

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL MOLISE
CAMPOBASSO

Dipartimento di Scienze Per la Salute

Dottorato di ricerca

XXIV Ciclo



EFFETTI DELL' ESERCIZIO FISICO SUL CONSUMO
DI FARMACI IN PAZIENTI ANZIANI CON
PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Settore Scientifico Disciplinare : M- EDF/01

Metodi e Didattiche delle Attività Motorie

RELATORE

Chiar.mo Prof. Nicola FERRARA.

CANDIDATO

Dr.ssa Antonietta LEPORE

Anno Accademico 2010/2011

INDICE

ABSTRACT	Pag 2
RIASSUNTO	Pag 4
INTRODUZIONE	Pag 6
MATERIALI E METODI	Pag 11
RISULTATI	Pag 14
DISCUSSIONE	Pag 16
BIBLIOGRAFIA	Pag 21
TABELLE	Pag 29
FIGURA	Pag 30

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of morbidity and mortality in the elderly, frequently accompanied by comorbidity. Age, comorbidity, disability and depression are known to increase drug consumption. In the elderly, several types of interventions and strategies have been tested to reduce drug use; among these, physical activity (PA) improves diabetes and hypertension control, prevents frailty, disability and reduces mortality.

Objective: Aim of the study was to evaluate the effect of physical activity the month prior to cardiovascular event on drugs consumption independently by the effect of age, comorbidity, disability, depression and cognitive impairment.

Methods: We enrolled 313 elderly (>65 years) patients hospitalized for Cardiac Rehabilitation from 01.01.2007 to 30.09.2009 because of a major cardiovascular event (AMI, PTCA, CABG and heart failure decompensation). In all patients number of drugs used was collected and were also evaluated physical activity by means of Physical Activity Scale for the Elderly (PASE), disability by means of Activity of Daily Living (ADL), comorbidity by means of Cumulative Index of Comorbidity (CIRS), depressive symptomatology by means of Geriatric Depression Scale (GDS) and cognitive function by means of Mini Mental State Examination (MMSE).

Results: Mean age was 73.2 ± 5.6 years, 38.6% was 75 years and over. 58.9% were male. The 60.8 % of the sample was hospitalized after BPAC, 23.9 % after valve replacement, 23.2 % for heart failure decompensation

and 10.7 % after acute myocardial infarction and/or PTCA. Mean drug consumption was 8.4 ± 2.1 (range 4-14) and mean PASE score was 72.4 ± 45.0 (range 0-192). Univariate analysis conducted on tertiles of drug consumption (0-7; 8-9, ≥ 9) demonstrated an increase in age, GDS, CIRS and ADL lost within the tertiles of drug consumption, while an inverse relation was found for MMSE and PASE score (72 ± 58 , 64 ± 55 , 60 ± 50 ; p for trend 0.023). In multivariate regression analysis PASE score predicts drug consumption (B = -0.198; p=0.023) independently by the effect of age, GDS, CIRS, ADL and MMSE.

Conclusion: This is the first observation conducted on elderly patients demonstrating that recreational activity is associated with lower drug consumption independently by the effect of age, comorbidity, disability, GDS and MMSE.

RIASSUNTO

Razionale: Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di morbilità e mortalità negli anziani e sono spesso accompagnate da comorbidità. L'età, la stessa comorbidità, la disabilità e la depressione sono notoriamente associate ad un maggiore consumo di farmaci. Negli anziani, diversi tipi di interventi e strategie sono stati testati per ridurre il consumo di farmaci; tra questi, l'attività fisica (PA) migliora il controllo del diabete e dell'ipertensione, previene la fragilità, disabilità e riduce la mortalità.

Obiettivo: Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto dell'attività fisica del mese precedente evento cardiovascolare sul consumo di farmaci in pazienti anziani ricoverati in riabilitazione cardiologica dopo evento cardiovascolare.

Metodi: Sono stati arruolati 313 anziani (> 65 anni) dei pazienti ospedalizzati per la riabilitazione cardiologica dal 01.01.2007 al 30.09.2009 a causa di un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico acuto, PTCA, CABG decopensation e insufficienza cardiaca). In tutti i pazienti è stato indagato il consumo di farmaci e l'attività fisica con una scala per la valutazione dell'attività fisica per gli anziani (PASE), la disabilità per mezzo della valutazione dell'autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana (ADL), la comorbidità mediante indice cumulativo di comorbidità (CIRS), la sintomatologia depressiva mediante la Geriatric Depression Scale (GDS) e funzione cognitiva mediante Mini Mental State Examination (MMSE).

Risultati: L'età media era di $73,2 \pm 5,6$ anni, 38,6% era di 75 anni e oltre. 58,9% era di sesso maschile. Il 60,8% del campione è stato ricoverato in

ospedale dopo BPAC, il 23,9% dopo la sostituzione della valvola, 23,2% per insufficienza cardiaca scompensata e del 10,7% dopo infarto miocardico acuto e/o PTCA. Il consumo medio di farmaci è stata di 8.4 ± 2.1 (range 4-14) e la media del PASE era $72,4 \pm 45,0$ (range 0-192). L'analisi univariata condotta su terzili del consumo di farmaci (0-7, 8-9, ≥ 9) ha dimostrato un aumento dell'età, GDS, CIRS e ADL perse con l'aumento del consumo di farmaci, mentre una relazione inversa è stata trovata per MMSE e punteggio PASE (72 ± 58 , 64 ± 55 , 60 ± 50 ; p per trend 0,023). L'analisi multivariata mostra come il punteggio PASE sia predittiva di un minore consumo di farmaci ($B = -0,198$, $p = 0.023$) indipendentemente dall'effetto dell'età, GDS, CIRS, ADL e MMSE.

Conclusione: Questa è la prima osservazione condotta su pazienti anziani che dimostra che l'attività fisica di tipo ricreazionale è associato ad un minore consumo di farmaci indipendentemente dall'effetto di età, comorbidità, disabilità, GDS e MMSE.

INTRODUZIONE

L'invecchiamento della popolazione ha determinato un rilevante aumento delle malattie cardiovascolari. [1] Tali condizioni sono accompagnate, nella popolazione anziana, ad altre malattie croniche condizionanti sia il trattamento farmacologico che la prognosi. [2,3] Le strategie terapeutiche per le patologie cardiovascolari e le comorbidità associate determinano un elevato ricorso alla poli-farmacoterapia e conseguentemente, una maggiore incidenza di reazioni avverse a farmaci. [4] Nei pazienti anziani, ed in modo particolare in quelli fragili, in cui le condizioni di malattia sono in fase più avanzata ed accompagnate da un maggiore deficit funzionale, le interazioni tra farmaci e le reazioni avverse, dovute ad una modifica della farmacocinetica e farmacodinamica, sono più numerose, e gravate da una più alta mortalità. [4-5] Numerose sono state le strategie di intervento per ridurre il numero di prescrizioni, le prescrizioni inappropriate e quindi le reazioni avverse nell'anziano. Interventi educazionali, supervisione specialistica geriatrica ed approccio multidisciplinare alla gestione dell'ammalato, utilizzo di programmi computerizzati per la valutazione del

rischio di interazione sono stati gli approcci più largamente utilizzati con buoni risultati nella riduzione di prescrizioni inappropriate. [6-18] Uno dei possibili interventi rivolto alla riduzione della poli-farmacoterapia e delle reazioni avverse potrebbe essere la promozione di attività fisica. [19] Una regolare e moderata attività fisica è associata ad una riduzione della mortalità, alla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, ad un miglioramento del profilo lipidico e della composizione corporea con una riduzione della massa grassa, nella riduzione dei valori di pressione arteriosa, nella prevenzione dell'Ictus e del Diabete Mellito di tipo 2. [20] Inoltre, l'attività fisica è noto migliorare il controllo metabolico nei soggetti con IGT e di Diabete di tipo 2. [21] Altri effetti protettivi sono stati dimostrati nella prevenzione del cancro della mammella e colon, dell'osteoporosi e delle cadute. [22]

Esiste un'ampia letteratura che ha messo in evidenza che una regolare e moderata attività fisica è associata ad una riduzione della mortalità e ad un miglioramento del controllo delle malattie croniche ed in particolare del profilo lipidico, della glicemia e dei valori di pressione arteriosa [22]. Effetti

protettivi sono stati anche dimostrati nella prevenzione di patologie neoplastiche, dell'osteoporosi e delle cadute, nonché della depressione, della demenza e della malattia di Alzheimer. [23] L'attività fisica fa indubbiamente bene alla salute, previene malattie importanti o ne rallenta il decorso, migliora in modo significativo il benessere psicofisico e nel paziente anziano riduce il profilo di fragilità e disabilità. [25] Quello che forse non è abbastanza noto è che l'attività fisica è una 'medicina' che riduce il consumo di altre medicine, in altre parole un trattamento che fa risparmiare risorse.[26]

Quanta attività fisica serve? In pazienti estremamente decondizionati, come pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca severa, anche pochissima attività ha la capacità di incrementare la VO2 max, inoltre molta attività fisica, soprattutto se regolare e strutturata, dà ulteriori vantaggi in prevenzione primaria e secondaria di malattie cardiovascolari, soprattutto in presenza di malattie croniche come diabete, ipertensione e dislipidemia [26].

Un recente studio condotto su una popolazione di circa 100mila 'corridori' sono stati estratti i dati relativi a circa 6.500 persone che erano in

trattamento farmacologico per diabete (496), ipertensione (3.738) ed ipercolesterolemia (2.360). L'attività fisica e le condizioni di allenamento allo sforzo (fitness cardiorespiratoria) sono risultate inversamente proporzionali al consumo di farmaci. [26] Questi dati derivanti dall'analisi condotta su popolazione adulta sono di grande importanza per strategie di gestione politico-sanitaria se si considera che quasi 100 milioni di adulti americani hanno valori di colesterolo totale ≥ 200 mg / dL, e tra questi circa 34,5 milioni hanno livelli ≥ 240 mg/dL [27] L'ipertensione colpisce circa 50 milioni di adulti negli Stati Uniti [28] Il rischio di diventare ipertesi aumenta con l'età [28]. L'ipertensione arteriosa interessa più del 70% della popolazione oltre-65enne Italiana [3]. Circa 18 milioni di americani hanno il diabete, e questo numero è destinato ad aumentare a 30 milioni entro il 2030. [29] Gli studi clinici hanno dimostrato una riduzione del 30% per malattia coronarica (CHD) l'incidenza, il 29% riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari, e 27-31% riduzioni di ictus abbassando i valori di colesterolo LDL-C con le statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi) [27]. L'ipertensione arteriosa si ritiene causi il 62% delle malattie cerebrovascolari

ed il 49% degli eventi cardiaci maggiori [28]. Studi clinici mostrano una riduzione significativa del rischio di malattia coronarica e di ictus quando si abbassa la pressione arteriosa con farmaci antipertensivi [28]. Il Diabete di tipo II rappresenta circa il 90% dei casi di diabete [29], che possono essere trattati con antidiabetici orali, insulina, o entrambi. Un migliore controllo della glicemia porta alla riduzione del rischio di complicanze micro e macrovascolari e mortalità cardiovascolare. [30] Per alcuni, il cambiamento dello stile di vita può rinviare o eliminare la necessità di farmaci cardioprotettivi, migliorando la qualità della vita e riducendo i costi economici per la società. Per quanto riguarda l'ipercolesterolemia, ipertensione, e diabete, efficaci alternative alla terapia farmacologica sono gli interventi sullo stile di vita che includono il consumo di diete ricche di frutta e verdura a basso contenuto di grassi animali, mantenere il peso ideale, ed esercizio fisico regolare [19]. Linee guida per la promozione dell'attività fisica sono generalmente concentrati sulla quantità moderate di attività fisica. [31] Le ipotesi da verificare è se oltre i livelli attuali linee guida [31], attività fisica

misurata nelle persone anziane, quindi più vicine ad attività di tipo ricreazionale siano associati a ridotto uso di farmaci.

Scopo dello studio

Stimare il consumo di farmaci nella popolazione anziana ricoverata in riabilitazione cardiologica a seguito di evento acuto cardiovascolare.

Valutare la correlazione tra variabili cliniche caratterizzanti l'anziano (comorbidità, sintomatologia depressiva, funzione cognitiva, disabilità nelle ADL, abitudine all'attività fisica) ed il consumo di farmaci.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 313 soggetti ultra-65enni in modo consecutivo, ricoverati dal 01.01.2007 al 30.09.2009 a seguito di evento acuto cardiovascolare, infarto del miocardio, instabilizzazione di scompenso cardiaco, rivascolarizzazione miocardica mediante by-pass aorto coronarico (BPAC) o angioplastica (PTCA). Tutti i soggetti sono stati studiati mediante una valutazione multidimensionale che ha considerato le seguenti variabili: consumo di farmaci, l'attività fisica mediante la Physical Activity Elderly Scale (PASE), [32] la funzione cognitiva mediante il Mini Mental State Examination (MMSE), [33] la sintomatologia depressiva: Geriatric Depression Scale (GDS), [34] la disabilità mediante la valutazione dell'autonomia nello svolgimento delle Activities of Daily Living (ADL), [35] la comorbilità mediante la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), [36] la forza arti superiori mediante Hand Grip-dinamometro, [37] la forza arti inferiori: EPESE-Guralnik, [38] e la fragilità con 3 scale: Frailty Staging System [39] 70-item CSHA Frailty System [40] e la scala di Fried. [41]

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta mediante ANOVA per le variabili continue per analizzare le differenze di età, MMSE, GDS, CIRS, ADL e PASE stratificate per consumo di farmaci. Il consumo di farmaci è stato organizzato in terzili. 0-7 farmaci = 1; 8-9 farmaci = 2; ≥ 10 farmaci = 3.

Un modello di regressione lineare multipla è stato utilizzato per valutare l'associazione tra consumo di farmaci e le variabili di studio (età, MMSE, GDS, CIRS, ADL e PASE).

RISULTATI

L'età media era di 73.2 ± 5.6 , il 38.6% era ultra-75enne, in maggioranza maschi (58.9%) con un incremento delle donne in età più avanzata (36.2 % vs 48.8%; $p=0.074$). Il ricovero nel 60.8 % dei pazienti era dovuto ad intervento di rivascolarizzazione miocardica mediante BPAC, mentre il 23.9 % era dovuto ad intervento di sostituzione valvolare, il 23.2 % per riacutizzazione di scompenso cardiaco ed il 10.7 % a seguito di infarto miocardico acuto e/o angioplastica. Il consumo medio di farmaci era di 8.4 ± 2.1 (range 4-14) mentre il valore medio di attività fisica misurata mediante il PASE 72.4 ± 45.0 (range 0-192). La **tabella 1** mostra le caratteristiche dei pazienti stratificate per consumo di farmaci. Dall'analisi univariata si evidenzia che esiste una correlazione positiva tra consumo di farmaci (organizzate in terzili) e l'età, il punteggio della GDS, il punteggio della CIRS ed il numero di ADL, mentre una correlazione inversa è presente con il punteggio del MMSE ed il PASE, indicatore di attività fisica nell'anziano. La **Fig. 1** mostra la correlazione inversa tra consumo di farmaci ed attività fisica nel mese precedente l'evento acuto

cardiovascolare. La **tabella 2** mostra la regressione lineare multipla tra consumo di farmaci e variabili cliniche. Dall'analisi multivariata si evidenzia che la correlazione individuata (attività fisica e consumi di farmaci) permane anche quando si corregge questa associazione con le altre variabili di confondimento considerate (l'età, il MMSE, la GDS, la CIRS. ADL).

DISCUSSIONE

Lo studio dimostra come nella popolazione di cardiopatici anziani dopo evento acuto cardiovascolare l'utilizzo di farmaci sia inversamente correlata all'attività fisica praticata nel mese precedente l'evento acuto che ha determinato il ricorso al ricovero in riabilitazione cardiologica. L'attività fisica predice in modo indipendente da alcune variabili che notoriamente influenzano il consumo di farmaci, quali l'età avanzata, il livello di comorbidità, il livello di disabilità, la compromissione cognitiva e la depressione. Il consumo medio di farmaci è di 8.4 ± 2.1 , con un range che varia da 4 a 14 farmaci. I nostri dati ci permettono di evidenziare che nella popolazione studiata un numero di farmaci superiore a 9 si associava in maniera significativa a una età più avanzata ad un maggiore decadimento cognitivo, un maggiore compromissione del tono dell'umore , più elevati indici di comorbidità e disabilità e una ridotta attività fisica. I nostri risultati, presi globalmente, ci permettono di affermare come l'attività fisica, attraverso un processo che interviene nel migliorare la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia e diabete)

comporta una minore necessità di utilizzo di farmaci anche nella immediata fase post-acuta e nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari nell'anziano.

Precedenti studi hanno mostrato come le proporzioni relative ai farmaci antidiabetici sono significativamente più bassi tra quelli con maggiori livelli di attività fisica. Le quote per l'uso di farmaci antidiabetici è almeno 36% più bassa negli uomini che praticavano 16-31 km a settimana rispetto a corridori di distanze inferiori, e 69% in meno per quelli che correvano ≥ 64 km / sett versus <16 km / sett. [26] In modo simile gli odds per coloro che utilizzano farmaci anti-ipertensivi sono significativamente più bassi con più elevati livelli di attività fisica e fitness. La Figura 1 mostra che l'odds ratio per l'impiego di farmaci antipertensivi degli uomini diminuisce in modo significativo con ogni incremento 16-km/wk. In entrambi i sessi, i farmaci ipolipemizzanti erano significativamente più bassi tra quelli con alti livelli di attività fisica, anche quando corretto per BMI. La riduzione di LDL-C- è del 64% per gli uomini che gestiscono più di 64 km a settimana rispetto a quelli che corrono <16 km / sett. [26]

Durante l'ultimo decennio, le linee guida per l'attività fisica del Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health e la American Heart Association hanno messo in evidenza i benefici per la salute nel camminare 2 miglia (3,2 km) rapidamente quasi tutti i giorni della settimana (l'equivalente di energia 8-12 km di corsa a settimana) [31]. Queste linee guida riconoscono che i benefici supplementari possono essere addirittura maggiori per attività più intense. Precedenti studi hanno dimostrato che le probabilità di uso di farmaci ipolipemizzanti, antipertensivi ed antidiabetici sono più basse tra coloro che praticano attività fisica più intensa, in modo coerente il nostro studio dimostra come per punteggi di PASE più elevati si abbia un consumo di farmaci minore. Queste evidenze si accompagnano ai risultati di altri studi clinici randomizzati che individuano l'attività fisica come strumento di prevenzione nell'utilizzo di farmaci. Come con tutti gli studi trasversali, non è possibile distinguere la direzione causale della relazione, cioè, se l'attività fisica riduce la necessità di farmaci, o, al contrario, se farmaci riducono la capacità cardiorespiratoria compromettendo la capacità di esercizio.

Alcuni farmaci diffusamente utilizzati in ambito cardiologico per la prevenzione secondaria influenzano in modo importante la capacità di esercizio fisico, tra questi i beta-bloccanti possono ridurre la capacità di lavoro fisico e / o la capacità di sostenere l'attività fisica sub massimale. [42]

La funzione cardiorespiratoria è generalmente influenzato da diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e farmaci ipoglicemizzanti. [31] . Attualmente, il 27% delle donne americane e il 34% degli uomini degli Stati Uniti soddisfano o superano le raccomandazioni generali per l'esercizio fisico. [43] Tuttavia, questa percentuale risulta essere più bassa nella popolazione anziana italiana e soprattutto nel meridione. Il vantaggio di un precoce inizio dell' attività fisica rispetto ai farmaci è che questo intervento può essere sostenuto più facilmente in età molto più precoce di quella della comparsa delle complicanze legate alla presenza di fattori di rischio potenzialmente prevenibili come ipertensione, obesità, diabete e dislipidemia.. Questo è importante perché farmaci ipolipemizzanti che efficacemente riducono il rischio di CHD, tanto prima il trattamento è precoce durante la vita [44] Ulteriori studi longitudinali sono necessari per

valutare l'efficacia dell'esercizio fisico in popolazione anziana nel ridurre il consumo di farmaci in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Conclusioni

Il nostro studio è il primo studio condotto su pazienti in età geriatrica, dove si dimostra che attività fisica di tipo ricreativo considerato nella scala PASE influisce sul consumo di farmaci indipendentemente dal ruolo esercitato dall'età, dalla comorbidità, dalla disabilità, dalla depressione e dal decadimento delle funzioni cognitive.

BIBLIOGRAFIA

1. Napoli C, Cacciatore F. Novel pathogenic insights in the primary prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:503-23.
2. Testa G, Cacciatore F, et al Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing.* 2009 Nov;38(6):734-40.
3. Cacciatore F, et al. Morbidity patterns in aged population in southern Italy. A survey sampling. *Arch Gerontol Geriatr.* 1998;26:201-13.]
4. Braunstein JB, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1226-33.
5. Mallet L, et al. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-91.
6. Shi S, et al The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:183-99.

7. Kaufman DW, et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002;287:337-44.
8. Kennerfalk A, et al. Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother* 2002;36:797–803.
9. Vik SA, et al. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38:303–12.
10. Gurwitz JH, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107–16.
11. Dima M, et al. Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States. *JAMA*. 2008;300:2867–78.
12. Crensil V, et al. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:215-24.
13. Rahme E, et al. Impact of a general practitioner educational intervention on osteoarthritis treatment in an elderly population. *Am J Med*

2005;118:1262-70

14. Schmader KE, et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med* 2004;116:394-401.

15. Elliott RA, et al. Improving benzodiazepine prescribing for elderly hospital inpatients using audit and multidisciplinary feedback. *Intern Med J* 2001;31:529-35.

16. Allard J, et al. Efficacy of a clinical medication review on the number of potentially inappropriate prescriptions prescribed for community-dwelling elderly people. *CMAJ* 2001,164:1291-6.

17. Saltvedt I, et al. Patterns of drug prescription in a geriatric evaluation and management unit as compared with the general medical wards: a randomized study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005,61: 921-8.

18. Monane M, et al. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA* 1998;280:1249-52.

19. Ignarro LJ, et al. Nutrition, physical activity and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 2007;73:326-340.
20. Tuomilehto J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50
21. Knowler WC, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
22. EJ Shiroma, IM Lee. Physical activity and cardiovascular health. Lesson learned from epidemiological studies across age, gender and race/ethnicity. *Circulation* 2010;122:743-752
23. Papademetriou V, Kokkinos PF. Exercise Training and Blood Pressure Control in Patients With Hypertension. *J Clin Hypertens.*1999;2:95-105.
24. Katzmarzyk PT, et al. Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism.* 2001;50:841-8.

25. Landi F, et al. Moving against frailty: does physical activity matter?

Biogerontology. 2010;11:537-45.

26. Williams PT, Franklin B. Vigorous exercise and diabetic, hypertensive,

and hypercholesterolemia medication use. *Med Sci Sports Exerc*. 2007

Nov;39(11):1933-41.

27. National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection,

Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult

Treatment Panel III) National Cholesterol Education Program National Heart,

Lung, and Blood Institute National Institutes of Health; NIH Publication No.

02-5215.

28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*.

2003;289:2560–2572.

29. Number (in thousands) of persons with diagnosed diabetes, by age,

United States, 1980–2002. *Diabetes Statistics from the Centers for Disease*

Control and Prevention for the U.S.A.

<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prey/national/menupersons.htm>.

30. Minshall ME, Roze S, Palmer AJ, et al. Treating diabetes to accepted standards of care: a 10-yr projection of the estimated economic and health impact in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin. Ther.* 2005;27:940–950.

31. American College of Sports Medicine In: *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 6th ed Franklin B, editor. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, MD: 2007.

32. Washburn RA, Smith KW, Jette AM, et al. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:153–162.

33. Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G, et al. The Mini-Mental State Examination: normative study of an Italian random sample. *Developmental Neuropsychol* 1993; 9: 77-85.

34. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation for geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res* 1983; 17: 37-49.

35. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al.: Studies of illness in the aged. The index of ADL; a standardized measure of biological and psychological functions. *JAMA* 1963; 185: 914-9.
36. Parmelee PA, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc.*1995;43:130-7.
37. Rantanen T, Era P, Heikkinen E. Maximal isometric strength and mobility among 75-year-old men and women. *Age Ageing.* 1994 Mar;23(2):132-7.
38. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995 Mar 2;332(9):556-61.
39. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, Drickamer MA, Marottoli RA, Pannill FC, Tinetti ME. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 1990;112:699–706.
40. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205–206.

41. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255–263.
42. Wilmore JH, Freund BJ, Joyner MJ, et al. Acute response to submaximal and maximal exercise consequent to beta-adrenergic blockade: implications for the prescription of exercise. *Am. J. Cardiol.* 1985;55:135D–141D.
43. Schoenborn CA, Barnes PM. Advance Data From Vital and Health Statistics, no. 325. National Center for Health Statistics; Hyattsville, MD: 2002. Leisure-time physical activity among adults: United States, 1997–98.
44. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur. Heart J. Suppl.* 1999;1(S):S3–S8.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati stratificate per consumo di farmaci

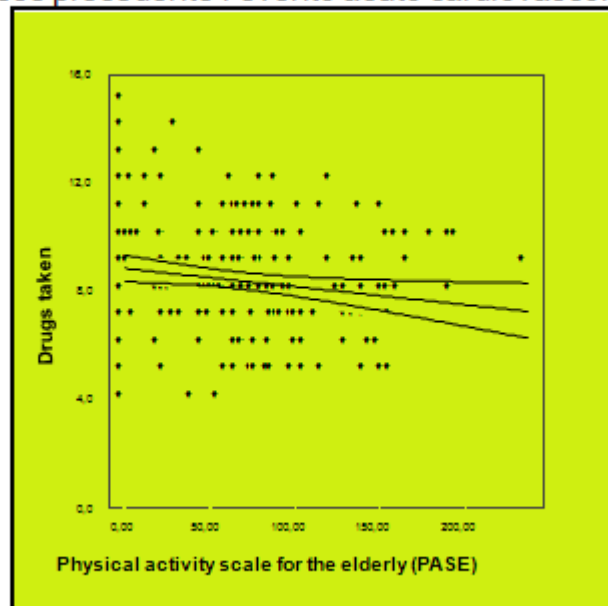
Variabile	0-7	8-9	≥ 9	Tutti	P for trend
Età	72.1±5.1	73.3±5.2	74.2±5.3	73.2±5.2	0.042
MMSE	24.2±4.6	23.2±4.5	22.3±4.1	23.0±5.0	0.032
GDS	3.4±2.1	3.6±2.3	5.6±2.5	4.0±2.5	0.000
CIRS	1.7±0.4	1.8±0.4	2.0±0.6	1.9±0.5	0.032
ADL perse	1.2±1.7	1.3±1.6	2.3±1.9	1.6±1.8	0.001
PASE	72.0±58.1	64.1±55.2	60.2±50.3	67.4±52.2	0.023

Tabella 2. Regressione lineare multipla tra consumo di farmaci e variabili cliniche

Variabile	B	P
Età	0.062	0.074
MMSE	- 0.032	0.442
GDS	0.435	0.000
CIRS	0.223	0.032
ADL	0.190	0.033
PASE	- 0.198	0.023

Figura 1

Correlazione inversa tra consumo di farmaci ed attività fisica nel mese precedente l'evento acuto cardiovascolare



RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia per la supervisione e la collaborazione nella stesura della presente tesi il dott. Francesco Cacciatore, dirigente medico della Fondazione S. Maugeri di Telesse e docente universitario presso la Facoltà di Scienze del Benessere dell'Università del Molise.