera Giosue, MD, Giustiniano Rosalia Francesca, MD, Guzzoni Iudice Massimo, MD, Lomuscio Savino, MD, Lucarelli Rocco, MD, Mazzarisi Antonio, MD, Palumbo Mariana, MD, Persio Maria Teresa, MD, Pesce Rosa Vincenza, MD, Puzzovivo Gabriella, MD, Romano Pasqua Maria, MD, Sgobba Cinzia, MD, Simeone Francesco, MD, Tartaglia Paola, MD, and Tauro Nicola, MD, General Practitioners Office of Castellana Grotte, assisted with recruitment of participants. None were compensated for their help.



# Thanks to :

Roberta Zupo MS  
Fabio Castellana MS  
Luisa Lampignano BS  
Ilaria Bortone PhD  
Giuseppe Campanile PhD  
Sarah Tirelli BS  
Rossella Tatoli MS  
Sara De Nucci MS  
Annalida Natuzzi MSE  
Rossella Donghia MS  
Viviana Perricci MD  
Chiara Griseta MS  
Giovanni De Pergola MD, PhD  
Madia Lozupone MD, PhD  
Francesco Panza MD, PhD  
Giancarlo Sborgia MD  
Alfredo Niro MD  
Nicola Quaranta MD  
Tommaso Di Noia PhD

**Heiner Boeing PhD, MSPH**



# Disclosures:

No commercial interests to disclose