



Università degli Studi di Pisa
Facoltà di Medicina e Chirurgia
**Scuola di Specializzazione in Geriatria e
Gerontologia**

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“Fratture da fragilità una nuova epidemia:
il percorso ortogeriatrico nella realtà pisana”**

Candidato:

Dr. Valentina Lami

Relatore:

Chiar.mo Prof. Fabio Monzani

Indice

I. Riassunto.....	Pag. 3
1.0 Introduzione.....	Pag. 9
2.0 Scopo.....	Pag. 24
3.0 Materiali e Metodi.....	Pag. 25
<i>3.1 Descrizione del progetto.....</i>	Pag. 25
<i>3.2 Analisi Statistica.....</i>	Pag. 28
4.0 Risultati.....	Pag. 30
<i>4.1 Caratteristiche basali dei gruppi di studio.....</i>	Pag. 30
<i>4.2 Confronto della durata di ricovero e numero di consulenze nei due gruppi di studio.....</i>	Pag. 32
<i>4.3 Confronto dei parametri biumorali alla dimissione nei due gruppi di studio.....</i>	Pag. 38
<i>4.4 Analisi del numero di reaccessi al PS nei due gruppi di studio.....</i>	Pag. 39
<i>4.5 Analisi della sopravvivenza a 6 mesi.....</i>	Pag. 41
5.0 Discussione e conclusioni.....	Pag. 46
6.0 Bibliografia.....	Pag. 51

I. Riassunto

Introduzione: Il costante incremento della vita media ed il progressivo invecchiamento, non solo della popolazione italiana ma anche di quella mondiale, (compresi i Paesi in via di sviluppo) è confermato dai dati demografici. Nell'anziano una delle condizioni acute più drammatiche è la frattura, che si può verificare anche per traumi a bassa energia ed in vari distretti corporei, questo sia perché l'incidenza delle cadute è maggiore in questa classe di età, ma soprattutto perché le ossa sono più fragili, determinando le cosiddette "fratture da fragilità".

Le fratture, in particolar modo la frattura di femore, rappresentano un aspetto decisamente rilevante per il Sistema Sanitario, ed in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione il numero di nuove fratture per anno è destinato ad aumentare. Da questo presupposto nasce negli anni cinquanta, in Inghilterra, il concetto di Ortogeriatría. L'Ortogeriatría si propone come obiettivi a breve termine: riduzione del numero di giorni di degenza, riduzione delle complicanze intraospedaliere, riduzione di riospedalizzazione.

Scopo: la presente tesi vuole mettere a confronto l'esperienza dell'ortogeriatría, basata sulla cogestione geriatra-ortopedico nel reparto di Traumatologia Universitaria, rispetto all'anno precedente, in assenza della suddetta collaborazione. Gli *outcomes* sono volti a valutare l'impatto del progetto in termini di mortalità a breve termine (tre e sei mesi), numero di reaccessi in Pronto Soccorso, a breve termine (tre e sei mesi) oltre a determinare l'effetto sul numero di consulenze necessarie per la gestione clinica di questa popolazione. Altri *outcomes* sono mirati a valutare l'impatto dell'ortogeriatría sui principali parametri clinici e biumorali all'ingresso ed alla dimissione e quanto queste variazioni possano incidere significativamente sulla mortalità e sul reaccesso in Pronto Soccorso.

Questa tesi ha comunque l'obiettivo principale di definire al meglio la collaborazione interdisciplinare fra geriatri ed ortopedici, al fine di fornire un servizio migliore al paziente anziano fragile con frattura, in modo da consentire, alla dimissione, un corretto *follow up* e un adeguato percorso riabilitativo.

Materiali e metodi: In questo studio longitudinale retrospettivo sono stati arruolati 392 pazienti con età superiore o uguale a 70 anni ricoverati, in regime d'urgenza, presso U.O. Traumatologia ed Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara di Pisa con diagnosi di frattura di qualsiasi struttura ossea seguiti nel percorso ortogeriatrico. Inoltre, come gruppo di controllo sono stati coinvolti 264 pazienti con età superiore o uguale a 70 anni, ricoverati nell'anno precedente, in regime d'urgenza, presso U.O. Traumatologia ed Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara di Pisa con diagnosi di frattura di qualsiasi struttura ossea. Da entrambi i gruppi sono stati inclusi i pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, sono stati, invece esclusi i pazienti sottoposti ad altri tipi di interventi (ad esempio fasciotomia, amputazione).

Risultati: I due gruppi di studio non differivano significativamente per età e sesso con una media di età rispettivamente di 82,9 (DS±7,0) e 83,09 (DS±7,0) anni ($p=0,88$) e una prevalenza di femmine di 73,3% e 76,6% ($p=0,40$), rispettivamente nel gruppo controllo e nel gruppo dei pazienti ortogeriatrici. In particolare, la prevalenza della frattura di femore del gruppo controllo è stata di 76,1% e di 79% per il gruppo dei pazienti ortogeriatrici ($p=0,55$). Non sono state osservate differenze significative in termini di comorbidità e gravità valutate tramite CIRS. In dettaglio, il gruppo controllo presentava un punteggio medio di comorbidità di 1,5 (DS±0,2) e di gravità di 3,04 (DS±1,8) mentre il gruppo di pazienti ortogeriatrici aveva un punteggio di 1,6 (DS±0,22) e di 3,08 (DS±1,3) con una p del test t di 0,15 e 0,71 rispettivamente. La media dei valori pressori all'ingresso in reparto per il gruppo

controllo è stata per la PAS 134.1 (DS±17,0) mmHg e per la PAD 74,2 (DS±10,7) mmHg . La media dei valori per il gruppo di pazienti ortogeriatrici è stata di 136,9 mmHg (SD±17.6) per la PAS e di 75,3 (DS±9,4) mmHg per la PAD. Il test *t* di confronto non ha evidenziato differenze significative ($p=0,10$ e $p=0,23$, rispettivamente).

Sono risultate significativamente differenti le medie del numero di consulenze cardiologiche e internistiche ($p=0,00$ e $p=0,00$, rispettivamente) mentre non differiva il numero medio di consulenze pneumologiche e di consulenze varie classificate come “altro” ($p \gg 0,05$). Nessuna differenza statistica è stata rilevata tra i due gruppi stratificati per sesso ($p > 0,05$) tranne una riduzione significativa delle consulenze internistiche nelle donne e cardiologiche nell'uomo ($p < 0,05$). A livello post-intervento sono state osservate differenze significative per quanto riguarda il numero medio di consulenze internistiche e rianimatorie ($p=0,01$ e $p=0,02$, rispettivamente).

La differenza percentuale della creatinina (ammissione-dimissione) è risultata significativamente differente nei gruppi di studio (-5% vs -10%, rispettivamente controlli e pazienti ortogeriatrici) ($p=0,04$). Anche il delta percentuale del calcio plasmatico (ammissione-dimissione) era significativamente a favore del gruppo pazienti ortogeriatrici con un valore medio di -3,90% (DS±6,9) contro un valore percentuale di -8,01% (DS±7,6) del gruppo controllo ($p=0,00$). La variazione percentuale dell'emoglobina è stata significativamente inferiore nel gruppo dei pazienti ortogeriatrici con un valori di -6,83% (DS±13,4) mentre nei controlli di -12.54% (DS±13,2) ($p=0,00$). Non sono risultate significativamente differenti il differenziale percentuale dei seguenti parametri ($p > 0,05$): MDRD, sodio, potassio, proteine plasmatiche totali e albumina.

L'analisi dei reaccessi al pronto soccorso a 6 mesi è stata eseguita tramite regressione logistica uni variata. Le seguenti covariate non sono risultate significativamente

associate ($p > 0.05$) alla probabilità di reaccesso a 6 mesi (tabella 5): tipo di intervento (percorso ortogeriatrico o meno), età, sesso, CIRS comorbidità, frattura di femore, PAS, PAD, FC, creatinina, MDRD, sodio, potassio, calcio, proteine totali, albumina, emoglobina (valori basali). La analisi multivariata *backward* è stata eseguita con le variabili con $p < 0.02$ (sesso, età e proteine totali basali). Il sesso maschile risulta essere associato al reaccesso in pronto soccorso con un $p = 0.58$.

Il confronto delle curve di sopravvivenza Kaplan-Meier e l'analisi Mantel-Cox non ha dimostrato differenze in termini di mortalità nei due gruppi di studio ($p \gg 0,05$) (figura 11). Il tipo di intervento orto geriatrico rispetto al controllo non è associato ad una minore mortalità. Sono risultate significativamente associate ad una maggiore mortalità ($p < 0.05$) le seguenti variabili dipendenti: età, sesso, CIRS comorbidità, creatinina, potassio (basale) e sodio alla dimissione. Sono risultate negativamente associate alla mortalità ($p < 0.05$) le seguenti variabili indipendenti: MDRD, calcio, albumina e emoglobina (valori basali) e albumina alla dimissione.

In particolare, sono state inserite nel modello iniziale le covariate risultate significativamente associate alla mortalità ($p < 0.05$) con una modalità di analisi del modello *backward*. Il modello che meglio interpreta la probabilità di morte è stato quello che includeva sesso, emoglobina basale, sodio e albumina alla dimissione come covariate). In particolare, l'odds ratio (O.R.) del sesso è risultato di 4.05 (I.C. 95% 1.88-8.72); per l'albumina basale l'O.R. è stato di 0,76 (I.C. 95% 0.6-0.96); per i valori di sodio alla dimissione l'O.R. è risultato 1.13 (I.C. 95% 1.02-1.26); per i valori alla dimissione di albumina abbiamo rilevato un O.R. di 0.25 (I.C. 95% 0.09-0.67). *Conclusioni:* I risultati preliminari di questo studio, volto a valutare le ricadute dell'applicazione di un percorso ortogeriatrico specifico nei pazienti anziani (≥ 70 anni) che accedono al pronto soccorso per frattura, suggeriscono che l'intervento attivo e la presa in carico di questi pazienti da parte del geriatra consente di ridurre il

numero di consulenze durante il ricovero e di ottenere un miglior controllo di alcuni parametri ematochimici che potrebbero avere un effetto negativo sulla mortalità. In particolare, abbiamo osservato che i pazienti del percorso ortogeriatrico rispetto al gruppo di controllo storico (pazienti ricoverati nello stesso reparto nell'anno precedente) necessitano di un numero inferiore di consulenze cardiologiche e internistiche prima dell'intervento e un numero inferiore di consulenze internistiche e rianimatorie nel post-operatorio. Inoltre, per ciò che attiene i valori differenziali (ingresso-dimissione) dei parametri bioumoralì è stato evidenziato che i pazienti del percorso ortogeriatrico presentano una maggiore riduzione percentuale della creatinina plasmatica e una ridotta differenza percentuale (ingresso-dimissione) di calcio e emoglobina. Non abbiamo osservato differenze significative in termini di sopravvivenza a 6 mesi dei due gruppi di studio mentre con l'analisi di regressione logistica di Cox è stato osservato che diverse covariate possono essere associate significativamente ad una peggiore curva di mortalità. In dettaglio, le comorbidità, la funzione renale, il profilo elettrolitico e la presenza di bassi valori di emoglobina rappresentano potenziali predittori di *outcome* clinico di questa categoria di pazienti. Questi dati preliminari risultano incoraggianti e supportano la necessità di ulteriori studi volti a valutare l'efficacia a lungo termine dell'approccio ortogeriatrico e la sua ricaduta farmacoeconomica.

1.0 Introduzione

Il costante incremento della vita media ed il progressivo invecchiamento, non solo della popolazione italiana ma anche di quella mondiale, (compresi i Paesi in via di sviluppo) è confermato dai dati demografici [1].

Secondo le statistiche a disposizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 1980 a oggi gli ultra-sessantenni sono raddoppiati e, secondo le previsioni, nel 2050 tale popolazione raggiungerà i 2 miliardi. In particolare, nei 53 Paesi della Regione europea dell'OMS l'aspettativa di vita è 72 anni per gli uomini e 80 anni per le donne, risultando l'età media più alta su scala mondiale. [2]

Nel nostro Paese, secondo quanto riportato nella *“Relazione sullo stato sanitario del Paese 2009-2010”*, al 1 gennaio 2009 sono circa 12 milioni i residenti di età superiore a 65 anni, di cui circa 3,4 milioni con più di 80 anni. Inoltre con l'avanzare dell'età, la maggiore sopravvivenza è a favore del sesso femminile [2].

Nel 50% dei casi i soggetti ultra-sessantacinquenni sono affetti da morbidità croniche multiple, ed il 40% dei soggetti in questione presentano problemi di mobilità o difficoltà nello svolgimento delle attività della vita quotidiana. Il 10% di anziani con più di 70 anni ha uno stato di salute precario, è affetto da morbidità complesse e va incontro a un rapido deterioramento delle capacità fisiche e cognitive. Nella letteratura geriatrica ci si riferisce a questi soggetti con il termine di soggetti “fragili” [3].

Negli ultimi trent'anni il concetto di fragilità è stato oggetto di molto interesse soprattutto in considerazione al fenomeno demografico della “transizione demografica”, consistente in una diminuzione della mortalità seguita da una diminuzione della natalità e da un aumento dell'incremento naturale (differenza tra natalità e mortalità) [4]; nonostante questo crescente interesse in ambito scientifico, e

la molteplice letteratura in merito, non è stato ancora raggiunto un accordo nella definizione, ed in particolar modo non sono ancora stati stabiliti i criteri più idonei per identificarlo [5] [6] [7].

È universalmente riconosciuto il concetto che la fragilità sia uno stato biologico dipendente dall'età, le cui caratteristiche principali sono: una ridotta risposta agli stress, determinata dalla fisiopatologia dell'invecchiamento e dalle comorbidità associate, perdita delle normali funzioni nelle attività quotidiane, istituzionalizzazione ed infine mortalità [8].

Attualmente il concetto di fragilità si basa su due pilastri: uno biomedico, secondo cui la fragilità risulterebbe essere una sindrome parafisiologica determinata da un declino delle normali riserve funzionali, associata ad una ridotta resistenza agli agenti stresso geni (i cosiddetti *stressor*); il secondo pilastro, invece, sembrerebbe essere di tipo bio-psico-sociale, secondo cui la fragilità sarebbe la risultante della perdita funzionale in uno o più ambiti (fisico, psichico, sociale), che colpiscono l'individuo [9].

Inoltre, un elemento essenziale che rafforza e completa il concetto di fragilità è la sarcopenia, definita come una sindrome caratterizzata dalla progressiva e generalizzata perdita di massa e forza muscolare con rischio di *outcome* sfavorevoli quali disabilità fisica, ridotta qualità della vita e morte, secondo quanto raccomanda il gruppo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) [10].

I meccanismi proposti alla base dell'eziopatogenesi e della progressione della sarcopenia sono molteplici: il meccanismo primario è quello legato all'invecchiamento, alla progressiva immobilizzazione ed all'inattività fisica. Inoltre possiamo considerare che un inadeguato apporto calorico nella dieta o un malassorbimento possano contribuire alla genesi della sarcopenia [11]. Anche la degenerazione neuronale correlata all'età ha un importante effetto sulla massa

muscolare, poiché tale processo si associa ad un cambiamento morfologico del muscolo, che si esprime come riduzione sia nel numero di fibre muscolari che nella massa stessa. Alcuni ormoni influenzano lo stato anabolico e quello catabolico per un ottimale metabolismo delle proteine muscolari. L'età è associata alla modificazione della produzione e della sensibilità degli ormoni, in particolare per quanto riguarda l'ormone della crescita (GH), insulin like growth factor-1 (IGF-1), corticosteroidi, androgeni, estrogeni ed insulina [12]. L'infiammazione cronica e lo stress ossidativo svolgono un ruolo chiave nella differenziazione fra i normali meccanismi dell'invecchiamento e i processi patologici età correlati. L'incrementato stress ossidativo che si osserva in maniera para-fisiologica con l'invecchiamento produce uno stimolo alla trascrizione, tramite l'induzione del fattore Nuclear Factor Kappa B (NF-kb), che a sua volta stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie come Interleuchina-6 (IL-6) e Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa). Inoltre, le specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), generate nei normali processi metabolici, sembrano avere una funzione di secondo messaggero del TNF-alfa nei muscoli scheletrici, oltre ad avere la potenzialità di attivare indirettamente o direttamente l'NF-kb [13].

Gli effetti dello stress ossidativo, insieme all'infiammazione a livello dei muscoli, potrebbero portare a disfunzioni mitocondriali. Infatti, i mitocondri sono la maggiore fonte di produzione di ROS nei muscoli, ed il DNA mitocondriale è maggiormente suscettibile a danni ossidativi. L'accumulo di danni mitocondriali e l'alterata funzionalità del DNA, sia mitocondriale che nucleare, sembra possano portare non soltanto alla perdita di capacità di generare ATP, ma anche all'irreversibile perdita di cellule che caratterizza la neurodegenerazione e la sarcopenia [13] [14] [15].

Quindi, qualsiasi sia stato il motivo fisiopatologico che abbia innescato la fragilità, essa tende a perpetuarsi in un circolo vizioso, determinando così il declino funzionale

di tutto l'organismo, con effetti devastanti sia da un punto di vista organico, che psicologico e sociale del soggetto anziano (Fig. 1) [16].

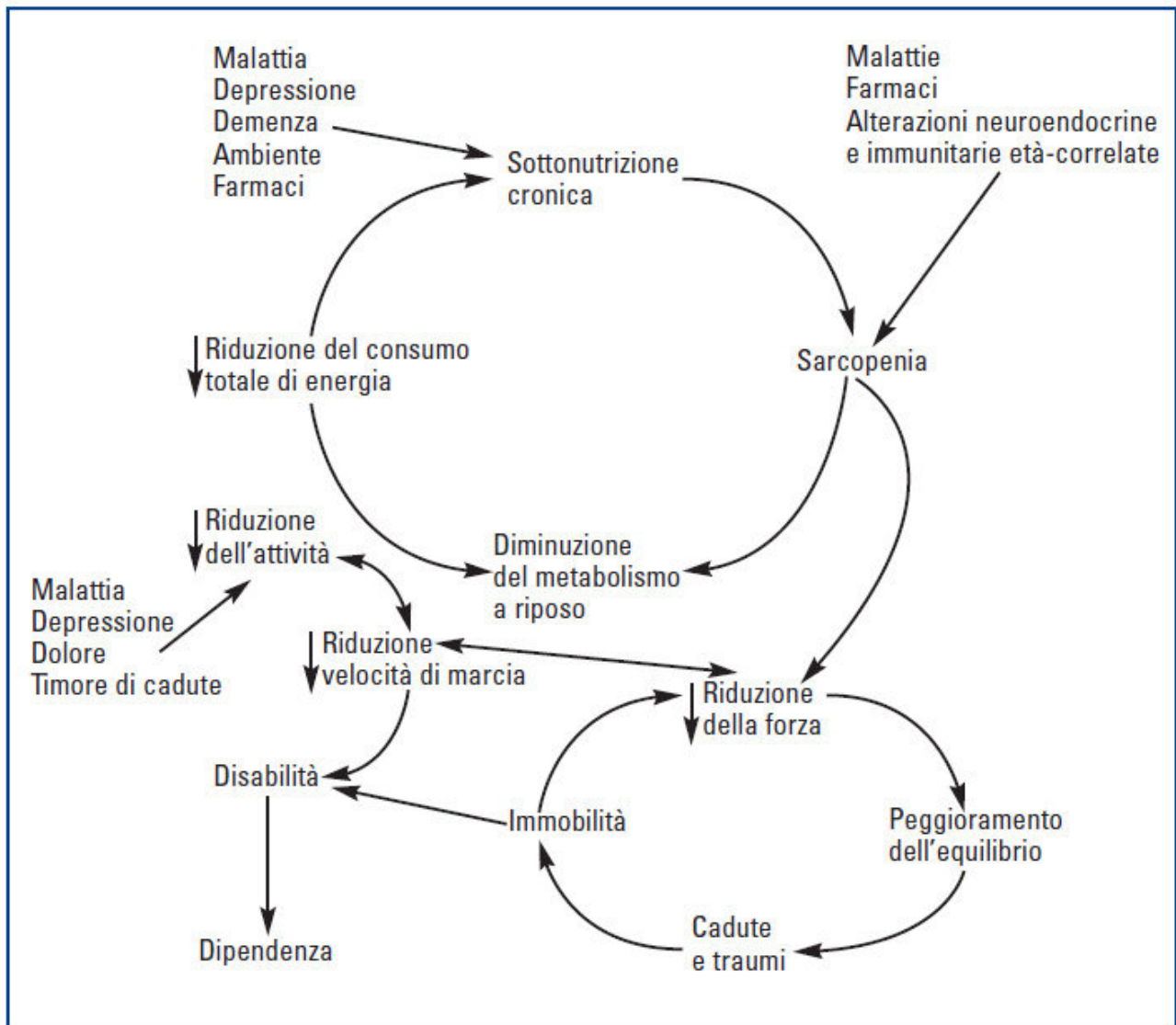


Fig. 1 Ciclo di induzione della fragilità (riprodotto da riferimento [16]).

Uno degli aspetti emergenti che riguardano “l’anziano fragile” è sicuramente legato al declino funzionale dell’apparato muscolo-scheletrico, sia da un punto di vista muscolare, nei pazienti sarcopenici, che per quanto riguarda la componente scheletrica, nei pazienti osteoporotici.

L'osteoporosi è una condizione patologica sistemica, caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo (macro e microarchitettura, proprietà materiali), che si accompagnano ad un aumento del rischio di fratture, secondo quanto definito dalle linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) [17].

La diagnosi di osteoporosi si basa sulla valutazione quantitativa della densità minerale ossea (BMD, bone mineral density), nonostante ciò il significato clinico è strettamente connesso alle fratture.

Esistono forme di osteoporosi primitive e secondarie. La forma primitiva è quella che compare nelle donne dopo la menopausa (postmenopausale) o che compare con l'aumentare dell'età (senile). La forma osteoporotica secondaria è la manifestazione secondaria di patologie primarie, quali per esempio: endocrinologiche, ematologiche, reumatiche, renali o altre condizioni morbose; in realtà l'osteoporosi secondaria può anche essere iatrogena, in corso di terapie farmacologiche [17].

L'incidenza dell'osteoporosi aumenta con l'aumentare dell'età: si stima che negli Stati Uniti più di 20 milioni di persone siano affette da osteoporosi, questo determina circa 1,5 milioni di fratture per anno [18]. La prevalenza nelle donne di età superiore a 85 anni arriva fino al 50%, negli uomini ultraottantenni è stimata del 20% [19]. In Italia, secondo lo studio epidemiologico ESOP (Epidemiological Study On the Prevalence of Osteoporosis), la prevalenza di osteoporosi è del 22,8% nelle donne di 40-79 anni e del 14,5% negli uomini nella fascia di età compresa tra 60 e 79 anni [20]. Attualmente si stima che in Italia circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi. Sebbene l'osteoporosi rappresenti una vera e propria pandemia, ancora oggi risulta essere, nella maggior parte dei casi, non diagnosticata, ma soprattutto non correttamente trattata da un punto.

La sarcopenia e l'osteoporosi sono probabilmente due manifestazioni strettamente correlate fra loro, condividendo anche la maggior parte dei processi fisiopatologici che ne determinano l'insorgenza [21]. La presenza di sarcopenia ed osteoporosi è responsabile della compromissione dell'equilibrio e dell'andatura, andando a determinare un aumento del rischio di caduta e infine di frattura, che rappresenta la conseguenza più temibile.

Uno studio di Binkley et al propone di creare una nuova entità nosologica definita come "sindrome da dismobilità", proponendo anche un modello valutazione del rischio per *outcome* negativi, quali per esempio: cadute, immobilità e fratture [22]. Per "sindrome da dismobilità" si intenderebbe una sindrome comprensiva di osteoporosi, sarcopenia ed obesità. Gli Autori propongono un modello diagnostico basato su un punteggio che include: osteoporosi, bassa massa magra, elevata massa grassa, storia di cadute nell'anno passato, bassa velocità del cammino, bassi valori di forza (valutati mediante Hand Grip Strength Test), al fine di valutare in maniera olistica i vari fattori di rischio, rendendo il trattamento più completo e quindi più efficace [22].

Le cadute rappresentano un evento drammatico nella vita del paziente anziano, e spesso rappresentano l'epifenomeno di una condizione patologica (cadute sentinella); inoltre una storia di caduta triplica il rischio di cadute successive [23].

Numerosi sono i fattori di rischio per le cadute nei soggetti anziani, per comodità è possibile classificarli in due categorie: fattori intrinseci e fattori estrinseci o ambientali [23] [24]. I fattori di rischio intrinseci sono legati alle caratteristiche del soggetto stesso: cadute precedenti, età, le comorbidità, in particolar modo malattie cardiovascolari, sindromi neurologiche, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malnutrizione, decadimento cognitivo, malattia di Alzheimer, anemia ed altre patologie associate [25].

I fattori di rischio estrinseci o ambientali, sono quelli che determinano le cadute accidentali in relazione a pericoli nell'ambiente, spesso quello domestico. Un ruolo importante lo svolgono la tipologia dei farmaci assunti e la polifarmacologia assunta dal paziente, che contribuiscono a determinare ipotensione ortostatica, per esempio, o instabilità della marcia.

Spesso però gli eventi che conducono alla caduta hanno una genesi multifattoriale, pertanto i fattori intrinseci ed estrinseci si sommano e si sinergizzano determinando la caduta stessa.

Tabella 1. Principali fattori di rischio per cadute

<i>Fattori di rischio intrinseci</i>	<i>Fattori di rischio ambientali e/o estrinseci</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Storia di pregresse cadute • Età • Sesso (a sfavore delle donne) • Comorbidità: osteoporosi, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sindromi neurologiche (morbo di Alzheimer, sindrome di Parkinson, pregressi ictus ischemici, epilessia), anemia, malattie cardiovascolari (disturbi del ritmo e/o della frequenza) • Malnutrizione • Alterazione degli organi di senso (vista o udito) • Sedentarietà 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci (uso di psicofarmaci, diuretici, antipertensivi, ipoglicemizzanti o polifarmacologia) • Ausili della deambulazione • Caratteristiche dell'ambiente domestico • Scarsa illuminazione • Presenza di scale • Tappeti

Le conseguenze delle cadute sono spesso drammatiche, sia per le complicanze immediate (fratture, immobilizzazione ed addirittura decesso), che per complicanze tardive, quali per esempio perdita delle funzioni e delle normali attività quotidiane, declino psico-fisico ed istituzionalizzazione.

Nell'anziano la conseguenza più drammatica della caduta è la frattura, che si può verificare anche per traumi a bassa energia ed in vari distretti corporei, questo sia perché l'incidenza delle cadute è maggiore, ma soprattutto perché le ossa sono più fragili, determinando le cosiddette "fratture da fragilità" [26].

Le fratture, in particolar modo la frattura di femore, rappresentano un aspetto decisamente rilevante per il Sistema Sanitario, ed in considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione il numero di nuove fratture per anno è destinato ad aumentare [27].

In Italia, utilizzando l'archivio nazionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), è stato stimato il tasso di incidenza di fratture di femore: negli uomini, è risultato pari a 1,4 ogni 1000 abitanti tra i 65-74 anni e 8,5 ogni 1000 tra gli ultra74enni. Nelle donne, per le stesse classi di età, il tasso di incidenza è risultato rispettivamente pari a 3‰ e 18,5‰. A livello nazionale, un'analisi su dati SDO, ha evidenziato un aumento nel numero dei ricoveri in ambito ospedaliero per tale patologia, da 82.570 nel 2004 ai 87.745 del 2006 [28].

La medesima stima è stata effettuata per quanto riguarda la sola regione Toscana ed anche in questo caso si è confermato un trend in aumento dell'incidenza della frattura di femore. Il numero assoluto di casi/anno ha documentato un aumento progressivo (+17.4%) dal 1998 al 2008 (Fig 2) [29].

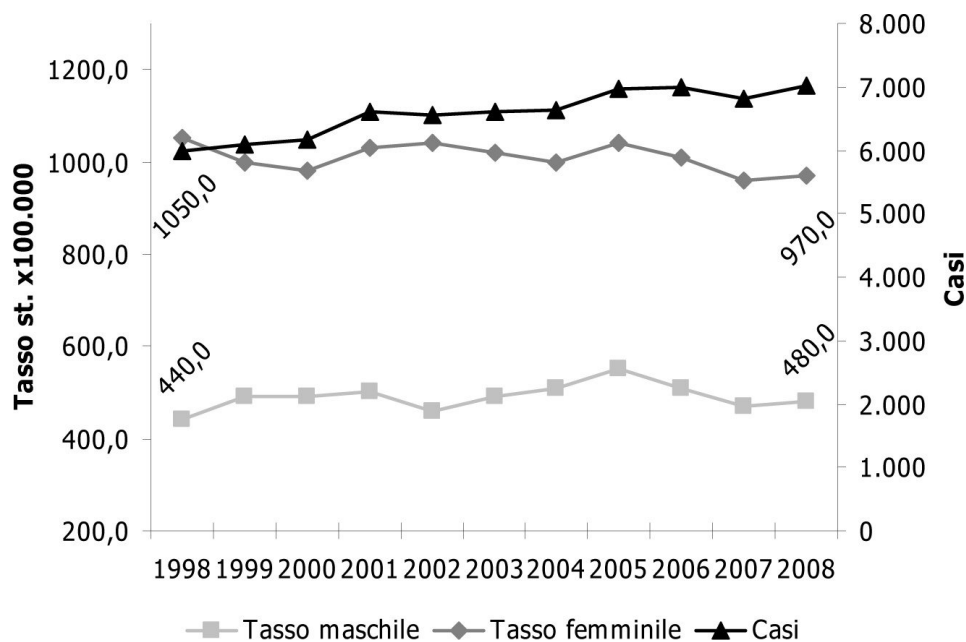


Fig 2. Incidenza della frattura di femore in Toscana: tassi standardizzati per età x 100.000 abitanti (popolazione standard: Toscana 2000) e numero di casi/anno, periodo 1998-2008 (fonte: elaborazione ARS su archivio SDO, riprodotta da riferimento [29]).

Nell'anno 2013, presso l'Unità Operativa di Traumatologia Universitaria dell'ospedale nuovo Santa Chiara di Pisa, sono stati eseguiti 481 interventi chirurgici di traumatologia maggiore e minore. I pazienti per tutte le età e tipo di frattura che sono stati trattati chirurgicamente sono stati 204 maschi (42,4%) e 277 femmine (57,6%). Le fratture più frequenti risultano essere quelle che interessano il femore (totale 224, circa 46,5% sul totale di fratture annue) e possono essere considerate come le maggiori attività chirurgiche presso la sala operatoria (62 maschi e 160 femmine). Nel 91,1% di questi pazienti è interessata la porzione prossimale del femore, intesa come regione comprendente la testa femorale, il collo femorale, il grande e piccolo trocantere e la regione sottotrocanterica.

Al secondo posto per incidenza vi sono le fratture di caviglia (52 totale e 10,8% di fratture annue). Successivamente sono state registrate le fratture di omero (totale 47,

di cui 9,7% di fratture annue), di gamba (totale 27, di cui 5,6% di fratture annue), di polso (totale 25, di cui 5,2% di fratture annue), di gomito (totale 22, di cui 4,6% di fratture annue), di piatto tibiale (totale 21, di cui 4,4% di fratture annue) di clavicola (totale 12, di cui 3,0% di fratture annue), di avambraccio (totale 11, di cui 2,2% di fratture annue).

Nel 2013 sono stati ricoverati 189 pazienti di età superiore a 65 anni con la diagnosi di fratture femorali (147 femmine e 42 maschi). Dai dati sopraelencati è emerso che la popolazione maggiormente interessata è proprio quella degli ultrasessantacinquenni (39,3% sul totale di fratture annue) affetti da fratture di femore e che il sesso femminile è quello maggiormente colpito (30,5% sul totale di fratture annue).

Pertanto la frattura, in particolar modo quella femorale, rappresenta una vera e propria epidemia geriatrica, tanto che nei Paesi occidentali la mortalità annua per le fratture del femore ha superato, ormai, quella del tumore pancreatico e gastrico. Inoltre, il rischio per le donne di incorrere, nel corso della loro vita, in almeno una frattura femorale risulta essere più alto del rischio complessivo di tumore mammario o ovarico e per quanto riguarda l'uomo, del rischio di tumore prostatico. Gli esiti della frattura di femore determinano un rischio di morte paragonabile a quello del tumore della mammella [28, 30].

Tutto questo determina un aumento in termini di costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), non solo per la durata media del ricovero, dal momento che la durata media dei ricoveri per fratture da fragilità risulta essere la più lunga fra le patologie acute [30], ma soprattutto per l'impatto economico dell'ospedalizzazione e per la disabilità conseguente alla frattura, che spesso determina l'istituzionalizzazione del paziente stesso [31]. In Italia i soli costi ospedalieri delle fratture di femore, secondo gli ultimi dati dell'Indagine Conoscitiva della

Commissione Igiene e Sanità del Senato del 2002, si attesterebbero intorno ai 700 milioni di euro [32].

In considerazione della complessità della frattura nel paziente anziano molto spesso fragile, sarcopenico e con molteplici comorbidità, emerge la necessità di integrare le competenze chirurgiche a quelle mediche e quella medica, in particolare le competenze geriatriche in grado di capire e intervenire su pazienti più complessi e delicati, in un approccio multidisciplinare. Da questo presupposto nasce negli anni cinquanta, in Inghilterra, il concetto di Ortogeriatra [33].

L'Ortogeriatra si propone come obiettivi a breve termine: riduzione del numero di giorni di degenza, riduzione delle complicanze intraospedaliere, riduzione di riospedalizzazione [33] [34].

Gli obiettivi a medio e lungo termine: la riduzione della mortalità a breve e lungo termine, la riduzione della disabilità e rapida ripresa della normali attività quotidiane [33] [34]. Gli obiettivi dell'Ortogeriatra sono mirati ad una migliore cura intraospedaliere del paziente, al fine di prevenire e curare le complicanze pre e post operatorie, ma anche una riduzione in termini di costi sia intraospedalieri che domiciliari.

Vari sono i modelli proposti per una migliore collaborazione chirurgo ortopedico-geriatra (Fig 3): il modello tradizionale prevede che il paziente venga ricoverato nel reparto di ortopedia e traumatologia, che è responsabile delle cure mediche e riabilitatorie. Il geriatra, in questo modello, è interpellato per eseguire consulenze specialistiche su problemi specifici [34] [35].

Altri modelli si fondano, invece, sulla creazione di un reparto di Ortogeriatra, che comporta un intervento più condiviso, in cui i pazienti sono gestiti in maniera più integrata e sono valutati con un approccio multidisciplinare: chirurgo ortopedico per

quanto riguarda l'aspetto più strettamente chirurgico ed il geriatra per quanto riguarda l'ambito medico. In questo modello il paziente è valutato in maniera più completo ed attento sia nell'immediato preoperatorio che nel postoperatorio. In questo modo il paziente ed i familiari riconoscono una responsabilità condivisa chirurgo-geriatra, inoltre si riduce il rischio di errori di gestione, grazie ad una maggiore comunicazione, e si evita il trasferimento in altri reparti, atto che ha un impatto negativo sullo stato mentale del paziente anziano [35] [36][37]. Alcuni studi hanno dimostrato che il modello orto geriatrico è associato ad una significativa riduzione della mortalità sia a breve che lungo termine, tanto che la *British Geriatric Society* considera questo il modello migliore ed il modello che offre la miglior offerta di cura per il paziente [35] [37].

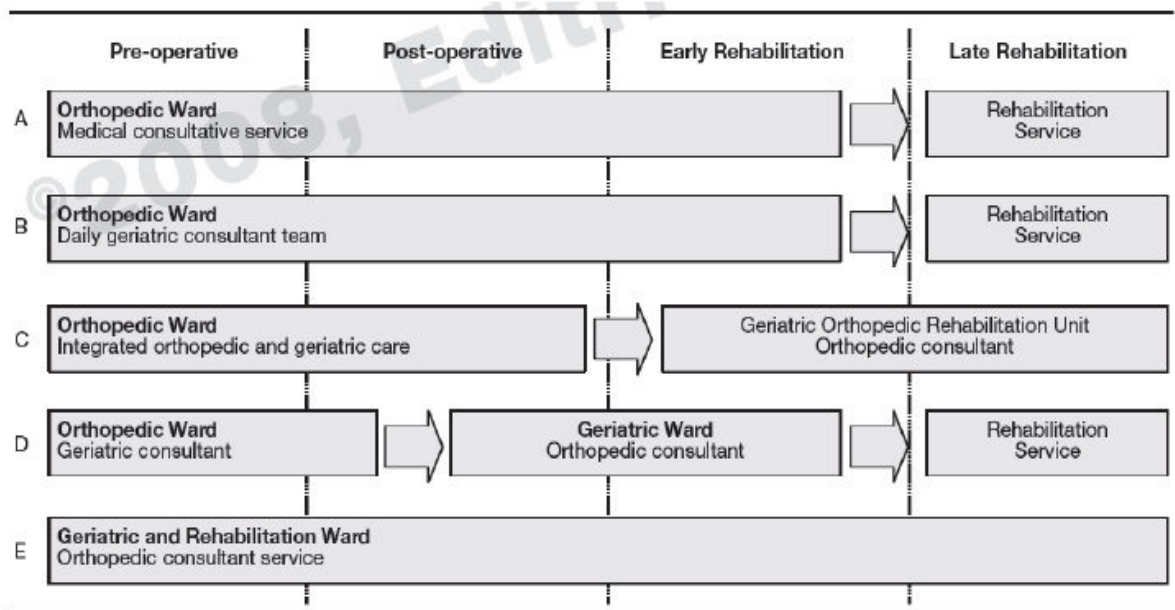


Fig 3. Modelli di Ortogeriatría proposti (fonte: riprodotta da riferimento [35])

Un altro modello ancora prevede la formazione di Unità di Riabilitazione Geriatrico-Ortopediche (GORU), in tale modello i pazienti sono gestiti nel preoperatorio dai

chirurghi ortopedici, per essere poi successivamente trasferiti presso l'unità di riabilitazione geriatrica. La GORU è gestita principalmente dai geriatri e sono gli ortopedici che forniscono consulenze specialistiche [33] [35]. Da studi condotti su tale modello, non sembrerebbe emergere un chiaro beneficio in termini di mortalità a breve e lungo termine [38] [39].

In Italia al fine di standardizzare il miglior standard di cure il Gruppo Italiano Ortogeriatría (GIOG) ha proposto una serie di standard qualitativi (Fig 4) necessari per una miglior gestione del paziente indipendentemente dal modello di Ortogeriatría utilizzato [40].

Inoltre, secondo GIOG, sono necessari protocolli condivisi e standardizzati su alcune delle patologie di più frequente riscontro nell'anziano fratturato.

L'Ortogeriatría, qualsiasi sia il modello gestionale attuato, ha l'obiettivo di migliorare lo standard di cure del paziente anziano fratturato. Questo rende necessario la massima collaborazione fra tutti coloro che compongono il team multidisciplinare. Le figure principali sono il geriatra e il chirurgo ortopedico e l'anestesista.

Figura 4. Requisiti di qualità di un modello di ortogeriatra, secondo il Gruppo Italiano Ortogeriatra (fonte: riprodotta da riferimento [40])

Requisito	Standard dell'intervento
Responsabilità gestionale	<ul style="list-style-type: none"> • Cogestione ortopedico-geriatrica • Team multidisciplinare nelle varie fasi del percorso
Profilo e compiti dell'ortogeriatra	<ul style="list-style-type: none"> • Esperienza comprovata nella valutazione multidimensionale e nella gestione del paziente anziano acuto, con particolari competenze sulle sindromi geriatriche • Esperienza comprovata nella gestione dei problemi medici perioperatori e del delirium • Esperienza comprovata nella capacità di formulare una prognosi quoad vitam e quoad valetudinem e nel pianificare la prevenzione delle complicanze in base ai profili di rischio dei pazienti • Esperienza nella diagnosi e nel trattamento della patologia osteoporotica
Standardizzazione della comunicazione	<ul style="list-style-type: none"> • Descrizione delle procedure comunicate dei diversi professionisti • Definizione delle modalità di visita, briefing e meeting
Standardizzazione dell'intervento	<ul style="list-style-type: none"> • Sviluppo di protocolli condivisi basati sulle evidenze disponibili sui principali aspetti del perioperatorio
Rapidità di intervento chirurgico	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del trattamento conservativo al di sotto del 4% dei pazienti e con scelta condivisa dal team multidisciplinare • Condivisione di protocolli di ottimizzazione preoperatoria con anestesisti ed ortopedici in base ai criteri dell'"urgenza differita" • Predisposizione di interventi organizzativi per evitare ritardi di intervento dovuti a fattori sistemici
Precocità nella mobilitazione	<ul style="list-style-type: none"> • Intervento chirurgico orientato alla possibilità di carico completo immediato • Condivisione di protocolli di riabilitazione precoce con ortopedici, fisiatristi/fisioterapisti • Realizzazione di protocolli per il trattamento del dolore, dell'anemia, prevenzione di ipovolemia postoperatoria e prevenzione e trattamento del delirium
Continuità assistenziale	<ul style="list-style-type: none"> • Discharge planning interdisciplinare precoce • Accesso all'intervento riabilitativo intra ed extraospedaliero secondo un piano di trattamento multidisciplinare, appropriato per tipologia ed intensità, in base alle potenzialità e alle condizioni prefrazione indipendentemente dal livello cognitivo, dalla sede di provenienza e dall'età del paziente.
Programma di prevenzione secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione in ogni paziente della patologia osteometabolica e del trattamento farmacologico indicato • Valutazione del rischio di caduta e definizione di un piano preventivo

2.0 Scopo

Il progetto Ortogeriatría, nella realtà pisana, nasce nell'Aprile 2013 dalla collaborazione fra La S.O.D. Geriatria Universitaria e la U.O. Traumatologia Universitaria dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Lo scopo della presente tesi vuole mettere a confronto l'esperienza dell'ortogeriatría, basata sulla cogestione geriatra-ortopedico nel reparto di Traumatologia Universitaria, rispetto all'anno precedente, in assenza della suddetta collaborazione.

Gli *outcomes* sono volti a valutare l'impatto del progetto in termini di mortalità a breve termine (tre e sei mesi), numero di reaccessi in Pronto Soccorso, a breve termine (tre e sei mesi) oltre a determinare l'effetto sul numero di consulenze necessarie per la gestione clinica di questa popolazione. Altri *outcomes* sono mirati a valutare l'impatto dell'ortogeriatría sui principali parametri clinici e biumorali all'ingresso ed alla dimissione e quanto queste variazioni possano incidere significativamente sulla mortalità e sul reaccesso in Pronto Soccorso.

Questa tesi ha comunque l'obbiettivo principale di definire al meglio la collaborazione interdisciplinare fra geriatri ed ortopedici, al fine di fornire un servizio migliore al paziente anziano fragile con frattura, in modo da consentire, alla dimissione, un corretto *follow up* e un adeguato percorso riabilitativo.

3.0 Materiali e Metodi

Studio longitudinale retrospettivo sono stati coinvolti 264 pazienti con età superiore o uguale a 70 anni [età media (\pm DS, Deviazione Standard) 83 ± 7 anni; 193 (73.3%) donne], ricoverati, in regime d'urgenza, presso U.O. Traumatologia ed Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara di Pisa con diagnosi di frattura di qualsiasi struttura ossea (Gruppo Controllo). Il gruppo controllo è stato raccolto da Aprile 2012 al Febbraio 2013 quando l'attività dell'Ortogeriatria non era ancora realizzata. Nello studio, quindi, sono stati anche coinvolti 392 paziente con età superiore o uguale a 70 anni ricoverati [età media (\pm DS) 83.0 ± 7.0 anni; 300 (76.6%) donne], in regime d'urgenza, presso U.O. Traumatologia ed Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara di Pisa con diagnosi di frattura di qualsiasi struttura ossea (Gruppo Ortogeriatrico). Il gruppo ortogeriatrico è stato raccolto da Aprile 2013 a Marzo 2014, successivi all'attivazione del progetto Ortogeratria.

Da entrambi i gruppi sono stati inclusi i pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico, sono stati, invece esclusi i pazienti sottoposti ad altri tipi di interventi (ad esempio fasciotomia, amputazione).

3.1 Descrizione del progetto

Dati riguardanti il gruppo controllo ed il gruppo pazienti ortogeriatrici

In tutti i pazienti dello studio, sia del gruppo controllo che del gruppo pazienti ortogeriatrici, sono stati raccolti i seguenti parametri: dati anagrafici (età e sesso), anamnesi patologica e remota.

Al fine di standardizzare, in entrambi i gruppi, le comorbidità della popolazione è stato utilizzato la *Cumulative Illness Rating Scale* (oppure indice di comorbidità o

più semplicemente abbreviata con la sigla CIRS). La suddetta scala misura la gravità clinica e funzionale di 14 categorie di patologie, si ottengono due indici: l'indice di gravità, che risulta dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie e l'indice di comorbidità, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 [41].

Inoltre sono stati raccolti dati sull'andamento del ricovero ed informazioni relative alla dimissione. L'andamento del ricovero è stato valutato in termini di durata della degenza, intervallo dall'ingresso all'intervento chirurgico, numero di consulenze cardiologiche, internistiche, pneumologiche, altro (neurologiche, diabetologiche, urologiche, etc) pre-intervento e post-intervento, in aggiunta alla dimissione è stato raccolto anche il numero di consulenze rianimatorie. Inoltre sono stati raccolti parametri vitali: pressione arteriosa sistolica (PAS, espressa in mmHg), pressione arteriosa diastolica (PAD, espressa in mmHg) e frequenza cardiaca (Fc); parametri biomorali all'ammissione ed alla dimissione dal reparto di Traumatologia ed Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara: creatinina (mg/dL), sodiemia (Na^+ mEq/L), potassiemia (K^+ mEq/L), calcemia (Ca^{++} mg/dL), proteine totali (g/dl), albuminemia (g/dL) ed emoglobina (Hb g/dL). I parametri biomorali, di entrambi i gruppi, sono stati tutti inviati e refertati presso il laboratorio di analisi dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara e misurati con auto-analyzer biochimico automatico (Hitachi Cobas 6000, C501 Analyzer, Roche Diagnostics, IN, USA).

A fine di stabilire una stima del filtrato renale è stato calcolato *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) in base all'età, al sesso e al valore della creatinina all'ingresso ed alla dimissione, secondo la formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) [Formula CKD-EPI: $\text{VFG} = 141 \times \min(\text{Cre}/\text{Den}, 1)^\alpha \times \max(\text{Cre}/\text{Den}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Età}} \times 1.018$ [se femmina] $\times 1.159$ [se di colore].

Infine sono stati ricercati i dati riguardanti la mortalità a tre mesi e sei mesi, attraverso il sistema informatico dell' Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP) ed il numero di accessi, per qualsiasi patologia, presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Nuovo Santa Chiara di Pisa.

Valutazione geriatrica per il gruppo 2 attraverso il percorso Ortogeriatría dell' Ospedale Nuovo Santa Chiara

Il progetto Ortogeriatría prevede l'affiancamento nelle ore diurne, dal lunedì al sabato, dei medici della SOD di Geriatría ai colleghi della U.O. Traumatologia ed Ortopedia.

Tutti i pazienti ultrasessantenni studiati nel periodo successivo alla realizzazione del progetto sono stati sottoposti, nella fase pre-operatoria, a valutazione clinica (anamnesi, esame obiettivo, stabilità emodinamica), a valutazione geriatrica multidimensionale: stato cognitivo mediante *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), scale di autonomia nelle attività quotidiane mediante *Activities of Daily Living* (ADL) ed *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), valutazione delle comorbidità (CIRS), verifica congruità terapia (profilassi antibiotica e antitrombotica, vitamina D), protocolli di trattamento standardizzati delle principali patologie, valutazione stato affettivo ed infine valutazione rischio operatorio, in ragione anche dello stato cognitivo e delle condizioni generali (in supporto al chirurgo ortopedico ed all'Anestesista). Nella fase post-operatoria è stata garantita assistenza geriatrica continuativa: controllo stato idratazione e nutrizione ed eventuale integrazione, controllo del dolore, gestione eventuali complicanze (infettive, cardiocircolatorie, cerebrali ed le altre patologie dell'anziano), mobilizzazione del paziente a letto e poi in poltrona (in collaborazione con

Ortopedico e Fisiatra), valutazione sulla reale necessità di mantenimento del catetere vescicale, controllo quadro cognitivo, emotivo e psicologico. Inoltre il gruppo dell'ortogeriatría è stato coinvolto nella comunicazione con i familiari ed è stato coinvolto il Medico di Medicina Generale di riferimento. Il gruppo dell'ortogeriatría, in accordo con i colleghi chirurghi ortopedici e fisiatrici hanno valutato la migliore destinazione del paziente alla dimissione e riabilitazione. Infine il geriatra ha redatto una lettera di dimissione di accompagnamento a quella dei colleghi chirurghi ortopedici nella quale sono riportate le indicazioni terapeutiche e un programma ambulatoriale presso S.O.D. Geriatría Universitaria per un opportuno follow up delle patologie mediche.

3.2 Analisi Statistica

Sono state valutate tutte le variabili considerate di tipo descrittivo come media, mediana, deviazione standard, *range*, valore minimo e valore massimo per le variabili continue; frequenze relative e assolute per le variabili categoriche. Per test parametrici è stato utilizzato il test *t* di Student mentre il confronto di proporzioni è stato effettuato con il test del Chi². Analisi di regressione logistica e lineare è stata condotta per valutare gli *outcomes* dello studio in funzione di variabili indipendenti. L'analisi della sopravvivenza, in termini di *Overall Survival*, è stata imposta tramite il metodo attuariale Kaplan-Meier sulla base dei dati prospettici raccolti, confrontando le curve di sopravvivenza tramite il *log rank* test. I dati di categorici di *outcome* sono stati valutati con la regressione logistica e le covariate sono state valutate sia in modalità uni variata che multivariata. Analogamente è stata condotta l'analisi di regressione di Cox della sopravvivenza.

4.0 Risultati

4.1 Caratteristiche basali dei gruppi di studio

Il presente studio è stato condotto su una popolazione di soggetti anziani (≥ 70 anni) che sono stati ricoverati nel reparto di Traumatologia e Ortopedia Universitaria dell'Ospedale Nuovo S. Chiara di Pisa. I due gruppi di studio (controllo e pazienti ortogeriatrici) sono stati confrontati in base ai parametri basali. I dati sono stati riportati in tabella 2. I due gruppi di studio come riportato anche nei metodi non differivano significativamente per età e sesso con una media di età rispettivamente di 83,0 (DS \pm 7,0) e 83,09 (DS \pm 7,0) anni ($p=0,88$) e una prevalenza di femmine di 73,3% e 76,6% ($p=0,40$), rispettivamente nel gruppo controllo e nel gruppo dei paziente ortogeriatrici. Non sono state osservate differenze significative per ciò che attiene la prevalenza nei due gruppi di frattura di femore. In particolare, la prevalenza della frattura di femore del gruppo controllo è stata di 76,1% e di 79% per il gruppo dei pazienti ortogeriatrici ($p=0,55$).

Non sono state osservate differenze significative in termini di comorbidità e gravità valutate tramite CIRS. In dettaglio, il gruppo controllo presentava un punteggio medio di comorbidità di 1,5 (DS \pm 0,2) e di gravità di 3,04 (DS \pm 1,8) mentre il gruppo di pazienti ortogeriatrici aveva una punteggio di 1,6 (DS \pm 0,22) e di 3,08 (DS \pm 1,3) con una p del test t di 0,15 e 0,71 rispettivamente.

La media dei valori pressori all'ingresso in reparto per il gruppo controllo è stata per la PAS 134,1 (DS \pm 17,0) mmHg e per la PAD 74,2 (DS \pm 10,7) mmHg . La media dei valori per il gruppo di pazienti ortogeriatrici è stata di 136,9 mmHg (SD \pm 17,6) per la PAS e di 75,3 (DS \pm 9,4) mmHg per la PAD. Il test t di confronto non ha evidenziato differenze significative ($p=0,10$ e $p=0,23$, rispettivamente).

Nei due gruppi di studio non sono state osservate differenze significative per ciò che

riguarda la media dei valori dei seguenti parametri di laboratorio (tabella 2) rilevati all'ingresso in reparto: i) creatinina plasmatica; ii) MDRD; iii) sodio; iv) potassio; v) calcio; vi) proteine plasmatiche totali. Una differenza significativa tra i due gruppi è stata rilevata per quanto riguarda i livelli plasmatici di albumina e emoglobina. In particolare, il controllo aveva una media di albumina di 3,6 (DS±0,4) g/dL mentre il gruppo di pazienti ortogeriatrico aveva un media di 3,5 (DS±0,4) g/dL con una $p=0,00$. I valori medi emoglobina erano rispettivamente di 12,2 (DS±1,6) g/dL e 11,5 (DS±1,8) g/dL nel gruppo controllo e nel gruppo di pazienti ortogeriatrici.

Tabella 2.

	264 Controlli (SD)	392 Pazienti Ortogeriatriatrici (SD)	<i>p</i>
Età	83,0 (7.0)	83,3 (7.0)	NS
Femmine	193 (73.3%)	300 (76.5%)	NS
Frattura di Femore	201 (76.1%)	309 (79.0%)	NS
Precedente Frattura	26,8%	21,9%	NS
CIRS Severità	1,5 (0.2)	1,6 (0.22)	NS
CIRS comorbidità	3,04 (1.8)	3,08 (1.3)	NS
PAS (mmHg)	134.1(17.0)	136.9 (17.6)	NS
PAD (mmHg)	74.2 (10.7)	75.3 (9.4)	NS
Creatinina basale (mg/dL)	0,98 (0.6)	1.0 (0.6)	NS
Mediana MDRD (ml/min1.73 m ²) (<i>range</i>)	71,0 (6-144)	70,0 (4-152)	NS
Sodio basale (mEq/L)	137,4 (3.6)	136,8 (4.1)	NS
Potassio basale (mEq/L)	4,0 (0.5)	4,0 (0.6)	NS
Calcio basale (mg/dL)	9,0 (0.6)	8,9 (0.6)	NS
Proteine totali basali (g/dL)	6,4 (0.7)	6,4 (0.7)	NS
Albumina basale (g/dL)	3,7(0.4)	3,5 (0.4)	0,002
Emoglobina basale (g/dL)	12,2 (1.7)	11,5 (1.8)	0,000

Caratteristiche basali dei gruppi di studio. (CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica)

4.2 Confronto della durata di ricovero e numero di consulenze nei due gruppi di studio

Il numero di pazienti operati entro 48 ore dall'ammissione non è risultato significativamente differente nei due gruppi di studio (Tabella 3): 86.6% e 81.5% sono state le percentuali nei controlli e nel gruppo ortogeriatrico ($p>0.05$), rispettivamente. La media dei valori dei giorni di ricovero nei gruppi di studio stratificati per è stata rappresentata in figura 5.

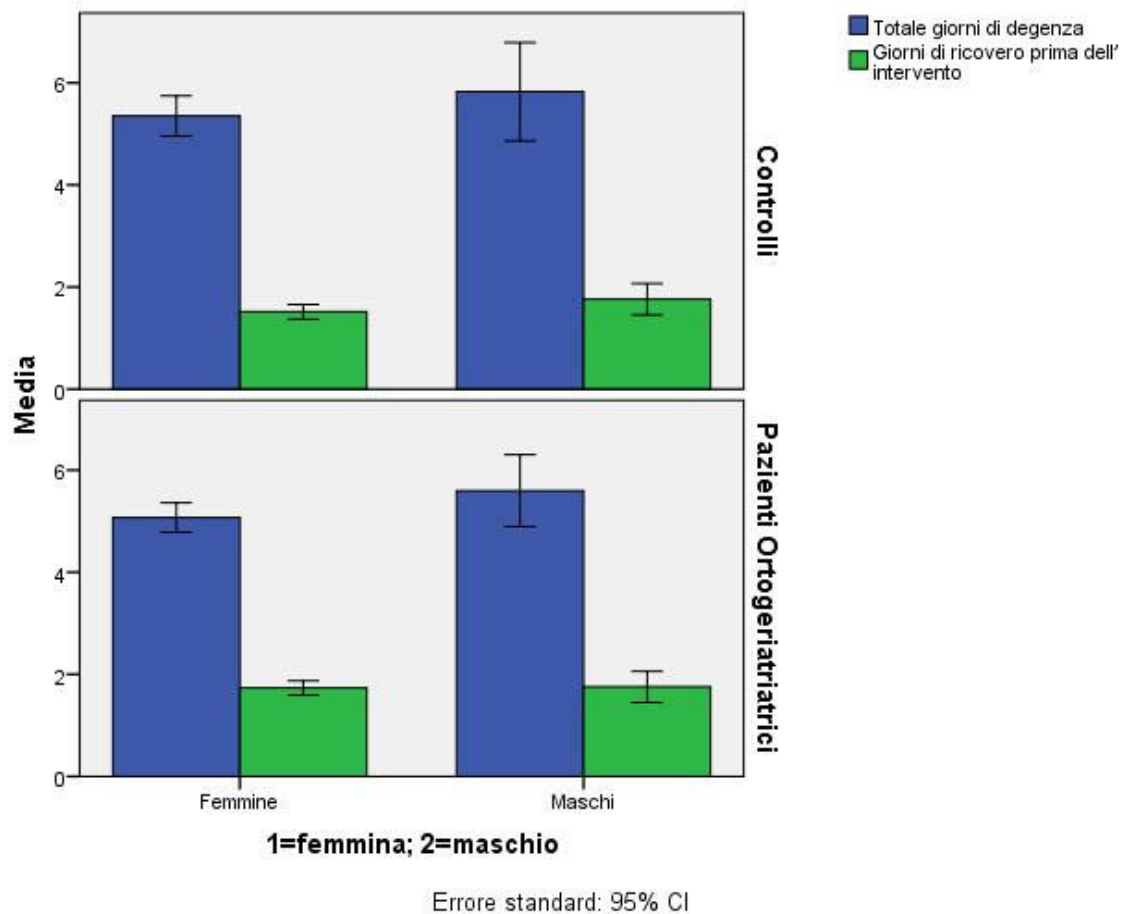


Figura 5. Istogramma della media dei valori dei giorni di ricovero, divisi per sesso

Il numero di consulenze pre-intervento è stato riportato in tabella 3. Sono risultate significativamente differenti le medie del numero di consulenze cardiologiche e internistiche ($p=0,00$ e $p=0,00$, rispettivamente) mentre non differivano il numero medio di consulenze pneumologiche e di consulenze varie classificate come “altro” ($p \gg 0,05$) (Figura 6).

Tabella 3

	264 Controlli (SD)	392 Pazienti Ortogeriatriatrici (SD)	P
Totale giorni di degenza	5,4 (2,5)	5,2 (2,1)	NS
Percentuale operati entro 48 ore	85,6%	81,5%	NS
Numero consulenze totali	79 (45,0%)	74 (28%)	0,001^a
<i>Numero consulenze (pre-intervento)</i>			
Cardiologiche	0,34 (0,5)	0,2 (0,4)	0,00
Internistiche	0,03 (0,2)	0,0 (0,0)	0,00
Pneumologiche	0,03 (0,2)	0,01 (0,1)	NS
Altro (neurologiche, urologiche, diabetologiche etc.)	0,05 (0,2)	0,06 (0,2)	NS
<i>Numero consulenze (post-intervento)</i>			
Cardiologiche	0,05 (0,2)	0,03 (0,2)	NS
Internistiche	0,03 (0,2)	0,0 (0,0)	0,01
Pneumologiche	0,02 (0,1)	0,02 (0,1)	NS
Altro (neurologiche, urologiche, diabetologiche etc.)	0,2 (0,1)	0,1 (0,1)	NS
Rianimatorie	0,1 (0,4)	0,04 (0,2)	0,02

Confronto della durata di ricovero e numero di consulenze nei due gruppi di studio. ^a test Chi^2

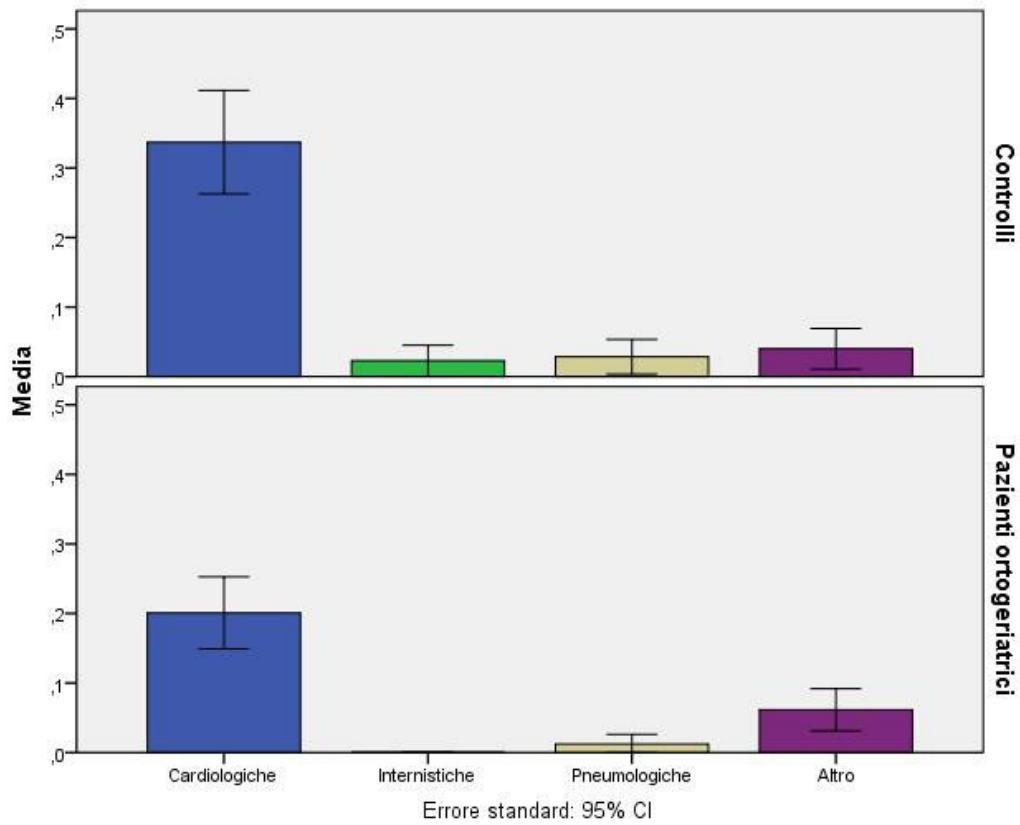


Figura 6. Istogramma del numero medio di consulenze pre-intervento

La media del numero di consulenze pre-intervento stratificate per sesso sono state riportate in figura 7. Nessuna differenza statistica è stata rilevata tra i due gruppi stratificati per sesso ($p > 0,05$) tranne una riduzione significativa delle consulenze internistiche nelle donne e cardiologiche nell'uomo ($p < 0,05$).

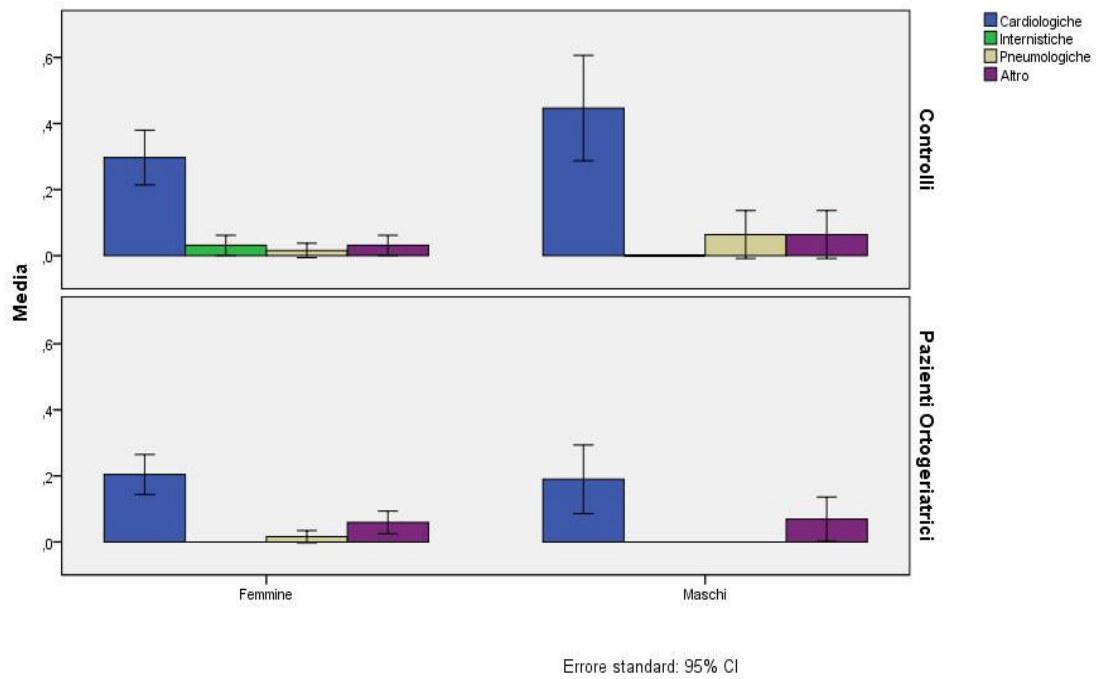


Figura 7. Istogramma del numero medio di consulenze pre-intervento (stratificate per sesso)

A livello post-intervento sono state osservate differenze significative per quanto riguarda il numero medio di consulenze internistiche e rianimatorie ($p=0,01$ e $p=0,02$, rispettivamente). Non differiva il numero medio di consulenze post-intervento cardiologiche, pneumologiche e di consulenze varie classificate come “altro” ($p \gg 0,05$) (Figura 8).

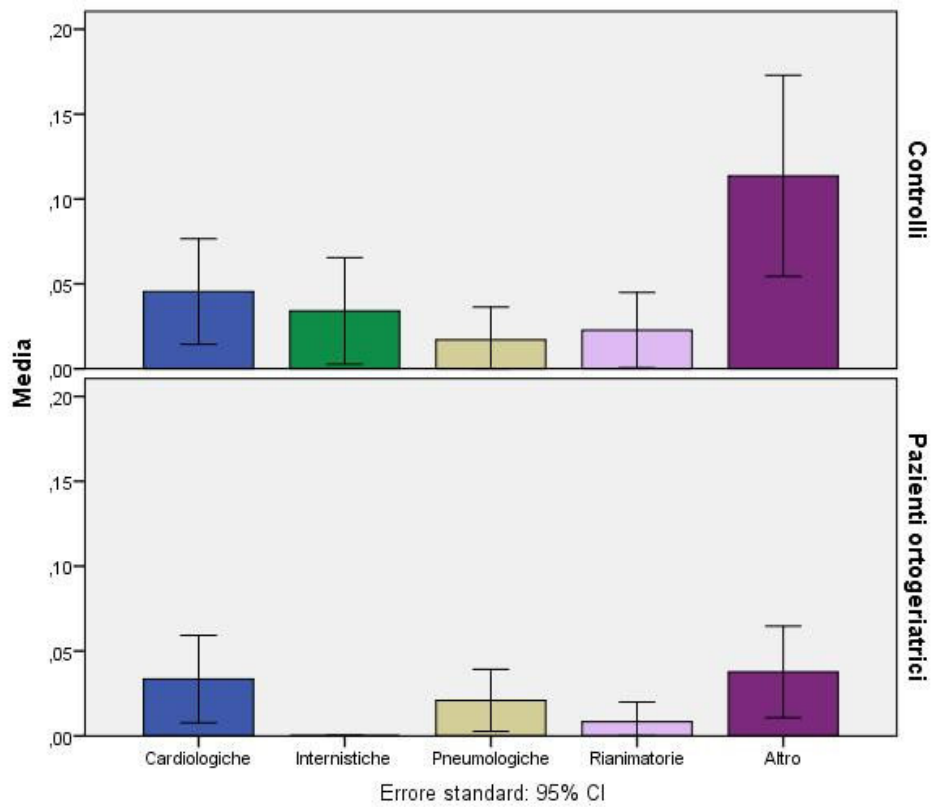


Figura 8. Istogramma del numero medio di consulenze post-intervento.

La media del numero di consulenze post-intervento stratificate per sesso sono state riportate in figura 9. Nessuna differenza statistica è stata rilevata tra i due gruppi stratificati per sesso ($p > 0,05$) tranne una riduzione significativa delle consulenze varie (“altro”) nelle donne ($p=0.02$).

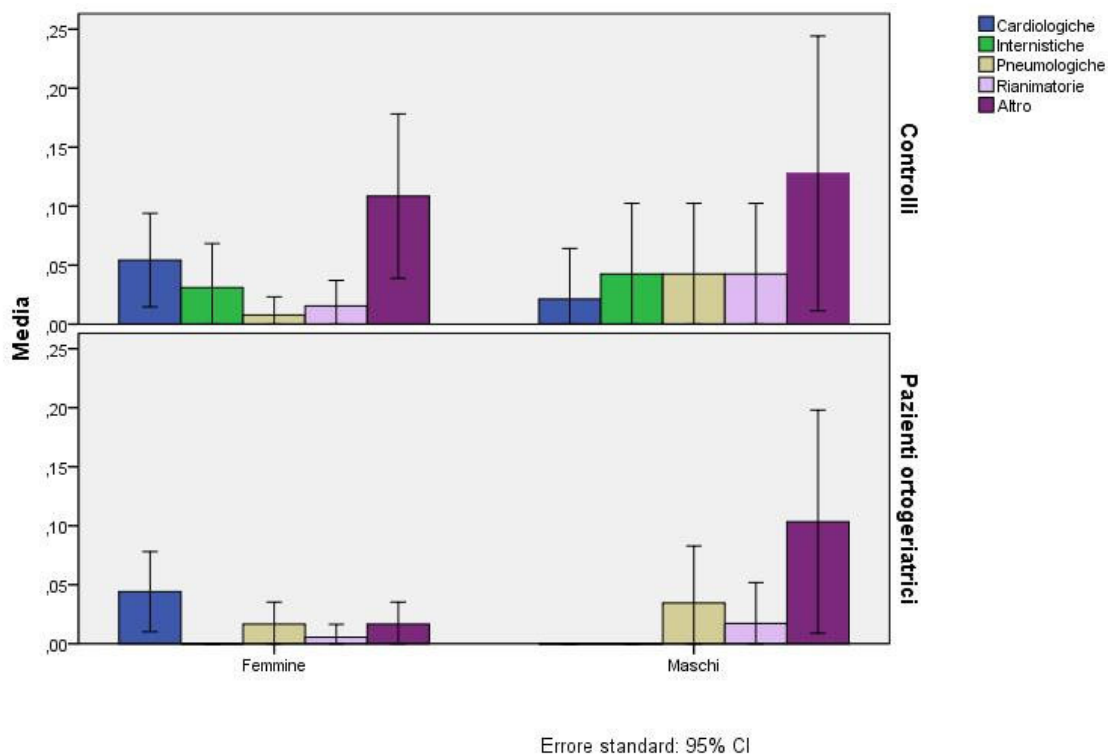


Figura 9. Istogramma del numero medio di consulenze post-intervento (stratificate per sesso).

4.3 Confronto dei parametri biumorali alla dimissione nei due gruppi di studio

Nei due gruppi di studio non sono state osservate differenze significative per ciò che riguarda la media dei valori dei seguenti parametri di laboratorio rilevati alla dimissione dal reparto: i) creatinina plasmatica; ii) MDRD; iii) sodio; iv) potassio; v) proteine plasmatiche totali; vi) emoglobina. Una differenza significativa tra i due gruppi è stata rilevata per quanto riguarda i livelli plasmatici di calcemia e albumina. In particolare, il controllo aveva una media di calcemia di 8,2 (DS±0,6) mg/dL mentre il gruppo di pazienti ortogeriatrico aveva un media di 8,4 (DS±0,5) g/dL con una $p=0,00$. I valori medi albumina erano rispettivamente di 2,9 (DS±0,3) g/dL e 2,8 (DS±0,3) g/dL nel gruppo controllo e nel gruppo di pazienti ortogeriatrici.

Il confronto delle differenze medie tra ammissione e dimissione dei parametri di laboratorio rilevati è riportata in tabella 4. Il differenziale della creatinina è risultato

significativamente differente nei gruppi di studio (-5% vs -10%, rispettivamente controlli e pazienti ortogeriatrici) ($p=0,04$). Anche il delta percentuale del calcio plasmatico (ammissione-dimissione) era significativamente a favore del gruppo pazienti ortogeriatrici con un valore medio di -3,90% (DS±6,9) contro un valore percentuale di -8,01 (DS±7,6) del gruppo controllo ($p=0,00$). La variazione percentuale dell'emoglobina è stata significativamente inferiore nel gruppo dei pazienti ortogeriatrici con un valori di -6,83% (DS±13,4) mentre nei controlli di -12.54% (DS±13,2) ($p=0,00$). Non sono risultate significativamente differenti il differenziale percentuale dei seguenti parametri ($p>0,05$): MDRD, sodio, potassio, proteine plasmatiche totali e albumina.

Tabella 4.

	264 Controlli (SD) %	392 Pazienti Ortogeriatrici (SD) %	<i>p</i>
Delta_Creatinina	-5,0 (23.2)	-10,5 (22.0)	0,04
Delta_MDRD	6,2 (22.3)	9,6 (24.9)	NS
Delta_Sodio	0,95 (2.5)	0,96 (3.2)	NS
Delta_Potassio	-4,04 (14.4)	-5,46 (14.1)	NS
Delta_Calcio	-8,01 (7.6)	-3,90 (6.9)	0,00
Delta_Proteine totali	-10,63 (8.6)	-9,70 (7.6)	NS
Delta_Albumina	-16,00 (11.3)	-16,60 (9.1)	NS
Delta_Emoglobina	-12.54 (13.2)	-6.83 (13.4)	0,00

Il confronto delle differenze medie tra ammissione e dimissione dei parametri di laboratorio. (MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*)

4.4 Analisi del numero di reaccessi al PS nei due gruppi di studio

L'analisi dei reaccessi al pronto soccorso a 6 mesi è stata eseguita tramite regressione

logistica uni variata. Le seguenti covariate non sono risultate significativamente associate ($p>0.05$) alla probabilità di reaccesso a 6 mesi (tabella 5): tipo di intervento (percorso ortogeriatrico o meno), età, sesso, CIRS comorbidità, frattura di femore, PAS, PAD, FC, creatinina, MDRD, sodio, potassio, calcio, proteine totali, albumina, emoglobina (valori basali). La analisi multivariata *backward* è stata eseguita con le variabili con $p<0.02$ (sesso, età e proteine totali basali). I valori sono riportati in tabella 6. Il sesso maschile risulta essere associato al reaccesso in pronto soccorso con un $p=0.58$.

Tabella 5.

	B	S.E.	Wald	Sig.	O.R.	C.I. 95%	
						Minimo	Massimo
Percorso ortogeriatrico	-0,153	0,250	0,374	0,541	0,858	0,526	1,401
Età	0,030	0,018	2,734	0,098	1,030	0,995	1,067
Sesso	0,416	0,279	2,218	0,136	1,516	0,877	2,620
CIRS comorbidità	0,057	0,101	0,314	0,575	1,058	0,868	1,291
Fratture di Femore	-0,356	0,328	1,183	0,277	0,700	0,369	1,331
PAS ingresso	0,007	0,007	1,055	0,304	1,007	0,993	1,022
PAD ingresso	0,005	0,013	0,132	0,716	1,005	0,980	1,029
Frequenza Cardiaca	-0,012	0,017	0,493	0,483	0,988	0,955	1,022
Creatinina basale	0,285	0,222	1,642	0,200	1,329	0,860	2,055
MDRD basale	-0,005	0,006	0,974	0,324	0,995	0,984	1,005
Sodio basale	0,010	0,034	0,093	0,760	1,010	0,946	1,079
Potassio basale	0,060	0,234	0,066	0,797	1,062	0,671	1,681
Calcemia basale	-0,197	0,222	0,783	0,376	0,822	0,532	1,270
Proteine Totale basale	-0,274	0,207	1,762	0,184	0,760	0,507	1,140
Albumina basale	-0,117	0,326	0,129	0,720	0,890	0,469	1,686
Emoglobina basale	-0,029	0,073	0,158	0,691	0,972	0,843	1,120

Regressione di Cox univariata. (CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica)

Tabella 6.

		B	S.E.	Wald	Sig.	O.R.	I.C. 95%	
							Minimo	Massimo
<i>Step 1^a</i>	Età	0,014	0,020	0,510	0,475	1,014	0,975	1,055
	Sesso	0,608	0,312	3,801	0,051	1,837	0,997	3,387
	Proteine totali basale	-0,256	0,209	1,503	0,220	0,774	0,514	1,166
<i>Step 2^a</i>	Sesso	0,581	0,309	3,528	0,060	1,787	0,975	3,275
	Proteine totali basale	-0,272	0,208	1,702	0,192	0,762	0,507	1,146
<i>Step 3^a</i>	Sesso	0,583	0,308	3,586	0,058	1,792	0,980	3,276

Regressione multivariata (*Backward*) variabile dipendente riaccesso al PS in 6 mesi

4.5 Analisi della sopravvivenza a 6 mesi

Il confronto delle curve di sopravvivenza Klapan-Mayer e l'analisi Mantel-Cox non ha dimostrato differenze in termini di mortalità nei due gruppi di studio ($p \gg 0,05$) (figura 11).

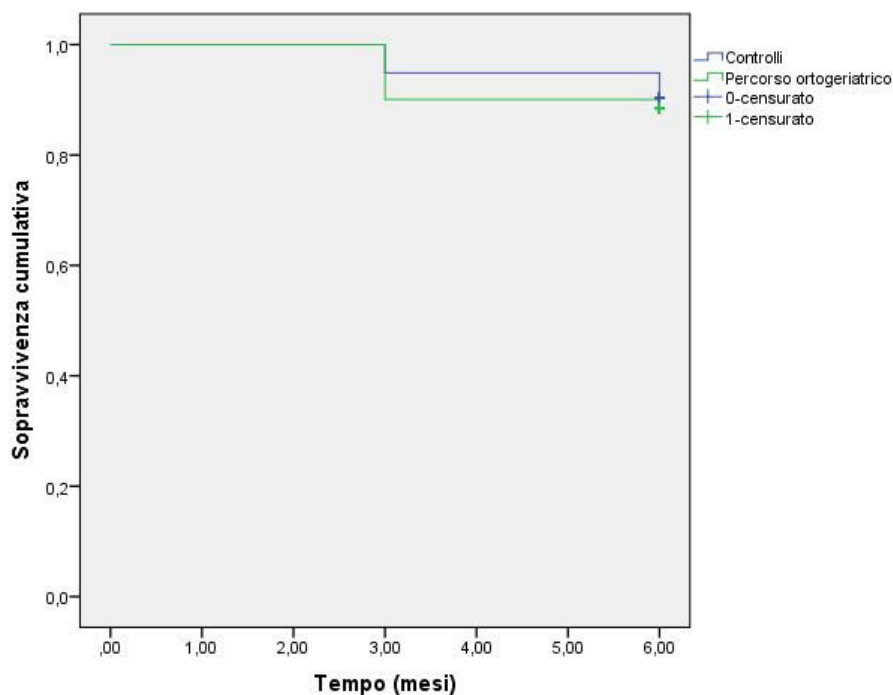


Figura 11. Grafico della sopravvivenza a 6 mesi dei due gruppi di studio (controlli e pazienti ortogeriatrici)

L'analisi univariata di Cox sulla sopravvivenza per le seguenti covariate è stata riportata in tabella 7: tipo di intervento (percorso ortogeriatrico o meno), età, sesso, CIRS comorbidità, frattura di femore, PAS, PAD, FC, creatinina, MDRD, sodio, potassio, calcio, proteine totali, albumina, emoglobina (valori basali) e creatinina, MDRD, sodio, potassio, calcio, proteine totali, albumina, emoglobina (valori alla dimissione). Il tipo di intervento ortogeriatrico rispetto al controllo non è associato ad una minore mortalità. Sono risultate significativamente associate ad una maggiore mortalità ($p < 0.05$) le seguenti variabili dipendenti: età, sesso maschile, CIRS comorbidità, creatinina, potassio (basale) e sodio alla dimissione. Sono risultate negativamente associate alla mortalità ($p < 0.05$) le seguenti variabili indipendenti: MDRD, calcio, albumina e emoglobina (valori basali) e albumina alla dimissione.

L'analisi delle covariate mediante la regressione logistica multipla di Cox è stata riportata in tabella 8. In particolare, sono state inserite nel modello iniziale le

covariate risultate significativamente associate alla mortalità ($p < 0.05$) con una modalità di analisi del modello *backward*. Sono state inserite nel modello le covariate: età, sesso, CIRS comorbidità, creatinina, MDRD, potassio, calcio, albumina, emoglobina (valori basali) e sodio e albumina (valori alla dimissione). Il modello che meglio interpreta la probabilità di morte è stato quello che includeva sesso, emoglobina basale, sodio e albumina alla dimissione come covariate (tabella 8). In particolare l'odds ratio (O.R.) del sesso è risultato di 4.05 (I.C. 95% 1.88-8.72); per l'albumina basale l'O.R. è stato di 0,76 (I.C. 95% 0.6-0.96); per i valori di sodio alla dimissione l'O.R. è risultato 1.13 (I.C. 95% 1.02-1.26); per i valori alla dimissione di albumina abbiamo rilevato un O.R. di 0.25 (I.C. 95% 0.09-0.67).

Tabella 7.

	B	SE	Wald	Sig.	O.R.	C.I. 95,0%	
						Minimo	Massimo
Percorso ortogeriatrico	0,187	0,304	0,381	0,537	1,206	0,665	2,187
Età	0,065	0,021	9,424	0,002	1,068	1,024	1,113
Sesso	0,926	0,293	9,956	0,002	2,524	1,420	4,487
CIRS comorbidità	0,217	0,108	3,995	0,046	1,242	1,004	1,536
Fratture Femore	-0,448	0,410	1,196	0,274	0,639	,286	1,426
PAS ingresso	-0,007	0,009	0,602	0,438	0,993	0,976	1,011
PAD ingresso	0,012	0,015	0,671	0,413	1,012	0,983	1,042
Frequenza cardiaca	-0,011	0,020	0,328	0,567	0,989	0,951	1,028
Creatinina basale	0,284	0,116	5,955	0,015	1,329	1,058	1,669
MDRD basale	-0,016	0,006	6,766	0,009	0,984	0,972	0,996
Sodio basale	-0,026	0,035	0,553	0,457	0,974	0,910	1,043
Potassio basale	0,502	0,228	4,834	0,028	1,652	1,056	2,585
Calcio basale	-0,466	0,196	5,657	0,017	0,627	0,427	0,921
Prot. totali basale	-0,409	0,230	3,151	0,076	0,664	0,423	1,043
Albumina basale	-0,998	0,343	8,455	0,004	0,369	0,188	0,722
Emoglobina basale	-0,169	0,082	4,250	0,039	0,845	0,719	0,992
Creatina dimissione	0,320	0,134	5,693	0,017	1,377	1,059	1,791
MDRD dimissione	-0,015	0,007	4,884	0,027	0,985	0,972	0,988
Sodio dimissione	0,134	0,048	7,815	0,005	1,144	1,041	1,256
Potassio dimissione	-0,031	0,340	0,008	0,928	0,970	0,498	1,889
Albumina dimissione	-1,618	0,491	10,864	0,001	0,198	0,076	0,519
Prot. totali dimissione	-0,377	0,336	1,259	0,262	0,686	0,355	1,326
Emoglobina dimissione	0,059	0,120	0,240	0,624	1,061	0,839	1,341

Regressione di Cox univariata. (CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica)

Tabella 8.

		B	SE	Wald	Sig.	O.R.	I.C. 95,0%		
							Minimo	Massimo	
Step 1	età	0,08	0,03	5,46	0,02	1,08	1,01	1,16	
	sezzo	1,43	0,44	10,55	0,00	4,20	1,77	9,98	
	CIRScorbidità	0,12	0,16	0,59	0,44	1,13	0,83	1,54	
	Creatinina basale	-0,59	1,46	0,16	0,69	0,55	0,03	9,65	
	MDRD basale	-0,02	0,03	0,32	0,57	0,98	0,93	1,04	
	Potassio basale	-0,05	0,36	0,02	0,90	0,96	0,48	1,92	
	Calcio basale	0,13	0,37	0,12	0,73	1,13	0,55	2,32	
	Albumina basale	-0,46	0,72	0,41	0,52	0,63	0,15	2,61	
	Creatinina dimissione	0,72	1,35	0,29	0,59	2,06	0,15	28,91	
	MDRD dimissione	0,01	0,02	0,08	0,78	1,01	0,96	1,06	
	Sodio dimissione	0,07	0,06	1,81	0,18	1,08	0,97	1,20	
	Albumina dimissione	-1,42	0,77	3,39	0,07	0,24	0,05	1,10	
	Step 9	età	0,09	0,03	8,50	0,00	1,09	1,03	1,16
		sezzo	1,59	0,41	15,39	0,00	4,92	2,22	10,91
Creatinina dimissione		0,47	0,18	6,98	0,01	1,60	1,13	2,26	
Albumina dimissione		-1,50	0,50	8,92	0,00	0,22	0,08	0,60	

Regressione multipla di Cox. (CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*)

5.0 Discussione e conclusioni

I risultati preliminari di questo studio, volto a valutare le ricadute dell'applicazione di un percorso ortogeriatrico specifico nei pazienti anziani (≥ 70 anni) che accedono al pronto soccorso per frattura, suggeriscono che l'intervento attivo e la presa in carico di questi pazienti da parte del geriatra consente di ridurre il numero di consulenze durante il ricovero e di ottenere un miglior controllo di alcuni parametri ematochimici che potrebbero avere un effetto negativo sulla mortalità. In particolare, abbiamo osservato che i pazienti del percorso ortogeriatrico rispetto al gruppo di controllo storico (pazienti ricoverati nello stesso reparto nell'anno precedente) necessitano di un numero inferiore di consulenze cardiologiche e internistiche prima dell'intervento e un numero inferiore di consulenze internistiche e rianimatorie nel post-operatorio. Inoltre, per ciò che attiene i valori differenziali (ingresso-dimissione) dei parametri bioumorali è stato evidenziato che i pazienti del percorso ortogeriatrico presentano una maggiore riduzione percentuale della creatinina plasmatica e una ridotta differenza percentuale (ingresso-dimissione) di calcio e emoglobina. Non abbiamo osservato differenze significative in termini di sopravvivenza a 6 mesi dei due gruppi di studio mentre con l'analisi di regressione logistica di Cox è stato osservato che diverse covariate possono essere associate significativamente ad una peggiore curva di mortalità. In dettaglio, le comorbidità, la funzione renale, il profilo elettrolitico e la presenza di bassi valori di emoglobina rappresentano potenziali predittori di *outcome* clinico di questa categoria di pazienti.

Le caratteristiche della popolazione oggetto di studio non differiscono per età, la netta prevalenza del sesso femminile e le comorbidità associate, rispetto a quelle descritte in precedenti studi condotti sull'argomento [42]. In entrambi i gruppi analizzati in questo studio la struttura scheletrica più coinvolta dalla frattura è stata il femore, la più classica forma di "frattura da fragilità". In questo studio non è stata

considerato solamente il paziente anziano con frattura di femore ma sono stati inclusi nell'analisi anche i pazienti anziani con frattura di qualsiasi struttura ossea che necessitasse di un ricovero in regime d'urgenza presso il reparto di traumatologia. Questo rappresenta uno dei punti innovativi del progetto rispetto alla maggior parte dei protocolli ortogeriatrici presenti sul territorio nazionale o internazionale, pubblicati in letteratura [43]. Infatti, altri studi nello stesso ambito clinico hanno posto l'attenzione solamente sulle fratture di femore limitando pertanto l'estendibilità dei risultati in un contesto più ampio cioè quello del malato acuto con frattura [43]. Inoltre, questo progetto di ortogeriatrics è stato caratterizzato dalla completa presa in carico del paziente anziano, con l'attuazione di un percorso post-dimissione che prevede: i) la gestione del trattamento medico della frattura, inclusa la somministrazione di Vitamina D e opportuni farmaci antiosteoporotici; ii) stesura di lettera di dimissione con specifici riferimenti all'andamento del ricovero da un punto di vista medico e con prescrizioni terapeutiche; iii) un programma ambulatoriale di tipo geriatrico per la rivalutazione a breve e lungo termine delle complicanze post-operatorie e la gestione della complessità dell'anziano.

Il gruppo di controllo al quale abbiamo fatto riferimento nell'analisi di comparazione è risultato non significativamente differente rispetto al gruppo di pazienti che è stato sottoposto ad una gestione orto geriatrica per quanto riguarda molti parametri clinici tra cui età e sesso, comorbidità, funzione renale ed equilibrio idroelettrolitico. Essendo uno studio osservazionale non possiamo escludere possibili differenze di popolazione, anche se riteniamo poco probabile che reali differenze esistano, dato che i soggetti arruolati provengono dalla stessa area e sono stati ricoverati nel pronto soccorso e nel reparto dello stesso presidio ospedaliero in due anni differenti. Riteniamo inoltre che eventuali differenze non abbiano avuto un significato effetto per ciò che attiene l'analisi dei dati di comparazione eccetto che per l'albumina

basale. Tale parametro infatti nella regressione di Cox è risultato significativamente associato alla sopravvivenza. La differenza di emoglobina dei due gruppi è stata di 0.7 g/dL. Tale valore seppur significativo è comunque minimo e probabilmente non sufficiente ad influire sull'analisi di sopravvivenza nei due gruppi come evidenziato dalla analisi di Cox.

I dati a nostra disposizione dimostrano che i tempi di attesa prima dell'intervento del reparto di traumatologia dell'Ospedale di Pisa risultano essere ampiamente sotto il limite previsto dalle varie linee guida nella maggior parte dei casi e dei controlli (48 ore) [34]. Da considerare inoltre non ci sono state differenze significative sul numero medio di giorni di degenza. La nostra analisi sul numero di consulenze ha dimostrato invece che i pazienti seguiti con il percorso orto geriatrico necessitano di un minor numero di consulenze specialistiche sia pre- che post-intervento. Tutto ciò, sebbene l'analisi economica non rientri negli obiettivi di questo studio, potrebbe tradursi nella pratica clinica in un significativo risparmio di costi e risorse di personale. Inoltre, la gestione del paziente da parte del solito *team* di clinici potrebbe essere di beneficio per il paziente in termini di continuità e di qualità di assistenza evitando la frammentazione delle cure e il numero di passaggio di informazioni [37]. Da segnalare che l'analisi del numero di consulenze classificate come "altro" stratificate per sesso nel post-operatorio dimostrano una riduzione delle stesse solo nelle donne del percorso ortogeriatrico. Questo potrebbe essere legato al fatto che gli uomini in entrambi i gruppi (controlli e pazienti ortogeriatrici), per la frequente presenza di ostruzione delle vie urinarie per patologia ipertrofica della prostata [44], hanno necessitato di consulenze urologiche per il posizionamento e rimozione dei cateteri vescicali o per la gestione delle complicanze di questi.

Una gestione ortogeriatrica del paziente anziano con frattura può influire significativamente sul miglioramento di alcuni parametri bioumorali di grande

rilevanza clinica come la funzione renale, gli elettroliti in particolare il calcio plasmatico, e la crasi ematica. La variazione percentuale ammissione-dimissione ha evidenziato infatti una variazione di creatinina del gruppo ortogeriatrics doppia rispetto al controllo con un *trend* di miglioramento dell'MDRD. Questi risultati sono in linea con quanto pubblicato da Gregensen et al. (2012) per ciò che attiene la variazione della emoglobina nei soggetti presi in carico in un percorso ortogeriatrico [42]. Come dimostrato dalla analisi di regressione univariata di Cox sia il quadro idroelettrolitico sia la funzione renale possono influire sulla sopravvivenza di questi pazienti. Intervenire, con un programma mirato come quello orto geriatrico, da noi messo in atto, potrebbe perciò dare a lungo termine anche esiti sulla mortalità [43]. Come dimostrato anche da Mosfeldt et al., (2012) i pazienti con e alti valori di creatinina presentano un rischio di mortalità 3 volte superiore ai soggetti con normale funzione renale [45].

Lo studio della mortalità con analisi multivariata ha evidenziato che i migliori predittori di morte dei soggetti anziani fratturati sono stati età, sesso, creatinina alla dimissione e albumina alla dimissione. A parte i parametri non modificabili, età e sesso, i parametri bioumorali della crasi ematica alla dimissione potrebbero avere perciò un impatto sulla sopravvivenza. Non potendo escludere eventuali fattori confondenti, ulteriori studi in questo ambito potrebbero confermare questi dati preliminari e supportare ancor più l'impiego di una gestione integrata del paziente fratturato con l'obiettivo di migliorare l'andamento clinico e la sopravvivenza a lungo termine. I dati della sopravvivenza stratificati in base al gruppo di studio comunque non hanno evidenziato differenze. Ciò potrebbe essere legato al fatto che lo studio di sopravvivenza in queste coorti è stato *underpowered* considerando il tempo di *follow up* e la scarsità di eventi. Questi dati preliminari sono in ogni caso incoraggianti e supportano la necessità di ulteriori studi volti a valutare l'efficacia a

lungo termine dell'approccio ortogeriatrico e la sua ricaduta farmacoeconomica.

Al momento permangono alcune criticità e alcuni punti da pianificare, che sono la condivisione di percorsi e protocolli che devono essere quanto più possibile il risultato di collaborazione multidisciplinare fra i chirurghi ortopedici e gli anestesisti, quali per esempio: l'antibioticoterapia, profilassi TVP e una maggior attenzione all'utilizzo delle emotrasfusioni. Il punto fondamentale che deve essere impostato è stabilire il percorso riabilitativo più opportuno per il singolo paziente.

6.0 Bibliografia

1. Ministero della Salute. **Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010**. A cura della Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario
2. http://www.epicentro.iss.it/focus/mondiale_salute/gms_12.asp
3. Ministero della Salute. **Criteria di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. L'approccio all'anziano fragile**. *Quaderni del Ministero della Salute* 6: 3.2; 2010.
4. Thompson WS. **Population**. *American Journal of Sociology* 1929; 34: 969-975.
5. Bergman H et al. **Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies**. *Journals of Gerontology*. Biological and Medical Sciences 2007; 62: 731-7.
6. Hogan DB et al. **Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty**. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: S1-S29.
7. Karunanathan S et al. **A multidisciplinary systematic literature review on frailty: overview of the methodology used by the Canadian Initiative on Frailty and Aging**. *Med Res Methodol* 2009; 9: 68.
8. Fried LP et al. **Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care**. *Journals of Gerontology* . Series A: *Biological and Medical Sciences* 2004; 59: 255-263.
9. Gobbens RJ et al. **In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts**. *J.Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 338-43.
10. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People Alfonso J, Baeyens JP, Bauer J.M., Boirie Y., Cederholm T., Landi F., Martin F. C., Michel J-P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M. **Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis**. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423.

11. D.D. Thompson. **Aging and sarcopenia.** *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7:344-345.
12. Kim T.N., Choi K.M. **Sarcopenia: Definition, Epidemiology and Pathophysiology.** *J.Bone Metab* 2013; 20:1-10.
13. Meng S-J., Yu L-J. **Oxidative Stress, Molecular Inflammation and Sarcopenia.** *Int. J. Mol. Sci.* 2010;1509-26.
14. Derbrè F., Gratas-Delamarche A. Gómez-Cabrera M.C., Vina J. **Inactivity-Induced oxidative stress: A central role in age-related sarcopenia?** *European Journal of Sport Science*, 2014; S98-S108.
15. Buonocore D., Rucci S., Vandoni M., Negro M., Marzatico F. **Oxidative system in age skeletal muscle.** *Muscle, Ligaments and Tendons Journal* 2011; 1 85-90.
16. **La fragilità dell'anziano.** Linee Guida regione Toscana. 2013.
17. **Linee guida per la diagnosi, prevenzione, e terapia dell'osteoporosi.** Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. 2012
18. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** *JAMA* 2001;285:785-95.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. **Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis.** *Bone* 2000;27:585-90.
20. Maggi S, Noale M, Giannini S, et al.; ESOPPO Study Group. **Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study.** *Osteoporos Int* 2006;17:237-44.

21. Bijlsma AY, Meskers CG, Westendorp RG, Maier AB. **Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia.** *Ageing Research Reviews.* doi:10.1016/j.arr.2012.01.001
22. N. Binkley, D. Krueger, B. Buehring. **What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?"** *Osteoporos Int* 24:2955–2959; 2013.
23. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. **Guideline for the prevention of falls in older person.** *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:49:664-72.
24. Todd C, Skelton D. **What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls?.** Copenhagen, WHO Regionale Office for Europe. 2004
25. Dolinak D. **Review of the significance of various low force fractures in the elderly.** *Am J Forensic Med Pathol.* 2008 Jun; 29:99-105.
26. Rubenstein LZ. **Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention.** *Age and Ageing* 35-S2.2006.
27. Marks R. **Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970-2009.** *Int J Gen Med.* 2010;3:1-17.
28. Rossini M., Piscitelli P., Fitto F., et al. **Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia.** *Reumatismo,* 2005; 57: 97-102.
29. **Gli anziani in Toscana con ictus e frattura di femore: epidemiologia, ospedalizzazione e riabilitazione nei periodi 2003-2005 e 2007-2010.** Collana dei Documenti ARS. Direttore responsabile: Francesco Cipriani. Pag. 30.
30. International Osteoporosis Foundation. **Osteoporosis in the European Community: a call for action.** IOF 2001.

31. Santini S, Rebeccato A., Chiaramonte N, et al. **Fratture dell'estremo prossimale di femore nell'anziano: analisi dei costi ed impatto sociale.** *G.I.O.T* 2077;33:160-5.
32. Indagine conoscitiva sui problemi socio-sanitari connessi alla patologia osteoporica. XII Commissione Permanente del Senato della Repubblica. 2003
33. British Orthopedic Association. **The Care of Patients with Fragility Fracture.** *British Orthopedic Association publication*; Sep 2007.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). **Management of hip fracture in older people. A national clinical guideline.** Edinburgh, *Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*; 2009 Jun.
35. Pioli G, Giusti A, Barone A. **Orthogeriatric care for the elderly with hip fractures: where are we?** *Aging Clin Exp Res.* 2008;20:113-22.
36. Devas MB. **Geriatrics orthopaedics.** *Br Med J.* 1974; 1:190-2.
37. British Geriatrics Society. **Orthogeriatric Models of Care.** *Best Practice Guide* 4. 11; Nov 2007
38. Cameron ID, Handoll HH, Finnegan TP, et al. **Co-ordinated multidisciplinary approaches for inpatient rehabilitation of older patients with proximal femoral fractures.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000106.
39. Jonsson A, Gustafson Y, Schroll M, et al. **Geriatric rehabilitation as an integral part of geriatric medicine in the Nordic countries.** *Dan Med Bull.* 2003;50:439-45.
40. Pioli G, Barone A, Mussi C, Tafaro L, Bellelli G, Falaschi P, Trabucchi M, Paolisso G, on behalf of GIOG. **The management of hip fracture in the older population. Joint position statement by Gruppo Italiano Ortogeriatrica (GIOG).** *Aging Clin Exp Res.* 2014 Feb 25.

41. Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: **Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population.** *J Am Geriatr Soc* 1995;43:130-137.
42. Gretensen M., Morch Metz M., Hougaard K., Dasmgaard E. **Geriatric intervention in elderly patients with hip fracture in an orthopedic ward.** *J Inj Violence Res.* 2012;4: 45-51.
43. Della Rocca G., Moylan K., Crist B., Volgas D., Stannard J., Mehr D. **Comanagement of Geriatric Patients With Hip Fracture: A Retrospective, Controlled, Cohort Study.** *Geriatric Orthopaedic Surgery&Rehabilitation.* 2013; 4:10-15.
44. Irwin DE, Milsom I, Hunskar S, et al. **Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study.** *Eur Urol* 2006;50:1306-15.
45. Monsfeldt M., Pedersen O., Riis T., Worm H., Mark S., Jorgensen H., Duus B., Lauritzen J. **Value of routine blood tests for prediction of mortality risk in hip fracture patients.** *Acta Orthopaedica* 2012; 83:31-35.