

# Fragilité : une notion fragile ?

Vendredi 18 avril 2008, Turin.

B. Pradines. Service de Soins de Longue Durée du Centre Hospitalier d'Albi. 81013 ALBI Cedex, France.

site : <http://users.aol.com/Dgeriatrie/>

e-mail : bpradines@aol.com

## PLAN

### Résumé

### Présentation personnelle

### Introduction

### I-Définitions

### II-Objectifs :

- A- Réduire la fragilité et ses conséquences
- B- Allonger l'espérance de vie sans incapacité (EVSI)
- C- Une prévention individuelle et collective
- D- Intérêt du concept de fragilité dans la prédition

### III-Evaluation de la fragilité

- A- Modèles de représentation de la fragilité
- B - Etudes de la fragilité
- C- Dépistage et évaluation de la fragilité

### IV- La prévention gérontologique

### Conclusion

### Bibliographie

---

### Résumé

Les définitions de la fragilité, concept forgé récemment, sont variables bien qu'elles incluent le plus souvent des notions de pathologie, d'altération fonctionnelle, de dépendance et de vulnérabilité sociale.

Les critères d'évaluation s'adressent essentiellement à la reconnaissance d'un syndrome ou bien à une description cumulative de déficits dans le but de définir un index de fragilité.

Les buts poursuivis sont variables : prédition et prévention des pathologies, de la dépendance, des hospitalisations, de l'entrée en institution ou encore du décès. Pour la personne âgée et pour le médecin, la fragilité est un obstacle au maintien d'une bonne santé le plus longtemps possible. Pour le gestionnaire, il s'agit d'une variable quantifiable pour répartir au mieux l'aide publique ou encore l'offre assurantielle. Pour le juriste, la fragilité est synonyme de vulnérabilité sociale et de risque d'abus ou même de maltraitance.

Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que les études publiées soient inhomogènes quant aux buts poursuivis et quant aux méthodologies : fragilité coexistant avec une pathologie d'organe ou lors d'un syndrome ou d'un symptôme, altération d'une fonction telle que l'équilibre, interrelation entre symptômes ou encore recherche pronostique. En conséquence, l'évaluation gérontologique n'est pas encore standardisée comme elle pourrait le prétendre. Quant à son efficacité, elle demeure encore mal quantifiée.

La fragilité, mieux pressentie que bien analysée, demeure un concept prometteur pour une prévention à la fois efficace et généralisée. Nous soulignons ici les efforts des équipes gériatriques qui œuvrent pour fournir des outils plus opérants dans ce domaine.

## **Présentation personnelle**

L'auteur de ce texte était anesthésiste-réanimateur de 1976 à 1991, puis gériatre en Soins de Longue Durée de 1991 à ce jour dans un service de 90 lits (centre hospitalier d'Albi dans la région de Toulouse - France).

## **Introduction**

Le concept de fragilité a été élaboré par les gériatres comme un moyen de mieux comprendre les besoins de santé des personnes âgées, afin de proposer les interventions potentiellement adéquates (Arveux et al, 2002). En effet, il est important de pouvoir dépister les sujets âgés qui relèvent d'une prise en charge spécialisée.

### **I- Définitions :**

#### **A - Définitions générales**

Selon l'Encyclopædia Universalis 2006, la fragilité est soit la disposition à être brisé facilement, soit la caractéristique de ce qui se brise facilement. Dans un sens abstrait, ce terme évoque l'instabilité et la faiblesse de caractère.

Il est ainsi loisible de repérer le caractère potentiellement délétère de la fragilité. Il ne s'agirait donc pas d'une qualité forcément apparente mais d'une probabilité plus importante de rupture des équilibres homéostasiques.

## B – Définitions médicales

Citant le dictionnaire « Petit Larousse », Gonthier (Gonthier, 2000) souligne le caractère précaire, instable, qui s’attache à la fragilité. Poursuivant avec le « Robert », le même auteur retient la notion d’aptitude à « se détériorer ou à être facilement malade ».

Pour Fried (Fried et al, 2001), la fragilité se définit par un syndrome clinique dans lequel trois ou davantage des critères suivants sont présents : perte non intentionnelle de poids (4,5 kg dans l’année précédente), épuisement rapporté par le patient, faiblesse mesurée par la force de préhension, vitesse de marche ralentie et bas niveau d’activité physique.

Selon Arveux (Arveux et al, 2002), la fragilité peut se définir comme un syndrome résultant d’une réduction multisystémique des réserves fonctionnelles limitant les capacités de l’organisme à répondre à un stress, même mineur. Elle se caractérise par un état d’instabilité physiologique exposant à un risque majeur de décompensation fonctionnelle, associé souvent à des phénomènes de cascades et de cercles vicieux, source de perte d’autonomie, d’institutionnalisation ou de décès. Les sujets âgés fragiles sont souvent des personnes de plus de 85 ans, dont les déficits peuvent passer inaperçus à l’examen clinique classique. Par exemple, la dénutrition est un facteur d’infections opportunistes, en particulier par le biais d’altérations immunitaires. Or, les infections sont sources de catabolisme excessif et d’anorexie, mécanismes inducteurs de dénutrition.

Pour Senin (Senin et al, 2003), la fragilité est une situation résultant d’une réduction sévère de la réserve homéostatique qui place la personne âgée dans le plus haut risque de problème adverse de santé incluant la dépendance, l’institutionnalisation et la mort à la suite d’un événement parmi les plus banals. En résumé, la fragilité serait l’impossibilité de coordonner des réponses adéquates face aux agressions. Par exemple, une pneumonie chez le sujet âgé peut-être à l’origine d’une décompensation cardiaque du fait d’une réserve fonctionnelle myocardique insuffisante pour s’adapter à l’augmentation du débit cardiaque.

Pour Rockwood (Rockwood et al, 2005), il existe plusieurs définitions. D’une part, un sujet peut être considéré comme fragile s’il répond à la définition citée ci-dessus par Fried. D’autre part, la sommation des diverses altérations est une deuxième manière de définir la fragilité. Malgré sa valeur prédictive forte, cette approche est consommatrice de temps et n’est pas utilisée en pratique clinique en dehors des consultations spécialisées. Une troisième approche tente de se fonder sur le jugement clinique pour en déduire la fragilité à partir de l’histoire du malade et de l’examen clinique. Cette dernière démarche est celle de la pratique quotidienne en service de gériatrie.

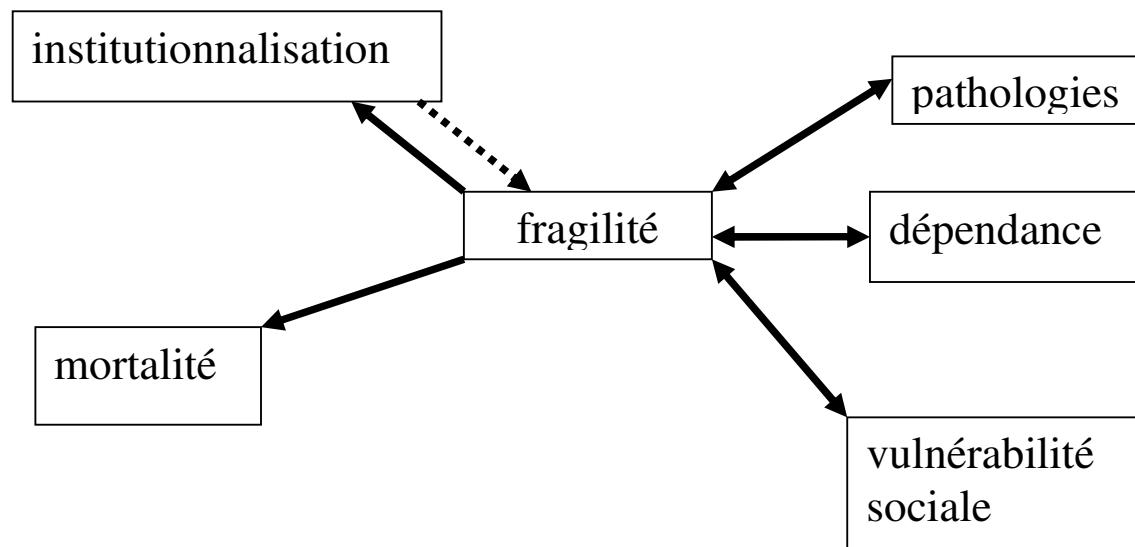
Toujours selon Rockwood (Rockwood, 2005), la définition de la fragilité n’est pas définitivement achevée, ce qui transparaît en fait dans la lecture de la littérature internationale dans ce domaine.

Pour Martin (Martin et al, 2008), la notion centrale relative à la fragilité est une vulnérabilité augmentée à des changements délétères de l'état de santé.

## II- Objectifs :

### A- Réduire la fragilité et ses conséquences

Figure 1. Causes et conséquences généralement admises de la fragilité



### B- Allonger l'espérance de vie sans incapacité (EVSI)

Il s'agit d'abord d'accentuer l'allongement de la phase pleinement fonctionnelle du parcours de vie dans un contexte d'allongement de la durée de la vie.

Tableau 1. Pourcentages respectifs des âges extrêmes en France et en Italie en 2007.

Source : INSEE

	2007	
	moins de 15 ans	65 ans ou plus
France métropolitaine	18 %	16 %
Italie	14 %	20 %

Tableau 2. Espérance de vie sans incapacité (EVSI) à la naissance en France (2005) et en Italie (2004).

Source : commission européenne.

Pays	Années de vie en bonne santé à la naissance	Espérance de vie à la naissance	Pourcentage d'espérance de vie sans incapacité	Années de vie en bonne santé à la naissance	Espérance de vie à la naissance	Pourcentage d'espérance de vie sans incapacité
	hommes			femmes		
FRANCE (2005)	62.0	76.7	80.8 %	63.1	83.7	75.4 %
ITALIE (2004)	65.8	77.9	87.2 %	67.0	83.8	83.8 %

### C- Une prévention individuelle et collective

Tableau 3 . Des objectifs divers pour un concept unique.

patient	médecin	gestionnaire	juridique
Vivre le plus longtemps possible en bonne santé	Optimisation de la prévention des pathologies et de la dépendance. Par exemple : Zanocchi et al, 2004 Cicconetti et al, 2003	Répartition et réduction des coûts liés aux pathologies et à la dépendance Par exemple : Residenza Sanitario-Assistenziale : SOSIA (Dotti et al, 2006)	Protection d'une personne vulnérable

C'est ainsi que le concept de fragilité serait plus opérant comme facteur prédictif que celui de pathologie pour la durée de séjour hospitalier, le risque de décès ou l'entrée en institution (Gonthier, 2000).

Il s'agit aussi, comme le souligne ce dernier auteur de cibler la « clientèle spécifique des gériatres » en sous-entendant qu'il y aurait un bénéfice à cette démarche.

### D- Intérêt du concept de fragilité dans la prédition

#### 1) Le concept de fragilité est-il utile ?

Il s'agit d'un concept fondé sur l'état de santé global et non seulement sur une approche des pathologies et de la dépendance. Traditionnellement, l'état de

santé a été décrit à l'aide de la morbidité, de l'état mental et des incapacités à l'ADL. Ainsi, certaines personnes âgées sont fonctionnellement indépendantes, ont des fonctions cognitives apparemment correctes mais peuvent être considérées comme fragiles (Bergman et al, 2007). C'est le cas de nombreux sujets souffrant d'insuffisances d'organes susceptibles de se décompenser : par exemple insuffisance respiratoire, cardiaque ou rénale.

## 2) La fragilité pour qui ?

- a) La fragilité pour le malade : c'est une préoccupation pour demeurer le plus longtemps possible en bonne santé.
- b) La fragilité pour le médecin : c'est la volonté de prévenir le risque de maladies : par exemple par les vaccinations antigrippale et antipneumococcique ou encore par la correction des facteurs de risque vasculaire.
- c) La fragilité pour le gestionnaire : le risque de dépendance pour les actes de la vie quotidienne et le coût qui s'y attache requièrent une évaluation des besoins en terme de dépendance (soins « de base ») et de pathologie (soins médicaux).
- d) La fragilité pour ceux qui sont en charge de la protection du citoyen en situation de vulnérabilité : risque d'abus et de maltraitance de toutes sortes, en particulier financiers.

## III-Evaluation de la fragilité

La difficulté est considérable si l'objectif est d'identifier les facteurs qui, tout au long de la vie, du niveau moléculaire au niveau social, indépendamment, cumulativement, ou interactivement, influencent le maintien des capacités physiques et intellectuelles ainsi que l'intégration sociale (Kuh et al, 2007).

### A- Modèles de représentation de la fragilité :

#### **1- Le 1, 2, 3 de Bouchon. (Bouchon, 1984)**

Selon Bouchon, les vieillards meurent, ou risquent de mourir, parce qu'un ou plusieurs organes sont défaillants.

Cette situation résulte selon Bouchon d'une situation permettant de distinguer trois niveaux : le vieillissement physiologique des organes, les pathologies chroniques et les facteurs de décompensation.

a - Le vieillissement physiologique des organes (facteur 1)

Le vieillissement très variable d'un individu à l'autre à l'âge chronologique identique. Il diminue les capacités de faire face à un effort inhabituel. Il y a peu de moyens d'éviter le vieillissement. L'activité physique régulière est toutefois susceptible de ralentir l'involution du cœur, des muscles et des os. En tous cas, aucun médicament n'est efficace.

b - les pathologies chroniques (facteur 2)

Par exemple, un accident vasculaire cérébral, une maladie d'Alzheimer, une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardiaque, le diabète.

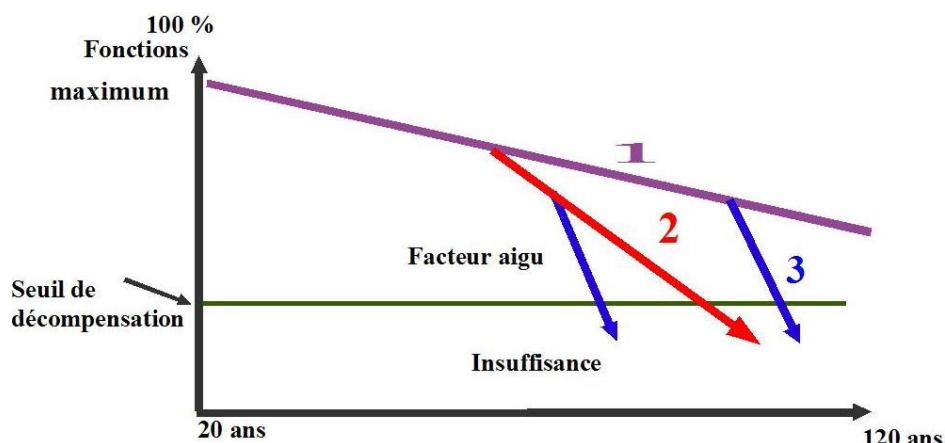
c - les facteurs de décompensation (facteur 3)

Il s'agit ici d'efforts supplémentaires demandé à l'organisme à la faveur d'un événement intercurrent : trouble du rythme cardiaque, déshydratation, hypoxie de toute nature, infection, anémie, hyperthyroïdie, iatropathologie, etc ...

Un schéma modélisant la décompensation fonctionnelle a été proposé par Bouchon en 1984. Ce raisonnement gériatrique, ou « 1+2+3 de Bouchon » est particulièrement efficace pour la plupart des situations cliniques en gériatrie (figure 2).

La courbe 1 représente les effets du vieillissement. Le vieillissement isolé n'aboutirait jamais en lui-même à la décompensation fonctionnelle. La courbe 2, représente l'effet d'une ou de plusieurs maladies chroniques. La courbe 3 représente le facteur aigu de décompensation.

Figure 2. Le 1, 2 ,3 de Bouchon



## 2- La séquence de Wood

Pour Albrand (Albrand, 1998), il est indispensable de bien différencier l'autonomie qui est la capacité d'un individu à se gouverner lui-même, de la dépendance qui est la nécessité de recourir à un tiers pour les actes de la vie quotidienne. La dépendance est le résultat fonctionnel d'une ou plusieurs atteintes organiques. Le concept de Wood qui détermine trois niveaux d'atteinte liée à la maladie permet de mieux apprécier les causes de la dépendance et de mieux cerner les approches thérapeutiques.

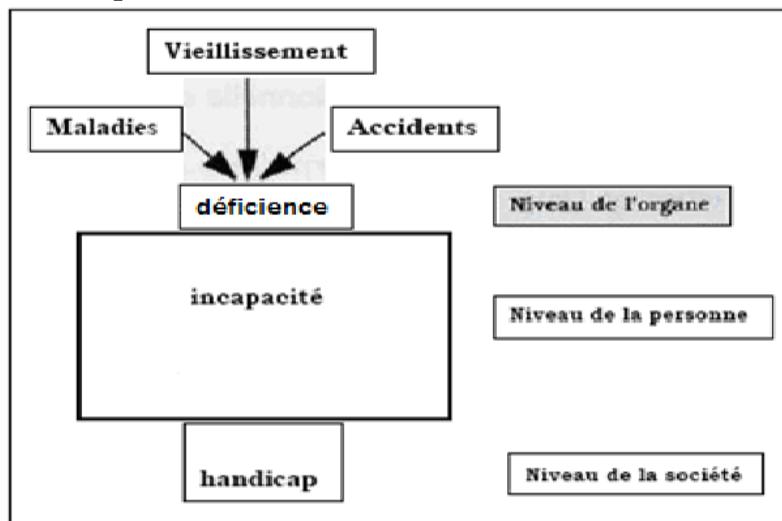
L'entrée en dépendance est le fruit de l'interaction d'un ou plusieurs processus pathologiques avec le vieillissement physiologique normal.

Wood définit les conséquences de la maladie sur l'individu selon trois niveaux (schéma 1). La déficience correspond à une anomalie survenant dans la structure ou la fonction d'un organe ou d'un système. Cette anomalie peut être secondaire à des maladies, des accidents ou au vieillissement. L'incapacité se définit par la perte ou la réduction de la capacité fonctionnelle et de l'activité résultant de la déficience. Elle peut être responsable de modifications de la performance ou du

comportement de l'individu se manifestant par la limitation d'une ou plusieurs fonctions, ou par une réduction de ses activités.

Le désavantage social (ou handicap) représente l'écart entre la performance de l'individu et les ressources matérielles et sociales de l'individu. Le désavantage entraîne une inadaptation sociale.

Figure 3. Le concept de Wood



**Concept de Wood.**

### B - Etudes de la fragilité

Elles peuvent s'analyser en termes de pathologies ou en termes fonctionnels. La fragilité a aussi été étudiée en fonction d'une insuffisance d'organe, d'une pathologie précise ou des possibilités de son traitement. Par exemple dans le domaine cardiovasculaire (Nicita-Mauro et al, 2007) (Pulignano et al, 2003) ou bien pour les cancers du rectum (Benfatto et al, 2007) ou encore dans le domaine de l'hémodialyse (Panzetta et al, 2004).

Tableau 4. Exemples d'étude de la fragilité dans un contexte spécialisé

	auteurs
Vieillissement vasculaire	Nicita-Mauro et al, 2007
Insuffisance cardiaque chronique	Pulignano et al, 2003
Traitement du cancer du bas rectum	Benfatto et al, 2007
hémodialyse	Panzetta et al, 2004

Tableau 5. La fragilité et ses facteurs favorisants

<b>Facteurs de fragilité</b>	<b>Auteurs</b>
Dénutrition	Gonthier, 2000, Arveux et al, 2002
Ralentissement intellectuel	Gonthier, 2000
altération des fonctions cognitives	Arveux et al, 2002
Etat dépressif	Gonthier, 2000
Fonte musculaire ou sarcopénie	Gonthier, 2000, Arveux et al, 2002
Chutes	Soriano et al, 2007
Sédentarité (ou activité physique faible)	Gonthier, 2000, Rockwood et al, 2005, Cherkas et al, 2008
diminution de la capacité aérobie	Arveux et al, 2002
Diminution des réserves graisseuses	Gonthier, 2000
polymédication	Gonthier, 2000
Environnement social	Gonthier, 2000
perte non intentionnelle de poids	(Rockwood et al, 2005), (Morley, 2007)
épuisement	Rockwood et al, 2005
faible force de préhension	Rockwood et al, 2005
lenteur de la marche	Rockwood et al, 2005 Abellan Van Kan A et al, 2008
Antiandrogènes pour cancer de la prostate	Bylow et al, 2007
<b>Facteurs non corrélés à la fragilité</b>	
Apolipoprotéine E	Rockwood et al, 2008

#### C- Dépistage et évaluation de la fragilité

Les outils sont nombreux du fait de la variété des approches de la fragilité.

Citons l'échelle de fragilité clinique (Rockwood et al , 2005)

Ce dépistage fait l'objet de tous les efforts de l'évaluation gérontologique. Cette dernière vise à déceler, en plus de l'approche médicale, les données physiologiques et fonctionnelles qui caractérisent l'état antérieur d'un sujet âgé avant l'étape diagnostique et thérapeutique (Gonthier, 2000).

Pour Arveux (Arveux et al, 2002), les caractéristiques les plus fréquemment retrouvées lors d'une évaluation gérontologique sont la sarcopénie, la

diminution de la capacité aérobique, la dénutrition protéino-énergétique et l'altération des fonctions cognitives et des aptitudes posturales.

La conclusion de cet auteur n'est pas franchement optimiste : la prévention primaire de la fragilité ne paraît pas possible car cette dernière est la rançon de la meilleure prise en charge des maladies chroniques. Le rôle du gériatre n'est donc pas de prévenir la fragilité, mais de la prendre en compte, réalisant ainsi une prévention secondaire afin d'éviter ou de limiter la dépendance.

Il est utile de mesurer la mobilité et l'équilibre qui sont des fonctions qui requièrent un haut niveau d'intégration de fonctions (Rockwood et al, 2004).

L'évaluation gérontologique n'est pas encore aussi standardisée que son nom l'indique (Evaluation Gérontologique Standardisée).

Pour citer un exemple inspiré du CGA (comprehensive geriatric assessment) il convient de s'adresser aux troubles corrigables par miles suivants (Ferron, 2007) :

- 1 – Age  $\geq$  85 ans
- 2 – Perte d'autonomie pour une activité de la vie quotidienne
- 3 – Altération des fonctions cognitives
- 4 – Dénutrition
- 5 – Support social inadéquat et confinement à domicile
- 6 – Instabilité posturale
- 7 – Troubles sensoriels mal compensés
- 8 – Déficience rénale
- 9 – Dépression
- 10 - Plus de 4 médicaments par jour

#### **IV- La prévention gérontologique**

Pour Martin (Martin et al, 2008) un premier objectif serait de définir une intervention et de démontrer son efficacité. Un pas supplémentaire serait d'établir si les paramètres utilisés pour prédire les événements indésirables sont capables de prédire le bénéfice potentiel d'une intervention.

La prévention peut s'inspirer des propositions suivantes de Gonthier (Gonthier, 2002)

Tableau 6. Propositions pour une prévention ou une correction de la fragilité.

<b>Actions de prévention</b>	<b>Auteurs</b>
Lutte contre la sédentarité, réentraînement physique pour augmenter la force musculaire, renutrition après épisode d'hypercatabolisme ou de dénutrition, limitation du décubitus pour prévenir les escarres, lutte contre l'automédication, prévention cardiorespiratoire (vaccination contre la grippe, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires , kinésithérapie respiratoire avant chirurgie)	Gonthier, 2002

Quelques exemples en prévention secondaire ou tertiaire :

Le diabète sucré sera prise en charge autrement que chez l'adulte dans cette situation du fait du risque inhérent à l'hypoglycémie non reconnue.

Par contre, une attitude rapide et déterminée sera entreprise dans certains domaines : une diarrhée qui serait bénigne chez l'adulte sain requiert une réhydratation contrôlée chez le patient fragile. Une infection respiratoire basse peut s'avérer rapidement menaçante et nécessite aisément une oxygénothérapie, une antibiothérapie éventuellement injectable.

Le risque de la chute sera mis en balance avec le danger de la grabatisation liée à l'immobilité encore trop souvent imposée par les contentions.

Les facteurs de risque vasculaire mériteraient d'être encore plus recherchés, en particulier à l'âge moyen de la vie : HTA, dyslipidémie, surcharge pondérale, obésité abdominale, sédentarité, diabète, tabagisme.

L'état dentaire est souvent préoccupant, voir catastrophique. La presbyacousie n'est pas encore correctement prise en charge, en particulier au niveau financier. Le dépistage du glaucome et la correction des troubles de la réfraction ne sont pas systématiques.

## **Conclusion**

La fragilité est encore mal définie. Pourtant comme l'écrit Duke (Duke, 2006), elle est souvent évidente. Il est souhaitable que la complexité de sa physiopathologie conduise à l'avenir à davantage de modestie dans les tentatives d'en saisir les contours. Par contre, des principes généraux, issu des études bien menées sur ce thème, pourraient aboutir à mieux envisager ce problème au niveau individuel et collectif.

## **Bibliographie**

Abellan Van Kan A, 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 Jan;12(1):29-37. Review.

Albrand G. De la maladie vers la dépendance. Evaluation de la personne âgée malade. La Revue de Gériatrie, Tome 23, N°5 mai 1998

Arveux I, Faivre G, Lenfant L, Manckoundia P, Mourey F, Camus A, Mischis-Troussard C, Pfizenmeyer P. Le sujet âgé fragile. La Revue de Gériatrie, Tome 27, n°7 septembre 2002, pp 569-581.

Benfatto G, Biondi A, Di Stefano G, Basile G, Jiryis A, Strano G, Mugavero F, Cinardi N, Benfatto SM. [Low rectal cancer treatment in frail elderly patients. A personal series] G Chir. 2007 May;28(5):203-8.

Bouchon JP. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? Rev Prat 1984 ; 34 : 888-92

Bylow K, Mohile SG, Stadler WM, Dale W. Does androgen-deprivation therapy accelerate the development of frailty in older men with prostate cancer?: a conceptual review. Cancer. 2007 Dec 15;110(12):2604-13.

Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Aviv A. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. Arch Intern Med. 2008 Jan 28;168(2):154-8.

Cicconetti P, Riolo N, Ettorre E, Costarella M, Priami C, Marigliano V. [Demographic evolution, aging and frailty] Recenti Prog Med. 2003 Jul-Aug;94(7-8):309-13.

Dotti C, Casale G, Zacchi V, Lovaglio P, Fazzone U. [SOSIA classification of the frail elderly in nursing homes of region of Lombardy] Ann Ig. 2006 Sep-Oct;18(5):439-51.

Ferron C. Evaluation Gériatrique Standardisée. EGS en 10 points. S.P.L.F. Séminaire de FMC Paris 28 avril 2007. Le poumon du sujet âgé.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.

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.

Gonthier R. Le concept de fragilité : pourquoi est-il essentiel ? La Revue de Gériatrie, Tome 25, n°3 mars 2000, pp 135-138.

Gonthier R. Fragilité. L'Encyclopédie du Vieillissement. 2<sup>ème</sup> édition française, ed Serdi ; Paris, 2002, pp 430-32

Martin F, Brighton P. Frailty: different tools for different purposes? Age and Ageing 2008; 37: 129-131

Morley JE. Weight loss in older persons: new therapeutic approaches. Curr Pharm Des. 2007;13(35):3637-47.

Nicita-Mauro V, Maltese G, Nicita-Mauro C, Basile G. Vascular aging and geriatric patient. Minerva Cardioangiolog. 2007 Aug;55(4):497-502.

Panzetta G, Grignetti M, Sceusa R, Toigo G. L'anziano fragile in dialisi. G Ital Nefrol. 2004 Nov-Dec;21(6):554-60.

Pulignano G, Carmenini E, Del Sindaco D, Vlasic J, Tesorio MG, Di Luozzo M, Scherillo M, Giovannini E. [Management programs for elderly patients with chronic heart failure] Clin Ter. 2003 May-Jun;154(3):199-206.

Rockwood K, Hubbard R. Frailty and the geriatrician. *Age Ageing*. 2004 Sep;33(5):429-30.

Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age and Ageing* 2005; 34: 432-434

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95.

Rockwood K, Nassar B, Mitnitski A. Apolipoprotein E-polymorphism, frailty and mortality in older adults. *J Cell Mol Med*. 2008 Feb 8

Senin U, Cherubini A, Mecocci P. [Impact of population aging on the social and the health care system: need for a new model of long-term care] *Ann Ital Med Int*. 2003 Jan-Mar;18(1):6-15. Review. Italian.

Soriano TA, DeCherrie LV, Thomas DC. Falls in the community-dwelling older adult: a review for primary-care providers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):545-54.

Zanocchi M, Ponzetto M, Francisetti F, Maero B, Giona E, Amati D, Nicola E, Corsinovi L, Cerrato F, Luppino A, Margolicci A, Molaschi M, Fabris F. [The dependence medical index (DMI): validation and comparison with the activity daily living and the instrumental activity daily living]. *Minerva Med*. 2004 Apr;95(2):143-51.