

# OBSERVAȚII ȘI REFLECȚII ASUPRA CONCEPTULUI DE FRAGILITATE LA VÂRSTNICI

## *Observations and reflections on the concept of frailty in elderly*

Asist. Univ. Dr. Mihai-Viorel Zamfir<sup>1,2,3</sup>, Dr. Mihaela Ceucă<sup>3</sup>, Prof. Dr. Constantin Bogdan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Fiziologie II – Neuroștiințe, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alex. Obregia”, București

<sup>3</sup>Complexul de Servicii Socio-Medicale, Municipiul București

<sup>4</sup>Comitetul Național Român de Bioetică UNESCO (CNRBU)

### REZUMAT

Fragilitatea (en. frailty) în geriatrie se referă la pacienții vârstnici predispuși la decompensări frecvente, care apar la solicitări minime sau chiar în absența acestora. Vârstnicii fragili sunt caracterizați de o stare de vulnerabilitate și prezintă prevalențe crescute ale dizabilităților, spitalizări frecvente, recuperare incompletă și rate crescute ale mortalității.

Fenotipul de fragilitate Fried propune un set de criterii care delimitează pacienții în robuști, prefragili și fragili. În această abordare, fragilitatea este concepută ca un sindrom, o entitate care se suprapune peste procesul îmbătrânirii. Alți autori afirmă că fragilitatea apare ca rezultat al unei acumulări sistemice de deficite. Fragilitatea nu este considerată o altă comorbiditate, vârsta foarte înaintată, dependența sau handicapul putând coexista, dar fiind considerate fenomene distincte. Fragilitatea nu este o stare de tip „totul sau nimic”, ci există sub forma unui spectru de manifestări. La baza apariției fragilității sunt avute în vedere mai multe mecanisme: deficite hormonale, inflamația, stresul oxidativ, sarcopenia, neurodegenerarea, declinul fiziologic sistemic.

Lipsa de consens în privința fragilității pledează pentru înlocuirea definiției în sens clasic (nosologic și nosografic) cu o „delimitare” cu granițe foarte largi, lăsate deschise pentru alte contribuții și achiziții. Conceptualizarea fragilității ca stare de vulnerabilitate globală reprezintă un pas înainte în acest sens. Conceptul de fragilitate are calitatea de a atrage atenția asupra acelor vârstnici care se află la risc înalt de a deveni dependenți și de a prezenta alte tipuri de prognostic nefavorabil – spitalizare, instituționalizare, deces.

**Cuvinte cheie:** fragilitate, stare, vulnerabilitate, prognostic, vârstnici

### ABSTRACT

Frailty in geriatrics refers to elderly patients prone to frequent decompensations occurring with low levels of stress and even in its absence. Frail elderly are characterized by a state of vulnerability and present increased prevalence of disability, frequent hospitalizations, incomplete recovery and increased mortality rates.

Fried frailty phenotype proposes a set of criteria that classifies patients as fit, pre-frail and frail. In this approach, frailty is conceived as a syndrome that is overlaid on the process of aging. Other authors affirm that frailty is the result of a systemic accumulation of deficits. Frailty is not considered another co-morbidity, advanced age, dependency or handicap; they can coexist but are considered distinct phenomena. Frailty is not a „all or nothing” state, but exists as a spectre of manifestations. Several mechanisms are proposed for the pathogenesis of frailty: hormonal deficiencies, inflammation, oxidative stress, sarcopenia, neurodegeneration, systemic physiologic decline.

The lack of consensus on frailty definition supports replacing the classical sense (nosologic or nosographic) with a concept with broad borders, left open for further contributions. Conceptualization of frailty as a global vulnerability state represents a further step in this direction. The concept of frailty has the quality to draw attention on those elderly who are at high risk to become dependent and present other unfavorable outcomes: hospital admissions, institutionalization and mortality.

**Keywords:** frailty, state, vulnerability, prognosis, elderly

Autor corespondent:

Dr. Mihai-Viorel Zamfir, Str. Mitropolit Dosoftei nr. 32, sector 5, București, România

E-mail: mihai.zamfir@yahoo.com

## FRAGILITATEA VÂRSTNICULUI: ISTORIC, DEFINIȚII

Cunoașterea modalităților de manifestare a bolilor la vârstnici constituie un aspect important pentru practica medicală. Profilul clinic al pacienților vârstnici prezintă o serie de caracteristici întâlnite mai rar la alte categorii de vârstă: polipatologia, prezentarea nespecifică și paucisimptomatică a bolilor, existența sindroamelor geriatrice – *giganții geriatriei*: sindromul de imobilizare, instabilitatea, incontinența și afectarea mentală (care se pot manifesta în mai multe afecțiuni). La toate acestea se adaugă un concept care încă își caută locul: *fragilitatea*.

**Fragilitatea** (*en. frailty*) în geriatrie se referă la acei pacienți vârstnici predispuși la decompensări frecvente care apar la solicitări minime sau chiar în absența acestora (intercurențe, deshidratare, variații ale temperaturii mediului ambiant, stres psihic etc.) Acest grup de pacienți este caracterizat de o stare de vulnerabilitate și prezintă prevalențe crescute ale dizabilităților, spitalizări frecvente, recuperare incompletă și rate crescute ale mortalității (1).

Fragilitatea este în atenția medicilor începând din anii '80. De-a lungul timpului au existat numeroase încercări de încadrare și de definire a fragilității:

- vârstnicul fragil este o persoană de peste 65 de ani care depinde de alții pentru efectuarea ADL (2);
- vârstnici debilitați, care nu pot supraviețui fără ajutorul altora (3);
- boli multiple (4);
- stări cronice (5);
- vârstnici care necesită spitalizare de lungă durată, din cauza unor boli cronice debilizante (6);
- un vârstnic care nu este nici foarte bine, nici foarte rău (7);
- victimele efectelor timpului, care este un insidios și de neoprit hoț de energie și de vitalitate (8);
- scăderea rezervelor fiziologice, ducând la creșterea riscului de dizabilitate (9);
- rezultatul reducerii multisistemice a aptitudinilor fiziologice, care limitează capacitatea de adaptare la stres sau la schimbările din mediu (1);
- pierderea rezervei fiziologice (10);
- scăderea rezervei funcționale sub un anumit prag (10);
- un stadiu între funcțional și nefuncțional, între sănătos și bolnav (11);
- pierderea rezistenței (12);
- slăbiciune/vulnerabilitate (1);
- acumulare de mici deficiențe (13);
- prezența de anomalii funcționale fiziologice, fără boli patente (13).

Unii autori ridică întrebarea dacă îmbătrânirea este sinonimă cu fragilitatea și dacă marii vârstnici sunt, inevitabil, fragili (14,15). Totuși, îmbătrânirea nu este sinonimă cu fragilitatea. Anumiți pacienți cu vârste înaintate prezintă dizabilitate temporară legată de boli, dar își recuperează ușor statusul funcțional premorbid. Alții pot părea activi, dar tolerează cu dificultate diverse solicitări fiziologice și își recapătă mai greu statusul funcțional inițial, iar alții pot prezenta un declin funcțional lent progresiv.

## FRAGILITATEA – SINDROM SAU STARE? CONCEPT SAU INSTRUMENT DE MĂSURĂ?

Criteriile de diagnostic sunt instrumente de lucru valoroase în medicină. Orice concept clinic are nevoie de criterii pentru a putea fi evidențiat și cuantificat în cercetare și în practică. Astfel de criterii s-au impus în cazul poliartritei reumatoide, sindromului metabolic sau tulburărilor mentale (criteriile DSM) și fac parte din practica medicală curentă. În ceea ce privește fragilitatea, una dintre primele încercări de operaționalizare a fost făcută de Fried, care a elaborat un fenotip alcătuit dintr-o serie de criterii derivate din Cardiovascular Health Study (16). Fenotipul de fragilitate Fried cuprinde cinci dimensiuni:

1. scădere ponderală involuntară (>5%G / ultimul an);
2. scăderea forței de prehensiune digito-palmară (forța de strângere a pumnului) măsurată cu ajutorul unui dinamometru;
3. fatigabilitate, evaluată prin întrebări derivate dintr-un chestionar de depresie (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*);
4. viteza de mers în pas obișnuit scăzută, pe distanța de 5 m ( $\leq 1$ m/s);
5. nivel scăzut al activităților fizice (evaluat printr-un chestionar).

Pentru fiecare dintre criterii se folosesc valori-prag specifice. La un indice rezultat de peste  $\geq 3$  criterii pacienții sunt considerați fragili, prefragili la o valoare de 1-2 criterii, absența criteriilor (indice zero) definind pacienții robuști. Utilizarea acestor criterii de încadrare a devenit o modalitate de determinare a unui prognostic negativ pentru spitalizare, instituționalizare, căderi, dependență și deces. În această abordare, fragilitatea este concepută ca un adevărat sindrom, o entitate care se suprapune peste procesul îmbătrânirii.

Rockwood propune o altă direcție de abordare, și anume **teoria acumulării de deficiente**, care afirmă că fragilitatea apare ca rezultat al unui cumul de disfuncții sau afectări numite generic *deficite* (13).

Aceste deficite au fost identificate în cadrul unor studii populaționale în care s-a selectat un cumul de factori de prognostic pentru mortalitate și instituționalizare, deficite care au fost incluse în cadrul unui **Indice de Fragilitate** (13). Indicele de Fragilitate cuprinde deficite identificate în domenii cum ar fi funcția cognitivă, dispoziția, comunicarea, mobilitatea, echilibrul, continența, activitățile cotidiene de bază (ADL), prezența comorbidităților. Indicele de Fragilitate se exprimă ca un raport între numărul de deficite identificate și numărul maxim de deficite posibile. Dificil de utilizat în practică datorită numărului crescut de deficite incluse în structura sa (30-70, în funcție de variantă) (17), Indicele de Fragilitate rămâne un instrument de referință în cercetarea din domeniul fragilității.

Mulți cercetători pledează pentru un model mai larg al fragilității, de tip bio-psiho-social, care include domenii cum ar fi funcția cognitivă, funcționalitatea și factori sociali (18). Majoritatea acestor **modele cu domenii multiple** propun o abordare multidimensională care acoperă aspectele biomedicale și psihosociale ale fragilității și descriu rezultatul *jocului* dintre resursele și deficitele persoanei vârstnice (Fig. 1).

Afectarea multisistemică și scăderea rezervelor funcționale se traduc printr-o alterare a homeostaziei și apariția decompensării în prezența unui nivel scăzut al factorilor stresori (homeostenoză) (19). Fragilitatea are capacitatea de predicție a mortalității inclusiv după ajustarea pentru diverse comorbidități și modificări subclinice, capacitate de predicție care se păstrează în diferite populații (1,16,20).

Se constată, așadar, o diversitate de concepții și modele ale fragilității. În plus, corelația între instrumentele de evaluare a fragilității este uneori destul de redusă, situație explicabilă prin compoziția diferită a instrumentelor și prin faptul că acestea probabil detectează grupuri diferite de pacienți fragili, cu traiectorii diferite ale evoluției (21,22).

**Ce NU este fragilitatea?** Fragilitatea nu este considerată o altă comorbiditate, vârsta foarte înaintată, dependență sau handicap. În prezent, se face

diferența între fragilitate și, respectiv, comorbidități sau dizabilități, acestea putând coexista cu fragilitatea, dar fiind considerate fenomene distincte (1). Această situație este ilustrată în Cardiovascular Heart Study, în care prezența fenotipului de fragilitate se suprapune parțial peste prezența comorbidităților sau a dizabilității (16). Apare și problema includerii dizabilității în structura instrumentelor de evaluare a fragilității, dizabilitatea fiind considerată de grupurile de experți o complicație a fragilității și nu o componentă a ei (1,11). Fragilitatea poate fi întâlnită, în anumite condiții, și la vârste mai tinere și a fost descrisă la pacienții cu boli cronice multisistemice (23-25).

Îmbătrânirea este un proces heterogen, asincron, care se desfășoară cu viteze diferite pe aparate și sisteme. Îmbătrânirea accelerată determină o stare de fragilitate (26), iar prezența sindromelor geriatrice (imobilitate, afectare mentală, instabilitate, incontinență) este considerată o complicație a fragilității (1,27).

De asemenea, fragilitatea nu este o stare de tip „totul sau nimic“, ci există sub forma unui ansamblu de manifestări, situație care complică o dată în plus definirea conceptului de fragilitate. Descrierea acestui **spectru al fragilității**, care include profilul clinic al pacienților vârstnici fragili, precum și traiectoriile de evoluție și tipurile de prognostic, rămâne o temă de cercetare deschisă (11,22).

Fragilitatea este considerată o consecință a declinului fiziologic multisistemic întâlnit la vârstnici, reprezentând o stare de tranziție în cadrul unui proces dinamic de progresie de la robustețe funcțională la dependență și deces (28). Se propune astfel un model dinamic al fragilității care să poată explica evoluția diferită a pacienților cu încărcătură morbidă comparabilă (1,11,16). Pacienții fragili se caracterizează prin declin funcțional, dizabilități, incidența crescută a fracturilor, spitalizări frecvente și creșterea mortalității (29,30).

Există și alte descrieri superpozabile, mai mult sau mai puțin, cu noțiunea de fragilitate: *syndrome de glissement*, sindromul de regresie psiho-motorie,



**FIGURA 1.** Model pentru interacțiunea dintre factorii care determină fragilitatea

*syndrome d'affaiblissement psycho-intellectuelle, frailty to thrive*, stări terminale.

Se acceptă astăzi că fragilitatea reprezintă o stare de vulnerabilitate pentru mortalitate și alte tipuri de prognostic nefavorabil: declin funcțional, dependență, fracturi, spitalizări (1,11,31). Dar fragilitatea reprezintă mai mult decât conceptul de vulnerabilitate. Vulnerabilitatea la agenții stresori descrisă în cadrul fragilității este globală, spre deosebire de alte tipuri de vulnerabilitate, și se consideră că provine din declinul fiziologic multisistemic determinat de îmbătrânire. Atât îmbătrânirea, cât și fragilitatea au ca element central scăderea rezervelor funcționale, din acest motiv Indicele de Fragilitate putând reprezenta un instrument de apreciere a gradului de îmbătrânire (13).

### ETIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE, MECANISME DE PRODUCERE

La baza apariției stării de fragilitate sunt avute în vedere mai multe mecanisme (Fig. 2): deficite hormonale, inflamația, stresul oxidativ, sarcopenia (scăderea masei și a forței musculare asociate vârstei înaintate), neurodegenerarea, declinul funcțional sistemic (32). În patogeneza fragilității nu este necesară sau suficientă prezența unei anumite afecțiuni sau modificări fiziopatologice, situație care se observă la mulți pacienți vârstnici cu afecțiuni cronice care nu sunt fragili (16). Mai mult decât a fi expresia unei anumite modificări măsurabile, fragilitatea este expresia unei mase critice de afectări ale funcțiilor organismului (13).

Fragilitatea rezultă din afectarea multiplă a sistemelor fiziologice interconectate întâlnită la vârstnici. Îmbătrânirea biologică este un proces complex, care se desfășoară la niveluri multiple: molecular, celular, tisular, pe aparate și sisteme și la nivel de organism. Mecanismele implicate în procesul de îmbătrânire sunt numeroase: genetice, stresul oxidativ, inflamația, nutriția, afectarea activității mitocondriale, senescența celulară (33). Toate aceste mecanisme au drept consecință scăderea rezervelor fiziologice și afectarea homeostaziei. Scăderea rezervelor fiziologice cu înaintarea în vârstă a fost dovedită în studii mari populaționale. Toate sistemele prezintă declin fiziologic asociat vârstei (34, 35): scăderea complianței ventriculare, scăderea capacității de creștere a frecvenței cardiace la efort, scăderea inotropismului, creșterea rigidității arteriale; scăderea ratei de filtrare glomerulară cu 1% pe an după vârsta de 40 de ani; scăderea elasticității cutanate, a glandelor sebacee și a melanocitelor; scăderea capacității de apărare față de infecții; scăderea progresivă a pH-ului și scăderea concentrației bicarbonatului seric, precum și scăderea capacității rinichiului de a excreta acizi; scăderea capacității de termoreglare; scăderea capacității de efort aerobic; scăderea ratei metabolismului bazal și a sintezei de lanțuri grele de miozină în mușchiul striat; și lista poate continua.

Un declin fiziologic progresiv care duce la scăderea rezervelor funcționale se întâlnește în cadrul îmbătrânirii, dar acest declin este accelerat la pacienții fragili, la care mecanismele de adaptare încep să cedeze (36). Unii autori susțin ideea că scăderea

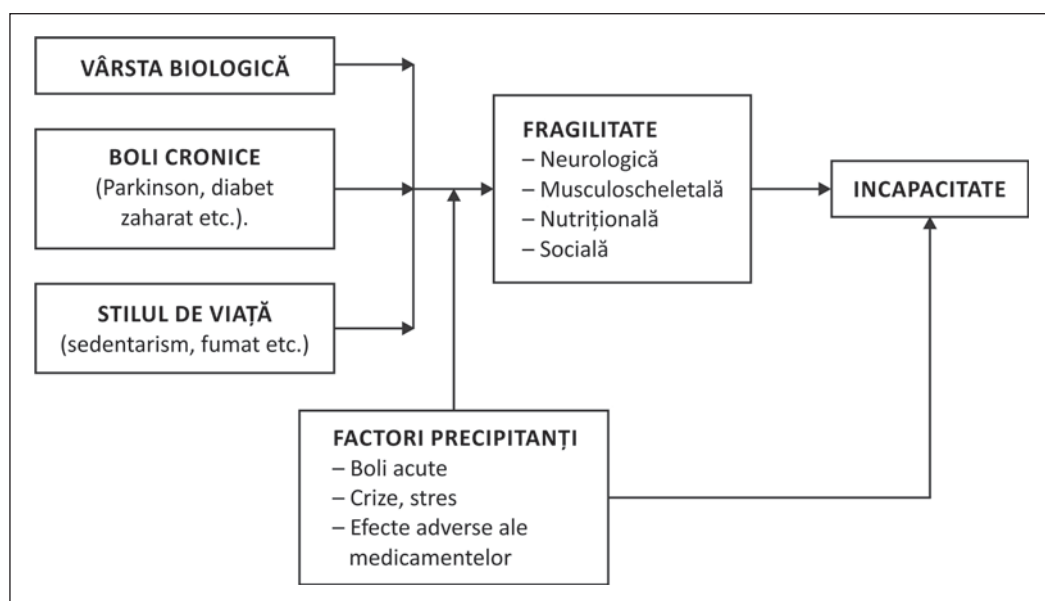


FIGURA 2. Mecanisme de producere a fragilității – adaptare după Buchner și Wagner (9)

complexității sistemelor fiziologice este un semn al îmbătrânirii (37) și al fragilității (38). Rata declinului depinde de factorii genetici și epigenetici, iar încărcătura allostatică (deregările fiziologice cumulate de-a lungul vieții ca răspuns adaptativ la solicitările mediului extern) joacă un rol determinant în apariția vulnerabilității (39,40).

Declinul funcțional asociat înaintării în vârstă rezultă din mai multe surse: îmbătrânirea biologică, acțiunea factorilor de mediu și efectul diverselor afecțiuni (33-35). Această intricare face greu de diferențiat efectele îmbătrânirii de cele ale altor mecanisme, în special de efectul bolilor cu prevalențe crescute la vârstnici. Dar **procesul de îmbătrânire nu poate fi considerat suma bolilor prezente la vârstnici**; comorbiditățile și îmbătrânirea sunt fenomene distincte, care coexistă și își însumează efectele asupra stării de sănătate. Rockwood propune cuantificarea efectelor cumulate ale îmbătrânirii și afecțiunilor prin Indicele de Fragilitate, considerat un parametru de stare a sistemului (13). Se observă o asemănare între construcția indicilor de comorbidități și a Indicelui de Fragilitate, însă **fragilitatea la vârstnici** presupune mai mult decât un cumul de afecțiuni sau o nouă patologie, reprezintă o stare a sistemului biologic în ansamblul său. Această abordare reprezintă o încercare de integrare a efectelor îmbătrânirii biologice și ale bolilor și o poartă de trecere de la gerontologie la medicina geriatrică.

## CRITERII DE DIAGNOSTIC

Modalitățile de evaluare propuse sunt multiple, reflectând lipsa de consens asupra definirii fragilității (31,41,42). Unele instrumente de evaluare sunt centrate pe identificarea unui *pattern* clinic (fenotipul Fried) (16), altele cuantifică numărul de deficite (*Frailty Index*) (43) sau folosesc impresia clinică globală (*Clinical Frailty Scale*) (20), iar altele folosesc o abordare multidimensională (incluzând domenii ca mobilitatea, activitatea fizică, statusul nutrițional, cogniția, suportul social, percepția pacientului asupra propriei stări de sănătate) (31, 41,42). Nici modelul bio-psiho-social nu poate fi trecut cu vederea în abordarea fragilității (44) și este nevoie de depășirea modelului strict bio-medical, aspectele psihologice și sociale având o importanță deosebită pentru sănătatea persoanelor vârstnice. Mai mult, există argumente că factorii determinanți ai fragilității diferă între domenii, ceea ce constituie un argument pentru separarea conceptului de fragilitate pe domenii – fragilitate biologică, psihologică și socială și reunirea lor într-un concept holistic (44,45). Într-un sens mai restrâns – fragili-

tatea ca stare de vulnerabilitate specifică – se poate vorbi despre fragilitate cerebrală, endocrină, imunologică, musculară (35), dar fragilitatea la vârstnici este privită ca o afectare funcțională globală (1,11,13).

**Criteriile clinice** propuse de diverși autori (31, 41,42,46): scădere în greutate cu peste 5% în 6 luni, incapacitatea de a se ridica singur de pe scaun, lentoarea mersului (sub 1 m/sec), răspunsul afirmativ la întrebarea „Vă simțiți lipsit de energie?“, scăderea forței musculare a pumnului, reducerea activității fizice (Fried), vârsta peste 85 de ani, pierderea autonomiei pentru ADL, alterarea funcțiilor cognitive, tulburări senzoriale necompensate, sindrom depresiv, polipragmazie (peste 4 medicamente), suport social inadecvat.

**Markeri biologici și antropometrici** propuși (31,41,42,46): IMC sub 20 kg/m<sup>2</sup>, pliu cutanat tri-cipital sub 7 cm la bărbați și sub 12 cm la femei, albumina serică sub 35 g/l, prealbumina sub 200 mg/l, PCR peste 10 mg/l, limfocite sub 1.200/mm<sup>3</sup>, colesterol total sub 180 mg/dl, scăderea T3, scăderea 25-OH vitamina D3.

**Observații:** în mare parte, acești parametri sunt markeri pentru depistarea și evaluarea denutriției la vârstnic. Unele semne nu sunt specifice pentru fragilitate și sunt semnificative doar prin asocierea mai multora (teoria acumulării de deficite). Vârsta de peste 85 de ani nu este un criteriu absolut, fragilitatea putând fi întâlnită și sub această vârstă. De asemenea, se impune diferențierea fragilității, care are un grad de reversibilitate, față de îmbătrânire, care este un proces ireversibil.

## MANAGEMENTUL PREVENȚIEI

Pornind de la natura multifactorială a fragilității, au fost propuse mai multe strategii de prevenție și management medical integrat, adaptate pacienților vârstnici: tratarea cu celeritate a unei afecțiuni acute, combaterea polipragmaziei, depistarea precoce și tratarea malnutriției, reabilitare/reinserție socială, practicarea exercițiilor fizice cu regularitate (1,11, 31,47).

În numele „spiritului geriatric“, actul medical ar trebui să fie condus după următoarele principii:

- funcția contează mai mult decât organul;
- cercurile vicioase trebuie prevenite/întrerupte;
- în caz de polipatologie, prioritizările se fac în beneficiul calității vieții.

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Cu privire la încercările de definire a fragilității ca sindrom sau ca boală, multitudinea definițiilor

întâlnite în literatură, diferențele foarte mari de viziune între diferiți autori și lipsa de consens pledează pentru înlocuirea definiției în sens clasic (nosologic și nosografic) **cu o delimitare cu granițe foarte largi, lăsate deschise pentru alte contribuții și achiziții. Conceptualizarea fragilității ca stare de vulnerabilitate globală reprezintă un pas înainte în acest sens.** Fragilitatea își găsește un loc mai firesc **alături de alte STĂRI**, cum ar fi: starea de dependență, starea grabatară, starea terminală, distrofia de vârstă etc.

**Fragilitatea**, definită în opoziție cu **Robustețea**, pare forțată; robustețea este greu de alăturat bătrâneții, iar organismele internaționale, prin grupurile de studii, clasifică vârstnicii în **ACTIVI** și **FRAGILI**. A fi activ nu implică a fi și robust. **Opinăm pentru cuplul antagonic FRAGIL/NON-FRAGIL.**

Considerăm, pe de altă parte, că în studiile teoretice se accentuează abordarea declinului funcțional la vârstnic, fără a se aminti că acesta este o consecință a declinului organic. Deoarece nu există funcție în afara organului, se cere reamintit că hipotrofiile, atrofiile, înlocuirile parenchimurilor „nobile” cu țesut conjunctiv sau cu alte structuri degenerative (amiloid etc.) determină declinul multifuncțional, insuficiențele pluriviscerale.

Bătrânețea la vârstele mai avansate este în întregime **o stare de fragilizare progresivă**, făcând și mai dificilă definirea unui „sindrom”.

Evaluarea fragilității conține aspecte care sunt incluse în **evaluarea geriatrică complexă**, pe care medicul geriatru o efectuează cu ocazia luării în îngrijire a vârstnicului, de exemplu: starea de nutriție, mersul și echilibrul, riscul de cădere, evaluarea stării mentale, a deficitelor psiho-senzoriale, evaluarea consumului de medicamente/substanțe, evaluarea socială.

Existența categoriei **vârstnicilor fragili** ridică și unele **aspecte etice** privind participarea acestora la efectuarea de studii, în special farmacologice.

Conceptul de **FRAGILITATE**, prin problemele pe care le ridică, prin analiza statusului vârstnicului din multiple perspective (biologică, anatomică, fiziologică, fiziopatologică, psihologică și socială) este **o modalitate de a înțelege îmbătrânirea**, de a practica o abordare specială a pacientului vârstnic, de a nu omite riscurile, de a da atenția cuvenită prevenției.

Conceptul de **FRAGILITATE** are calitatea de a **atrage atenția asupra acelor vârstnici care se află la risc înalt de a deveni dependenți și de a prezenta alte tipuri de prognostic nefavorabil - spitalizare, instituționalizare, deces.**

## BIBLIOGRAFIE

1. **Walston J., Hadley E.C., Ferrucci L. et al.** – Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology. summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(6):991-1001
2. **Woodhouse K., Wynne H., Baillie S. et al.** – Who are the frail elderly? *Q J Med* 1988; 28:505-506
3. **Gillick M.R.** – Long-term care options for the frail elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:1198-1203
4. **Pawson L.G.** – Hospital length of stay of frail elderly patients: primary care by general internists versus geriatricians. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:202-208
5. **MacAdam M., Capitman J., Yee D., Prottas J., Leutz W., Westwater D.** – Case management for frail elders: the Robert Wood Johnson Foundation's Program for Hospital Initiatives in Long-Term Care. *Gerontologist* 1989; 29:737-744
6. **Williams F.M., Wynne H., Woodhouse K.W., Rawlins M.D.** – Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing* 1989; 18:39-42
7. **Clayman A.** – Determinants of frailty [abstr]. *Gerontologist* 1990; 30:105A
8. **Bortz W.M. II.** – On disease, aging and disease. *Exec Health* 1983; 20:1-5
9. **Buchner D.M., Wagner E.H.** – Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992; 8:1-17
10. **Whitson H.E., Purser J.L., Cohen H.J.** – Frailtythyname is ... Phrailty? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; Jul 62(7):728-30
11. **Ferrucci L., Guralnik J.M., Studenski S. et al.** – Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004; Apr 52(4):625-34
12. **Markle-Reid M., Browne G.** – Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs* 2003; Oct 44(1):58-68
13. **Rockwood K., Mitnitski A.** – Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7):722-7
14. **Bergman H., Ferrucci L., Guralnik J. et al.** – Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; Jul 62(7):731-7
15. **Lally F., Crome P.** – Understanding frailty. *Postgrad Med J.* 2007; Jan 83(975):16-20
16. **Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al.** – Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-56
17. **Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A., Gill T.M., Rockwood K.** – A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8:24
18. **Wells J.L., Seabrook J.A., Stolee P., Borrie M.J., Knoefel F.** – State of the art in geriatric rehabilitation. Part I: review of frailty and comprehensive geriatric assessment. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; Jun 84(6):890-7
19. **Shega J.W., Dale W., Andrew M., Paice J., Rockwood K., Weiner D.K.** – Persistent pain and frailty: a case for homeostenosis. *J Am Geriatr Soc* 2012; Jan 60(1):113-7
20. **Rockwood K., Song X., MacKnight C. et al.** – A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5):489-95
21. **Metzelthin S.F., Daniëls R., van Rossum E., de Witte L., van den Heuvel W.J., Kempen G.I.** – The psychometric properties of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC Public Health* 2010 Mar 31; 10:176
22. **Kuh D.** – New Dynamics of Ageing (NDA) Preparatory Network. A life course approach to healthy aging, frailty, and capability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; Jul 62(7):717-21

23. **Johansen K.L., Chertow G.M., Jin C., Kutner N.G.** – Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; Nov 18(11):2960-7
24. **Önen N.F., Overton E.T.** – A review of premature frailty in HIV-infected persons; another manifestation of HIV-related accelerated aging. *Curr Aging Sci* 2011; Feb 4(1):33-41
25. **Mohile S.G., Xian Y., Dale W. et al.** – Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep 2;101(17):1206-15
26. **Maggio M., De Vita F., Lauretani F. et al.** – IGF-1: The cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients* 2013; Oct 21;5(10):4184-205
27. **Kane R.L., Talley K.M., Shamlayan T., Pacala J.T.** – Common Syndromes in Older Adults Related to Primary and Secondary Prevention. *Evidence Report/Technology Assessment No. 87. AHRQ Publication No. 11-05157-EF-1*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; July 2011
28. **Lang P.O., Michel J.P., Zekry D.** – Frailty syndrome: a transitional state in dynamic process. *Gerontology* 2009; 55(5):39-549
29. **Koller K., Rockwood K.** – Frailty in older adults: implications for end-of-life care. *Cleve Clin J Med*. 2013; Mar 80(3):168-74
30. **Rockwood K., Fox R.A., Stolee P., Robertson D., Beattie B.L.** – Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can Med. Assoc J* 1994; 150:258-259
31. **Abellan van Kan G., Rolland Y., Bergman H., Morley J.E., Kritchevsky S.B., Vellas B.** – The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1):29-37
32. **Fedarko N.S.** – The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27(1):27-37
33. **Warner H.R., Sierra F., Thompson L.V.** – Biology of aging. In: Fillit H.M., Rockwood K., Woodhouse K. (eds). *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:30-37
34. **Masoro E.J.** – Physiology of aging. In: Fillit H.M., Rockwood K., Woodhouse K. (eds). *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2010:51-58
35. **Clegg A., Young J., Iliffe S., Rikkert M.O., Rockwood K.** – Frailty in elderly people. *Lancet* 2013 Mar 2; 381(9868):752-62
36. **Fried L.P., Xue Q.L., Cappola A.R. et al.** – Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;4(10):1049–57
37. **Manor B., Lipsitz L.A.** – Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Aug 1; 45:287-93
38. **Chaves P.H., Varadhan R., Lipsitz L.A. et al.** – Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 2008; Sep 56(9):1698-703
39. **Gruenewald T.L., Seeman T.E., Karlamangla A.S., Sarkisian C.A.** – Allostatic load and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; Sep 57(9):1525-31
40. **Szanton S.L., Allen J.K., Seplaki C.L., Bandeen-Roche K., Fried L.P.** – Allostatic load and frailty in the women's health and aging studies. *Biol Res Nurs* 2009; Jan 10(3):248-56
41. **de Vries N.M., Staal J.B., van Ravensberg C.D., Hobbelen J.S., Olde Rikkert M.G., Nijhuis-van der Sanden M.W.** – Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2011; Jan 10(1):104-14
42. **Abellan van Kan G., Rolland Y., Houles M., Gillette-Guyonnet S., Soto M., Vellas B.** – The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(2):275-86
43. **Mitnitski A.B., Mogilner A.J., MacKnight C., Rockwood K.** – The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2002; Sep 123(11):1457-60
44. **Gobbens R.J., Luijckx K.G., Wijnen-Sponselee M.T., Schols J.M.** – Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging* 2010; Mar 14(3):175-81
45. **Gobbens R.J., van Assen M.A., Luijckx K.G., Wijnen-Sponselee M.T., Schols J.M.** – Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2010; Jun 11(5):356-64
46. **Sternberg S.A., Wershof Schwartz A., Karunanathan S., Bergman H., Mark Clarfield A.** – The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2129
47. **Fairhall N., Langron C., Sherrington C. et al.** – Treating frailty – a practical guide. *BMC Med* 2011 Jul 6; 9:83