

The complexity of the concept of fragility in medical practice. Clinical implications of fragility syndrome in elderly patients associating cardiovascular diseases

Complexitatea conceptului de fragilitate în practica medicală. Implicațiile clinice ale sindromului de fragilitate la pacienții vârstnici care asociază boli cardiovasculare

Oana Maria Stanciu¹, Cristian Teodorescu², Sorin Riga^{1,3,4}, Magdalena Budișteanu³,
Bogdan Budișteanu³, Dan Riga^{1,3,4}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

²Institutul Național de Neurologie și Boli Neurovasculare, București, România

³Spitalul Clinic de Psihiatrie „Alexandru Obregia”, București, România

⁴Academia Oamenilor de Știință din România

ABSTRACT

Frailty, in association with aging and chronic disorders, is a key predictive factor of the quality of life and accelerating aging, which contributes to disability and, therefore, has important social-economic implications. The frailty nosological specific features outline to elderly people must be emphasized with its correlative specificities. Without considering a gold standard, we consider that it is useful to make a few clear delimitations and correlations of various frailty concepts and of assessment methods and biomarkers that help easy identify fragile patients. Frailty is a result of the decreasing quality of life in the elderly, that could be prevented, postponed or even improved by well-defined multi-factorial interventions.

Keywords: frailty, elderly, disability, cardiovascular diseases

REZUMAT

Fragilitatea, asociată cu îmbătrânirea și afecțiunile cronice, este un principal factor predictiv al calității vieții și al îmbătrânirii accelerate, ceea ce contribuie la apariția dizabilităților, cu implicații socio-economice importante. Conturarea particularităților nosologice ale fragilității la indivizii de vârstă a treia trebuie să pună accentul pe specificitățile corelative ale acesteia. Fără să existe un standard de aur, considerăm că este util să facem câte-va delimitări clare și corelații ale diverselor concepte de fragilitate și ale unor metode de evaluare și biomarkeri, care să contribuie la identificarea cu ușurință a pacienților fragili. Fragilitatea reprezintă o condiție a scăderii calității vieții vârstnicului, care ar putea fi prevenită, amânată, ameliorată sau chiar recuperată prin intervenții multifactoriale bine conturate.

Cuvinte cheie: fragilitate, vârstnici, dizabilitate, afecțiuni cardiovasculare

INTRODUCERE

Îmbătrânirea este asociată cu prezența fragilității și a afecțiunilor cronice, ceea ce determină apariția unui declin funcțional și cognitiv, precum și scăderea autonomiei și apariția dizabilității. Fragilitatea este cel mai întâlnit sindrom în rândul populației vârstnice și este asociată cu un declin al rezervei

velor structurale și fiziologice, precum și perturbări ale homeostaziei organismului.

În ultimul deceniu, conceptul de fragilitate este tot mai studiat și utilizat în abordarea pacientului vârstnic care asociază afecțiuni cardiovasculare. Creșterea speranței de viață în țările dezvoltate și utilizarea în practica medicală a celor mai noi metode de diagnostic și tratament ale afecțiunilor car-

Corresponding author:

Drd. Dr. Oana Maria Stanciu

E-mail: dr.oanastanciu@gmail.com

Article History:

Received: 17 May 2019

Accepted: 1 June 2019

diace au determinat înregistrarea unui număr tot mai mare de pacienți cu vârsta de peste 65 de ani cu sănătate relativă. Majoritatea studiilor clinice care includ pacienți vârstnici nu evaluează calitativ și cantitativ statusul de fragilitate și astfel există puține date clinice care oferă informații cu privire la această categorie de pacienți.

Disproporționalitatea dintre natalitate și mortalitate din întreaga lume determină accelerarea îmbătrânirii populației și, implicit, creșterea numărului de persoane vârstnice. Astfel, până în 2050, populația vârstnică va depăși numărul populației adolescente cu vârsta de 10-14 ani (1). Datele statistice europene arată că segmentul de populație cu vârsta de peste 65 de ani prezintă fragilitate într-un procent de 6-27%. În privința persoanelor considerate prefragile, cu vârsta de peste 54 de ani, prevalența crește semnificativ cu 35% până la 51% (2).

CONCEPTUL DE FRAGILITATE ÎN STUDIUL ÎMBĂTRÂNIRII

Îmbătrânirea constă în fragilizarea tuturor sistemelor și aparatelor organismului, favorizând apariția polipatologiei. Vulnerabilitatea (v.) vârstnicului (factor cheie în biomedicină), cu cele două laturi ale sale (v. biologică și v. neuropsihică) se reflectă prin ansamblul factorilor moșteniți sau dobândiți care predispun la apariția și dezvoltarea bolilor (3).

Cele două mecanisme etiopatogenice comune în îmbătrânirea patologică sunt: inflamm-aging și desfășurarea ontogenetică entropică reprezentată de tetrada dezorga-nizatoare: stres, uzură, îmbătrânire și polipatologie. Fiecare proces acționează asupra următorului prin creșterea vulnerabilității și scăderea adaptabilității, determinând îmbătrânirea patologică și accelerarea ei (4).

Conceptul de fragilitate în studiul îmbătrânirii cuprinde trei procese-direcții care au drept efect apariția unui status patogenic:

- Scăderea adaptabilității organismului;
- Creșterea fragilizării multiplelor sisteme de organ;
- Apariția comorbidităților care își cresc reciproc severitatea.

În prezent, mecanismul etio-patogenic al fragilității nu este clar stabilit. Modificările ce au loc la nivel molecular și celular în contextul îmbătrânirii prezintă un interes tot mai mare, iar rezultatele unor studii sugerează inflamația cronică și activarea sistemului imunitar ca fiind un posibil mecanism (5). Astfel, imunitatea celulară și modificările care au loc odată cu îmbătrânirea contribuie la apariția

imunosenescenței (6). Precursorii celulelor timice migrează din zona cortexului în zona medulară a timusului, unde are loc procesul de maturare pentru a deveni limfocite CD4+ (celule T helper, implicate în imunitatea umorală și liza microbiană intracelulară) sau CD8+ (celule citotoxice T) (7). Prin urmare, diferitele componente ale răspunsului imun nu sunt afectate de îmbătrânire în același mod. Acest lucru generează un dezechilibru între citokine proinflamatorii și antiinflamatorii, în favoarea apariției unei stări inflamatorii cronice (8).

DEFINIȚIA FRAGILITĂȚII

Conceptul de fragilitate a atras interesul specialiștilor, fiind tot mai utilizat în cercetarea științifică și practica medicală. În absența unei definiții precise și universal acceptate a fragilității, există două abordări cel mai frecvent utilizate: fragilitatea ca sindrom vs. fragilitatea ca entitate.

Fenotipul de fragilitate, descris pentru prima oară de către Fried și colaboratorii (2001) (9), este definit ca fiind un sindrom clinic dominat de existența a cel puțin 3 dintre cele 5 criterii fenotipice: slăbiciune, epuizare autoraportată, activitate fizică redusă, pierderea în greutate neintenționată (4-5 kilograme în ultimul an), reducerea vitezei de mers. Prezența a cel puțin două criterii definește forma subclinică – prefragil, care are un risc crescut pentru fragilitate (9).

Rockwood și colaboratorii propun în 2007 un nou mod de abordare a fragilității. *Indicele de fragilitate* definește fragilitatea prin prezența unui număr mare de deficite de organ stabilite printr-o evaluare geriatrică cuprinzătoare. Autorul propune evaluarea indexului de fragilitate cu ajutorul unui chestionar complex ce conține 70 de elemente care evaluează deficitele fără a face o distincție între fragilitate și dizabilitate sau comorbidități (10).

DECLINUL FUNCȚIONAL ȘI FRAGILITATEA

Fragilitatea frecvent întâlnită la persoanele cu vârsta peste 60 de ani este asociată cu un declin al rezervelor fiziologice și perturbări ale homeostaziei organismului (11). Lipsa unei definiții precise a fragilității ridică dificultăți în stabilirea componentelor acesteia. În consecință, unii autori au inclus dizabilitatea și declinul funcțional ca fiind componente ale fragilității, iar alți autori consideră dizabilitatea și declinul funcțional o consecință a fragilității (12,13,14). Activitatea fizică regulată contribuie la prevenirea apariției diferitelor componente ale fragilității cum ar fi sarcopenia, diminuarea

rea statusului funcțional și cognitiv din cauza implicațiilor în menținerea capacității funcționale, a greutății corporale normale și a masei musculare.

Declinul funcțional este cel mai frecvent sindrom clinic ce determină reducerea mobilității și pierderea independenței vârstnicului (15). Acesta se manifestă prin apariția unor simptome non-specifice, evoluție insidioasă și progresivă asociată cu manifestări multiple. Pierderea progresivă și generalizată a masei musculare scheletice și, implicit, a forței musculare din cauza sarcopeniei determină pierderea independenței, dizabilitate și scăderea calității vieții (16).

În mecanismul de apariție a sarcopeniei are loc înlocuirea fibrelor musculare striate cu celule grasoase și creșterea fibrozei în miocite. În cazul vârstnicilor, trebuie făcută distincția între sarcopenia primară, cauzată de vârstă, și sarcopenia secundară – asociată cu afecțiuni sau tratamente ce implică scăderea masei musculare.

Nutriția vârstnicului reprezintă un factor deosebit de important și care este corelat cu starea de sănătate. Malnutriția favorizează apariția sarcopeniei și, implicit, a fragilității (17). Declinul rapid al indicelui de masă corporală la vârstnici este un factor predictiv al deteriorării funcționalității prin pierderea autonomiei, apariția unei boli coronariene și, implicit, un prognostic nefavorabil.

AFEȚIUNILE CARDIOVASCULARE SPECIFICE VÂRSTEI A TREIA ȘI FRAGILITATEA

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cunoscute ca fiind principala cauză de dizabilitate, spitalizare și costuri ridicate la nivel mondial (18). Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, boala coronariană și accidentul vascular cerebral contribuie la creșterea mortalității la nivel mondial în rândul populației vârstnice.

Sindromul de fragilitate manifestă o serie de semne și simptome care interferează cu polipatologia existentă. Disfuncțiile endocrine și nivelul crescut al markerilor inflamatori au fost identificate în rândul indivizilor fragili care asociază boli cardiovasculare (19). Astfel, bolile cardiovasculare pot agrava gradul de sarcopenie și favoriza apariția fragilității în timp ce prezența fragilității crește gradul de morbiditate și mortalitate a bolilor cardiovasculare (20).

Fiziopatologia fragilității, asociată cu boli cardiovasculare, implică prezența unui proces de inflamație cronică, ca urmare a unei disfuncții metabo-

lice, creșterea stresului oxidativ și a procesului catabolic (21). Ateroscleroza este influențată de prezența sarcopeniei și a fragilității. Prin urmare, asocierea dintre ateroscleroza carotidiană, rigiditatea arterială și sarcopenie contribuie la agravarea aterosclerozei și apariția fragilității (22).

În prezent, relația dintre fragilitate și bolile cardiovasculare a fost intens studiată. Compendiul de ghiduri elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie conține recomandări ale managementului afecțiunilor vasculare în cazul unor situații specifice – pacienții vârstnici și fragili. Cu toate acestea, datele clinice care să furnizeze informații precise cu privire la tratamentul medical optimizat la această categorie de pacienți sunt limitate. În cazul pacienților cu vârsta de peste 90 de ani, cu multiple comorbidități și cu o stare funcțională limitată, se recomandă evaluarea raportului de risc/beneficii în managementul afecțiunii cardiovasculare și, nu în ultimul rând, trebuie avută în vedere decizia finală a pacientului cu privire la intervențiile medicale personalizate.

Programele de prevenție cardiovasculară reprezintă cel mai important mijloc de combatere a suferinței vârstnicului din cauza bolilor cardiovasculare (23). Obiectivele principale ale prevenției BCV sunt: reducerea incidenței primului eveniment clinic cardiovascular și a recurențelor ca urmare a bolii coronariene, a accidentului vascular cerebral ischemic sau a bolii arteriale periferice, prevenirea dizabilității cauzată de un eveniment cardiovascular acut (24). Scopul final constă în creșterea ratei de supraviețuire și a calității vieții. Îngrijirea pacienților vârstnici și fragili devine dificilă din cauza polipatologiei complexe și a vulnerabilității induse de un grad mare de deteriorare.

METODE ȘI SCALE DE EVALUARE A FRAGILITĂȚII

Identificarea fragilității poate determina aprecierea riscului de scădere a autonomiei, căderi, spitalizare, instituționalizare și deces în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani (25). Identificarea sindromului de fragilitate, evaluarea statusului funcțional și corectarea factorilor de risc cardiovasculari contribuie la:

- stabilirea persoanelor prefragile sau cu risc crescut de a deveni fragili;
- Intervenții prin metode specifice, care să mențină gradul de independență și să îmbunătățească calitatea vieții pacienților geriatrici.

Pentru screening-ul sindromului de fragilitate în practica medicală zilnică au fost propuse numeroase definiții operaționale în evaluarea statusului de fragilitate, dar niciuna dintre acestea nu a fost validată până în prezent în România. De asemenea, nu există niciun instrument de screening general acceptat la nivel european.

Evaluarea geriatică cuprinzătoare (*Comprehensive Geriatric Assessment – CGA*) este considerată „standardul de aur” pentru evaluarea și managementul fragilității (26). Reprezintă un model de evaluare globală multidisciplinară atât a problemelor de sănătate fizice și psihice, cât și a statusului funcțional și social al persoanelor vârstnice (27). Cu toate acestea, nu întotdeauna este posibilă efectuarea integrală a CGA.

Fenotipul de fragilitate evaluează fragilitatea pe 5 dimensiuni: pierderea în greutate, oboseala, scăderea forței, lentoarea și nivelul scăzut de activitate (9). Această abordare a evaluării fragilității geriatrice indică scăderea capacității de adaptare a organismului odată cu îmbătrânirea, capacitate esențială pentru starea de sănătate și menținerea gradului de independență a vârstnicului.

Numeroase țări europene au adoptat un chestionar la nivel național, de evaluare a fragilității, adaptat la acest segment de populație. În Franța, Spitalul Universitar din Toulouse – Gérontopôle a elaborat un chestionar utilizat în rețeaua de asistență medicală primară care identifică pacienții fragili. Chestionarul întocmit de Gérontopôle corespunde criteriilor lui Fried, iar itemii utilizați în chestionar iau în considerare atât statusul cognitiv, cât și statusul social (28). Societatea de Geriatrie Britanică propune pentru identificarea pacienților fragili utilizarea chestionarului Prisma 7 (29).

Indicele de Fragilitate Groningen (Groningen Frailty Index - GFI) reprezintă un chestionar valid, utilizat în asistența primară, ce identifică vârstnicii fragili sau prefragili și care constă în 15 întrebări pe care trebuie să le completeze pacientul. Chestionarul GFI este structurat pe 3 sub-scale care evaluează: activități zilnice, funcția psihosocială și probleme de sănătate (30). Acesta a fost utilizat în România într-un studiu efectuat la nivelul asistenței medicale primare – la nivelul cabinetelor de medicină de familie, dar și în clinici universitare de geriatrie (31).

În domeniul cardiologiei, principalul instrument de evaluare a fragilității utilizat în studiile clinice este testul vitezei de mers. Acest test reprezintă un instrument predictiv independent cu decesul, spitalizarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau alte cauze de spitalizare (32). Este recomandată inclu-

derea testului în evaluarea clinică a pacienților vârstnici, care asociază comorbidități cardiovasculare. De asemenea, îmbunătățește stratificarea riscului la pacienții geriatrici cu insuficiență cardiacă evaluată cu ajutorul scorului 3C-HF (Cardiac and Comorbid Conditions Heart Failure score).

Scala clinică de fragilitate reprezintă un instrument practic și eficient în evaluarea fragilității, la admiterea în serviciile medicale de urgență, în special în cazul intervențiilor chirurgicale cardiace (33).

POTENȚIALI BIOMARKERI UTILIZAȚI ÎN IDENTIFICAREA FRAGILITĂȚII

În prezent, nu a fost dezvoltat niciun model standard de biomarkeri care să contribuie la identificarea fragilității. Numeroase studii publicate în literatura de specialitate au identificat o serie de potențiali biomarkeri care ar putea contribui la evaluarea și diagnosticul fragilității. Testele de laborator sunt utilizate în cercetarea științifică.

Fragilitatea și bolile cardiovasculare au o componentă inflamatorie comună (34). Inflamația cronică, mecanismul comun în ateroscleroză și fragilitate, a fost identificat cu ajutorul a patru markeri inflamatori comuni: interleukina-6, proteina C reactivă, fibrinogenul și D-dimeri (35). Deoarece markerii inflamatori nu sunt utilizați în mod obișnuit în evaluarea clinică, alți markeri precum hemoglobina au fost studiați pentru diagnosticul clinic de fragilitate.

Deficitul concentrației de hemoglobină a fost asociat cu creșterea gradului de dependență din cauza limitării activităților zilnice (36). O concentrație scăzută de 25-hidroxivitamină-D (25-OHD) a fost asociată cu o încetinire a vitezei de mers și tulburări de echilibru (37).

CONCLUZII

Pentru a stabili fragilitatea ca entitate clinică, este necesară includerea factorilor biologici. Principalele procese implicate în apariția fragilității sunt: sistemul imunitar și prezența inflamației cronice, asociate cu sarcopenia – principala componentă a fragilității.

Stabilirea interrelațiilor între fragilitate și prezența bolilor cardiovasculare, a mecanismelor etiopatogenice și metabolice comune poate conduce la eficientizarea și optimizarea tratamentului profilactic, curativ și de recuperare. Este necesară conștientizarea acestui concept multidimensional în rândul

clinicienilor și al populației aflate la risc, cu o atitudine de prevenire și tratament nonfarmacologic. Rezultatele obținute vor contribui la scăderea efec-

telor negative, a costurilor și la dezvoltarea unui nou model de îngrijire medicală, precum și la creșterea calității vieții.

BIBLIOGRAFIE

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing. New York: Published by the United Nations, 2015:24-25.
- Santos-Eggiman B, Cuenoud P, Spagnoli J et al. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A:675-681.
- Stanciu OM, Teodorescu C, Riga S, Riga D. Fragilitatea vârstnicului, comorbidități, polipatologie și boala Alzheimer, *Conferința Națională Alzheimer 2015 cu participare Internațională*, 2015.
- Riga D, Riga S. Medicina Anti-Îmbătrânire și Științele Longevității. București: Editura Cartea Universitară, 2007:99-118.
- Darvin K, Randolph A, Ovalles S et al. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2014;69:182-186.
- Zierer J, Menni C, Kastenmüller G et al. Integration of 'omics' Data in Aging Research: from Biomarkers to Systems Biology. *Aging Cell*. 2015;14(6):933-944.
- Palmer B. The effect of age on thymic function. *Front Immunol*. 2013;4:316
- Rea IM, Gibson DS, Mc Gilligan V. Age and age related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 1999;353:205-206.
- Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009;55(4):539-49.
- Ruikes F, Zuidema S, Akkermans R et al. Multicomponent program to reduce functional decline in frail elderly people: a cluster controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):209-217.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(7):722-7.
- Sternberg SA, Schwartz AW, Karunananthan S et al. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2129-2138.
- Bock J, König H, Brenner H et al. Associations of frailty with health care costs – results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:128.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
- Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014; 5:5-8.
- Afilalo J. Frailty in patients with cardiovascular disease: Why, when, and how to measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5:467-72.
- Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I et al. C-reactive protein and Frailty in the elderly: a literature review. *J Clin Med Res*. 2017;9(6):461-465.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
- Hongyu L, Sun K, Zhao R et al. Inflammatory biomarkers of coronary disease. *Front Biosci*. 2018;10:185-196.
- Chainani V, Riehl R, Chainani G, Abdo A, Cohen M, Alfonso C, Clark P, Lavie C, Reilly J, Rafeh N. Frailty and cardiovascular disease. In Yannis Dionysiotsi (ed.) Frailty and sarcopenia – onset, development and clinical challenges ed. Intech, 2017:197-220.
- Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(11):1616-21.
- Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: Prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:B4460.
- Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, 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.
- Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr*. 2017;17:264.
- Parker sg, Mc Cue P, Phelps K et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing*. 2018;47(1):149-155.
- Cherubini A, Demougeot L, Jentoft A et al. Validation of the *Géronto-pôle* frailty screening tool to detect frailty in primary care. *J Frailty Aging*. 2013;150-152.
- British Geriatrics Society. Fit for Frailty – Consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings. London, 2014:9-14.
- Drubbe I, Bleijenberg N, Kranenburg G et al. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? *BMC Family Practice*. 2013;14:64.
- Stanciu OM, Mateescu R, Aurelian S et al. Early detection of Alzheimer disease and Groningen frailty index. Oral Poster presentation – National Alzheimer Conference. Bucharest, 2015.
- Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1964-72.
- Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M158-66.
- Teodorescu C, Stanciu OM, Riga S, Riga D. Inflammation – a common key mechanism in frailty syndrome and Alzheimer disease. *Oral Poster presentation – National Alzheimer Conference*. Bucharest, 2015.
- Lara J, Cooper R, Nissan J et al. A proposed panel of biomarkers of healthy Ageing. *BMC Med*. 2015;13(1):222.
- Khandelwal D, Goel A, Gulati V et al. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):732-735.
- Mitnitski A, Collerton J, Ruiz C et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Medicine*. 2015;13:161.