

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

Scuola di Economia e Statistica

Corso di laurea in

STATISTICA E GESTIONE DELLE INFORMAZIONI



**FRAGILITÀ E MORTALITÀ: UNA REVISIONE
SISTEMATICA E UNA META-ANALISI**

Relatore: Prof.ssa Antonella Zambon

Tesi di Laurea di:
Andrea Millone
Matr. N. 846588

Anno Accademico 2021/2022

Indice

1. Introduzione	3
1.1 Definizione fragilità	3
1.2 I modelli della fragilità	6
1.2.1 Il modello fenotipico	6
1.2.2 Il modello del cumulo dei deficit	7
1.2.3 Confronto tra modello fenotipico e modello del cumulo dei deficit	10
1.2.4 Lo screening della fragilità e la Scala della Fragilità Clinica (CFS)	11
1.3 La fragilità e gli esiti negativi per la salute	14
2. Metodi	16
2.1 Identificazione degli studi	16
2.2 Criteri di inclusione	16
2.3 Criteri di esclusione	16
2.4 Preparazione del dataset	17
3. Analisi statistica	18
3.1 Introduzione alla meta-analisi	18
3.2 Svolgimento di una meta-analisi	19
3.3 Introduzione ai modelli statistici utilizzati durante una meta-analisi	20
3.3.1 Modelli ad effetti fissi o casuali	21
3.3.2 La statistica I^2 di Higgins e Thompson	22
3.3.3 Pubblication Bias	22
4. Risultati	26
4.1 Selezione degli studi	26
4.2 Caratteristiche degli studi selezionati	27
4.3 Sintesi dei dati	30
4.3.1 FI e mortalità	30
4.3.2 CFS e mortalità	32
4.4 Distorsioni da pubblicazione	35
4.5 Interpretazione dei risultati	39
4.6 Punti di forza e limiti	40
4.7 Conclusioni	41
5. Discussione	43
6. Bibliografia	45

Capitolo 1

Introduzione

Secondo le Nazioni Unite, il numero di persone di età ≥ 65 anni è in rapido aumento e si prevede un raddoppio a livello mondiale, in quanto si passerà da 703 milioni nel 2019 a 1,5 miliardi nel 2050 (1). Inoltre, un rapporto del National Institute of Aging mostra che i più anziani (cioè quelli di età pari o superiore a 85 anni) rappresentano il gruppo di popolazione in più rapida crescita, specialmente nei paesi sviluppati il che ha profonde implicazioni per la pianificazione e l'erogazione dell'assistenza sanitaria e sociale (2).

L'invecchiamento è un normale processo fisiologico che riduce l'omeostasi cellulare e la riserva delle funzioni fisiologiche dell'organismo, con conseguente riduzione della capacità di far fronte a stati patologici (3). Tuttavia, il deterioramento della riserva funzionale dell'organismo è influenzato da vari fattori ambientali (3). Pertanto, il grado di fragilità vissuta da individui nella stessa fascia di età varia e determinarlo in base alla sola età è inadeguato.

L'espressione più problematica dell'invecchiamento della popolazione è la condizione clinica di fragilità. La fragilità si sviluppa come conseguenza del declino correlato all'età in più sistemi fisiologici, che collettivamente si traduce in una vulnerabilità a cambiamenti improvvisi dello stato di salute innescati da eventi stressanti relativamente minori. Si stima che da un quarto a metà delle persone con più di 85 anni siano fragili (4, 5). È quindi importante studiare come si sviluppa la fragilità, come potrebbe essere prevenuta e rilevata in modo affidabile (5).

1.1 Definizione di fragilità

La fragilità è uno stato di maggiore vulnerabilità alla scarsa risoluzione dell'omeostasi a seguito di uno stress, che aumenta il rischio di esiti avversi tra cui cadute, delirio e disabilità (4). Questa vulnerabilità è mostrata schematicamente in Figura 1: uno stress apparentemente piccolo (es. un'infezione delle vie urinarie - UTI) determina un cambiamento drammatico e sproporzionato dello stato di salute: ad esempio da autonomo a dipendente, da mobile a immobile o da lucido a confuso/assente. Le conseguenze della

fragilità sono state definite “disabilità instabile” o fluttuazioni per riflettere i cambiamenti spesso marcati nelle capacità funzionali o cognitive (5).

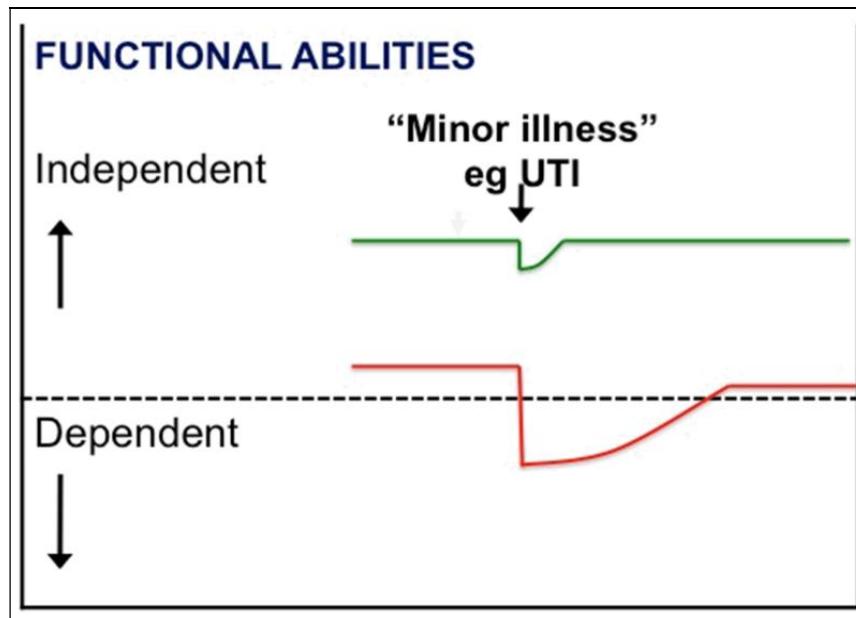


Figura 1 Vulnerabilità degli anziani fragili a un improvviso cambiamento dello stato di salute a seguito di una malattia minore. La linea verde rappresenta una persona anziana in forma che, a seguito di uno stress minore come un'infezione (UTI infezione delle vie urinarie), sperimenta un deterioramento della funzione relativamente piccolo e poi torna all'omeostasi. La linea rossa rappresenta una persona anziana fragile che, a seguito di uno stress simile, sperimenta un deterioramento più ampio che può manifestarsi come dipendenza funzionale e che non torna all'omeostasi di base (Fonte: Clegg (5)).

La fragilità è anche legata a un disturbo di più sistemi fisiologici correlati (8, 9). Una prospettiva importante per la fragilità, quindi, è considerare come i complessi meccanismi dell'invecchiamento promuovano il declino cumulativo in molteplici sistemi fisiologici portando a cambiamenti sproporzionati dello stato di salute. Questi complessi meccanismi di invecchiamento sono influenzati da fattori genetici e ambientali sottostanti (10) in combinazione con meccanismi epigenetici, che regolano l'espressione differenziale dei geni nelle cellule e possono essere particolarmente importanti nell'invecchiamento (11, 12). In figura 2 viene fornita una rappresentazione schematica della fragilità.

Si ritiene che l'invecchiamento derivi dall'accumulo per tutta la vita di danni molecolari e cellulari. Vi è incertezza riguardo al livello preciso di danno cellulare richiesto per causare una fisiologia d'organo alterata ma, cosa importante, molti sistemi di organi mostrano una notevole ridondanza di componenti, che fornisce la riserva fisiologica necessaria per compensare i cambiamenti legati all'età e alla malattia. Ad esempio, il

cervello contiene più neuroni e il muscolo scheletrico più miociti di quelli necessari per la sopravvivenza (13). Pertanto, una domanda chiave è se esiste una soglia critica di declino cumulativo correlato all'età in più sistemi fisiologici oltre la quale la fragilità diventa evidente.

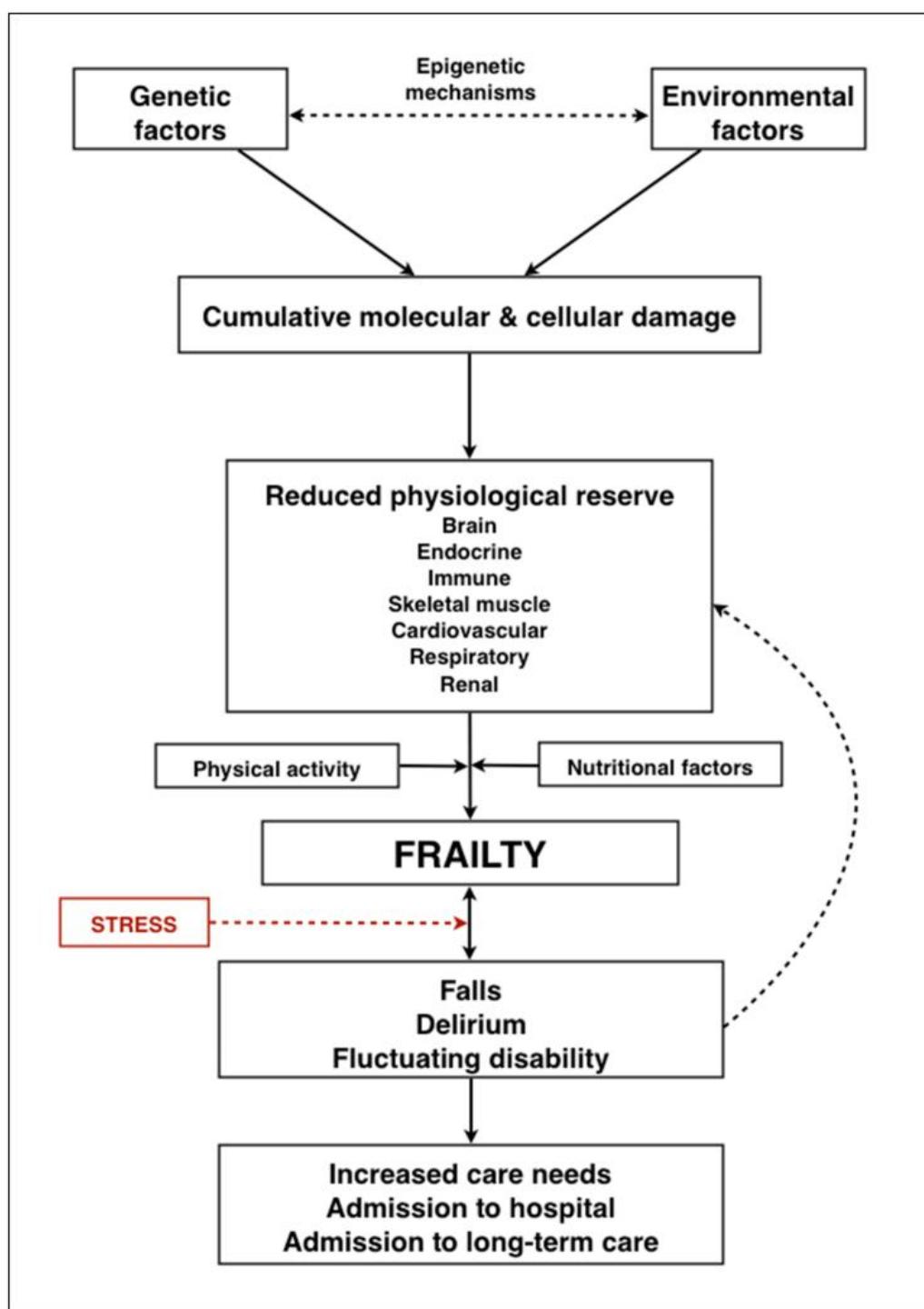


Figura 2 Rappresentazione schematica della fragilità. (fonte: Clegg (5))

Uno studio trasversale del 2009 che ha coinvolto 1002 partecipanti di sesso femminile ha studiato la disfunzione fisiologica cumulativa in sei diversi sistemi (ematologico, infiammatorio, ormonale, adiposità, neuromuscolare e micronutrienti) utilizzando 12 misure e ha mostrato che la presenza di risultati anormali in tre o più sistemi era un predittore significativo di fragilità indipendente dall'età e dalla comorbidità (14). Importante, il numero di sistemi anomali era più predittivo dei deficit in qualsiasi sistema particolare. Ciò fornisce prove che suggeriscono che quando il declino fisiologico raggiunge una massa critica aggregata, la fragilità diventa evidente (14).

Il cervello, il sistema endocrino, il sistema immunitario e il muscolo scheletrico sono intrinsecamente correlati e sono attualmente i sistemi di organi meglio studiati nello sviluppo della fragilità, ma è importante riconoscere che la fragilità è stata associata anche alla perdita di riserva fisiologica a livello respiratorio (15), cardiovascolare (16), renale (17) ed emopoietico e della coagulazione (18, 19) e che anche lo stato nutrizionale può essere un fattore di mediazione (3, 20-22). Influenzata dal livello di attività fisica e da fattori nutrizionali, la perdita cumulativa della riserva fisiologica in questi sistemi di organi può portare alla fragilità, aumentando il rischio di esiti avversi tra cui cadute, delirio e disabilità e morte.

1.2 Modelli di fragilità

I due principali modelli emergenti per identificare la fragilità sono il modello fenotipico (6) e il modello di deficit cumulativo (Frailty index) alla base del Canadian Study of Health and Aging (CSHA) (7).

1.2.1 Il modello fenotipico

In uno studio fondamentale, Fried e colleghi (6) hanno intrapreso un'analisi secondaria dei dati ottenuti da uno studio di coorte prospettico (il Cardiovascular Health Study) che ha coinvolto 5210 uomini e donne di età pari o superiore a 65 anni. Un fenotipo di fragilità è stato definito utilizzando un gruppo di variabili: perdita di peso non intenzionale; esaurimento auto-riferito; basso dispendio energetico; andatura lenta; forza di presa debole (vedi Tabella 1). I valori del quintile più basso sono stati utilizzati per definire l'assenza/presenza di queste variabili. Sono state escluse le persone con malattia di Parkinson, precedente ictus, deterioramento cognitivo o depressione. Le persone con tre dei cinque fattori erano considerate fragili, uno o due fattori come pre-fragili e nessun

fattore come anziani robusti. La popolazione così definita è risultata così suddivisa il 7% fragile, il 47% pre-fragile e il 46% non fragile. Sono state effettuate valutazioni di follow-up a 3 e 5 anni per valutare gli esiti (cadute, mobilità e funzione, ricovero e morte).

Tabella 1 I cinque indicatori del modello fenotipico della fragilità e le misure associate.

Indicatore di fragilità	Misurare
Perdita di peso	Perdita di peso dichiarata di oltre 10 libbre o perdita di peso registrata di $\geq 5\%$ annuo
Esaурimento autodichiarato	Esaурimento auto-riferito sul punteggio di depressione CES-D (3-4 giorni a settimana o la maggior parte delle volte)
Basso dispendio energetico	Spesa energetica <383 KCal/settimana (maschi) o <270 KCal/settimana (femmine)
Andatura lenta	Tempi di interruzione standardizzati per camminare di 15 piedi, stratificati per sesso e altezza
Forza di presa debole	Forza di presa, stratificata per sesso e BMI

CES-D, Centro studi epidemiologici Depressione; BMI,(indice di massa corporea)

È stato osservato che le persone classificate come fragili hanno riportato esiti più avversi rispetto alle persone classificate come non fragili, con il gruppo pre-fragile che ha avuto esiti intermedi tra i due. La mortalità osservata a 7 anni era del 12%, 23% e 43% rispettivamente per i gruppi non fragili, pre-fragili e fragili (6).

Questo lavoro è importante in quanto ha comprovato l'evidenza di un fenotipo di fragilità e potrebbe rappresentare la base per rilevare la fragilità nella pratica clinica. Tuttavia, i cinque fattori sono stati selezionati da uno studio di coorte prospettico che non era stato progettato per indagare sulla fragilità. Altri fattori potenzialmente importanti come il deterioramento cognitivo, una condizione altamente prevalente associata al declino funzionale e alla disabilità, non sono stati inclusi come componenti del fenotipo (52). Nonostante queste critiche, l'approccio è stato validato in modo indipendente (53, 54).

1.2.2 Il modello del deficit cumulativo

Il Frailty Index (FI) è stato sviluppato nell'ambito del CSHA (7): uno studio di coorte prospettico di cinque anni (n=10.263) progettato per indagare l'epidemiologia e

l'impatto della demenza nelle persone anziane in Canada (età media: 82 anni). Novantadue parametri di base come sintomi (ad es. umore basso), segni (ad es. tremore), valori di laboratorio anormali, stati patologici e disabilità, collettivamente indicati come deficit, sono stati utilizzati per definire la fragilità (55). Il FI era un semplice calcolo della presenza o assenza di ciascuna variabile in proporzione al totale (es. 20 deficit presenti su 92 possibili danno un FI di $20/92 = 0,22$). Pertanto la fragilità è stata definita cumulando i deficit individuali (56).

Secondo questo modello, sebbene ogni singolo deficit non comporti una minaccia ovvia o imminente di mortalità (ad es. problemi di udito), i deficit contribuiscono cumulativamente a un aumento del rischio di outcome avversi. Ciò è coerente con la maggiore vulnerabilità e minaccia di imminente fallimento omeostatico che è essenziale per il concetto di fragilità. È importante sottolineare che il modello del deficit cumulativo esprime la nozione di una gradazione di fragilità con progressivo accumulo di deficit ciascuno dei quali ha un peso uguale nella modellizzazione matematica del FI. Questo è clinicamente attraente perché consente di considerare la fragilità come graduabile piuttosto che presente/assente. Inoltre, è il numero di deficit equamente ponderati, come misura della vulnerabilità accumulata, che è correlata a esiti avversi, piuttosto che a particolari gruppi di deficit (57). È importante sottolineare che un valore di 0,67 sembra identificare un livello di fragilità oltre il quale un ulteriore accumulo di deficit non è sostenibile ed è probabile che sopravvenga la morte (58). Questo valore può rappresentare il “punto di svolta” che caratterizza un sistema complesso sull'orlo del collasso (59).

I lavori successivi hanno dimostrato che l'elenco iniziale piuttosto scoraggiante di 92 variabili può essere ridotto a circa 30 senza perdita di validità predittiva (4). I criteri per l'inclusione nel FI delle variabili sono i seguenti: i) devono essere biologicamente sensibili; ii) il problema peggiora con l'età; iii) non saturano troppo presto (60). Ciò rende il FI molto adattabile come approccio concettuale.

Diversi studi che utilizzano i dati del CSHA hanno dimostrato che il FI era fortemente correlato al rischio di morte e istituzionalizzazione (4 , 57).

Spesso il FI viene calcolato a partire dalla Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) che rileva 80 item potenziali per il calcolo del FI (vedi figura 3).



Capital Health

Comprehensive Geriatric Assessment Form

WNL = Within Normal Limits ASST = Assisted IND = Independent DEP = Dependent

Cognition WNL CIND MCI Dementia Delirium MMSE: _____ FAST: _____

Chief lifelong occupation: _____

Education (years): _____

● Action Required

○ Monitor

Patient contact:

- Inpatient
- Clinic
- GDH
- NH
- Outreach
- Home
- Assisted Living
- ER
- Other

PT = PATIENT

CG = CAREGIVER

Current Frailty Score:

Scale	PT	CG
1. Very fit		
2. Well		
3. Well with its co-morbid disease		
4. Apparently vulnerable		
5. Mildly frail		
6. Moderately frail		
7. Severely frail		
8. Very severely frail		
8a. Terminally ill - walker		
8b. Terminally ill - bed		

Emotional WNL ↓ Mood Depression Anxiety Fatigue Hallucination Delusion Other

Motivation High Usual Low Health Attitude Excellent Good Fair Poor Couldn't say

Communication Speech WNL Impaired Hearing WNL Impaired Vision WNL Impaired

Strength WNL Weak Upper: PROXIMAL DISTAL Lower: PROXIMAL DISTAL

Exercise Frequent Occasional Not

○ Balance	Balance Falls	WNL			Impaired			WNL N Y	Impaired Number	
		Y	N	Number	Y	N	Number			
○ Mobility	Walk Outside Walking Transfers Bed Aid	IND None	ASST Cane	Can't Walker	IND IND IND None	SLOW Stand by PULL	ASST ASST ASST	DEP DEP DEP	IND IND IND None	ASST ASST ASST Cane
○ Nutrition	Weight Appetite	GOOD WNL	UNDER FAIR	OVER POOR	STABLE WNL	LOSS FAIR	GAIN POOR			
○ Elimination	Bowel Bladder	CONT CONT	CONSTIP CATHETER	INCONT INCONT	CONT CONT	CONSTIP CATHETER	INCONT INCONT			
○ ADLs	Feeding Bathing Dressing Toileting	IND IND IND IND	ASST ASST ASST ASST	DEP DEP DEP DEP	IND IND IND IND	ASST ASST ASST ASST	DEP DEP DEP DEP			
○ IADLs	Cooking Cleaning Shopping Medications Driving Banking	IND IND IND IND IND IND	ASST ASST ASST ASST ASST ASST	DEP DEP DEP DEP DEP DEP	IND IND IND IND IND IND	ASST ASST ASST ASST ASST ASST	DEP DEP DEP DEP DEP DEP			

BASELINE (two weeks ago)

CURRENT (today)

NOTES

Sleep Normal Disrupted Daytime drowsiness Socially Engaged Frequent Occasional Not

○ Social	Married	Lives	Home		Supports	Caregiver Relationship	Caregiver Stress
			□ Divorced	□ Alone			
			□ Widowed	□ Spouse	□ House (Levels _____)	□ Informal	□ Spouse
			□ Single	□ Other	□ Steps (Number _____)	□ HCNS	□ Sibling
					□ Apartment	□ Other	□ Offspring
					□ Assisted Living	□ Req. more support	□ Other
					□ Nursing home	□ None	
					□ Other	○ Code Status	○ Do not resuscitate
							○ Resuscitate

Caregiver occupation (CG): _____

Problems:

Med adjust req. Associated Medication: (*mark meds started in hospital with an asterisk)

1. _____ O _____
2. _____ O _____
3. _____ O _____
4. _____ O _____
5. _____ O _____
6. _____ O _____
7. _____ O _____
8. _____ O _____
9. _____ O _____
10. _____ O _____
11. _____ O _____
12. _____ O _____



Assessor/Physician: _____

Date: _____ (YYYY/MM/DD)

Assessment Forms
CD0184MR_06_09

© 2007-2022 v1.2.2 All rights reserved. Kenneth Rockwood Inc.
Permission granted to copy for research and education use only.

Page 1 of 1

Figura 3 Modulo FI-CGA (*Geriatric Medicine Research Unit, Dalhousie University, Halifax, Nuova Scozia. <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/comprehensive-geriatric-assessment.html>*)

Il modello del deficit cumulativo è stato proposto anche come misurazione dell'età biologica (23); infatti dato che l'accumulo di deficit è così altamente correlato al rischio di morte, è possibile vedere l'accumulo di deficit come una stima dell'età biologica

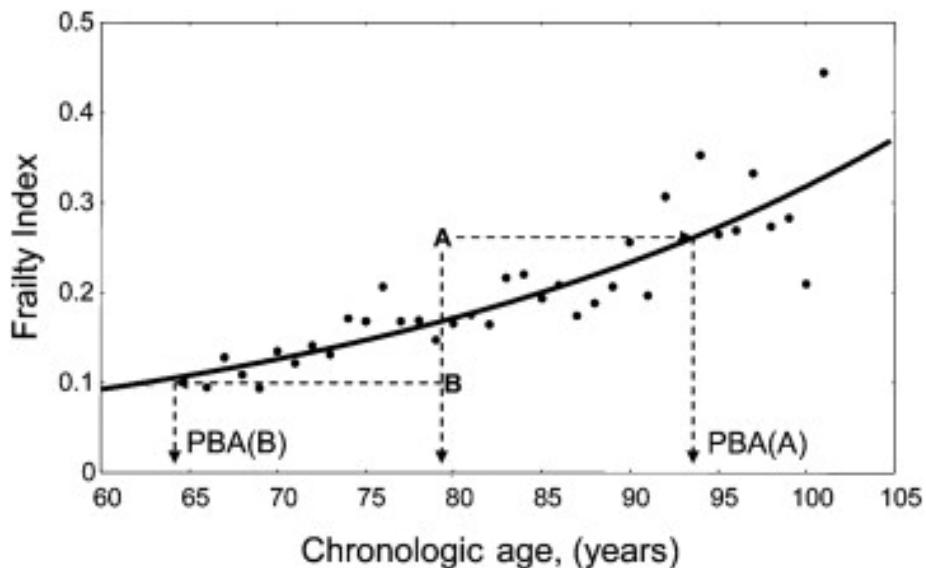


Figura 4 Fragilità ed età biologica rispetto all'età cronologica. (Fonte: Rockwood (23))

Come illustrato nella figura 4, si considerino 2 persone, A e B, della stessa età cronologica, ad esempio 78 anni. A 78 anni, il valore medio dell'indice di fragilità è 0,16. La persona A ha un valore dell'indice di fragilità di 0,26 che corrisponde al valore medio dell'indice di fragilità di pazienti con 93 anni; quindi, sebbene cronologicamente abbia 78 anni, la persona A può essere considerata biologicamente più anziana. Al contrario, la persona B ha un valore dell'indice di fragilità di 0,1 che coincide con il valore medio dell'indice di fragilità di pazienti con 63 anni. In sostanza, la persona B ha l'aspettativa di vita di un 63enne; quindi, sebbene cronologicamente abbia 78 anni, può essere considerata biologicamente più giovane.

1.2.3 Confronto del modello fenotipico con il modello del deficit cumulativo

I modelli del fenotipo e del deficit cumulativo dimostrano una sovrapposizione nell'identificazione della fragilità (62) e una notevole convergenza statistica (63). Ciò è particolarmente importante perché la dimostrazione di una simile validità predittiva dei due modelli di fragilità, concettualmente diversi, può aumentare l'attenzione e lo studio della fragilità come una sindrome o uno stato.

Il FI, essendo una variabile continua, ha dimostrato una maggiore capacità discriminatoria per le persone con fragilità moderata e grave rispetto al modello fenotipico che è di natura categoriale (64). L'uso di modelli continui può facilitare un'identificazione

più precisa degli anziani fragili e uno studio del 2011 ha riproposto il modello fenotipico in forma continua, fornendo una migliore capacità discriminatoria (65).

Inoltre, coloro che hanno un valore mancante per le 5 componenti di fragilità possono essere esclusi dalle analisi nel fenotipo di fragilità. Tuttavia il FI può ancora essere calcolato escludendo i disavanzi mancanti sia dal numeratore che dal denominatore, perché i disavanzi sono considerati intercambiabili se viene incluso un numero sufficientemente elevato di disavanzi (44, 60). Sebbene si possa sostenere che non è pratico in ambito clinico raccogliere informazioni su 30 o più deficit sanitari per calcolare FI, la maggior parte delle informazioni cliniche potrebbe essere estratta da sistemi di cartelle cliniche elettroniche. Uno studio recente ha creato un FI elettronico da dati prontamente disponibili nelle cartelle elettroniche delle cure primarie e ha dimostrato una solida capacità predittiva di mortalità, ospedalizzazione e collocamento in case di cura (76).

1.2.4 Lo screening della fragilità e la Scala della Fragilità Clinica (CFS)

Nonostante la mancanza di una definizione consensuale, la fragilità rimane concettualizzata come un'elevata vulnerabilità ai fattori di stress a causa del significativo esaurimento delle riserve fisiologiche (24). Sono stati sviluppati strumenti di screening della fragilità che richiedono meno tempo della valutazione clinica che possono essere utilizzati nella popolazione in fase di screening. Nei pazienti anziani ad alto rischio o nei pazienti sottoposti a interventi che hanno un'alta probabilità di esiti avversi, una valutazione clinica della fragilità dall'inizio può essere preferibile.

Nel 2003, l'American Geriatrics Society ha incentivato studi e ricerche per sviluppare strumenti di screening appropriati negli anziani (25). Attualmente, sono disponibili diversi strumenti affidabili di screening della fragilità e la loro efficacia è valutata in base ai rischi dei vari esisti avversi (26, 27). Tuttavia, nonostante diversi studi abbiano confrontato l'accuratezza diagnostica e la facilità d'uso di diversi strumenti di screening della fragilità, lo strumento più appropriato rimane ancora poco chiaro (28, 29, 30).

Uno degli strumenti di screening della fragilità più comunemente utilizzato è la Scala della Fragilità Clinica (CFS) (7, 32). Negli ultimi anni è stata utilizzata e validata in molti studi come riporta una recente revisione sistematica (32).

Il CFS è stato introdotto nel secondo esame clinico del Canadian Study of Health and Aging (CSHA) per misurare il livello generale di forma fisica o fragilità di un anziano dopo che era stato valutato da un medico esperto (7, 32).

Sebbene introdotto come mezzo per riassumere una valutazione multidimensionale in un contesto epidemiologico, il CFS si è rapidamente evoluto per uso clinico ed è stato ampiamente adottato come strumento basato sul giudizio per lo screening della fragilità e per stratificare ampiamente i gradi di forma fisica e fragilità. Non è un questionario, ma un modo per riassumere le informazioni di una visita medica di una persona anziana, in un contesto in cui è utile fare uno screening e quantificare approssimativamente lo stato di salute generale di un individuo (figura 5).

<p>FRAILTY QUESTIONNAIRE For each question, please select <u>all</u> of the options that apply to you.</p> <p>Two weeks BEFORE your current illness...</p> <p>Q1. Did you need help with any of the following personal care?</p> <p><input type="checkbox"/> Using the toilet <input type="checkbox"/> Getting dressed <input type="checkbox"/> Bathing/Showering <input type="checkbox"/> Walking</p> <p>*Stop here if you have selected <u>any</u> of the options above.</p> <p>Q2. Did you need help with any of the following activities?</p> <p><input type="checkbox"/> Going outside <input type="checkbox"/> Handling Money <input type="checkbox"/> Talking Medications</p> <p>*Stop here if you have selected <u>any</u> of the options above.</p> <p>Q3. Did you feel constantly tired throughout the day?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>Q4. Did you feel that you were walking slower than usual?</p> <p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>	<p>CLINICAL FRAILTY SCALE Quick guide to scoring the CFS after completion of questionnaire</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">QUESTIONS</th> <th style="text-align: right; padding: 5px;">CLINICAL FRAILTY SCALE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Q1</td> <td style="text-align: right; padding: 10px;">CFS 7-8 Severely Frail</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Q2</td> <td style="text-align: right; padding: 10px;">CFS 6 Moderately Frail</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">Q3 Q4</td> <td style="text-align: right; padding: 10px;">CFS 5 Mildly Frail</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">YES for either</td> <td style="text-align: right; padding: 10px;">CFS 4 Pre-Frail</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">NO</td> <td style="text-align: right; padding: 10px;">CFS 1-3 Robust</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):485-495. doi:10.1503/cmaj.050052.</small></p>	QUESTIONS	CLINICAL FRAILTY SCALE	Q1	CFS 7-8 Severely Frail	Q2	CFS 6 Moderately Frail	Q3 Q4	CFS 5 Mildly Frail	YES for either	CFS 4 Pre-Frail	NO	CFS 1-3 Robust
QUESTIONS	CLINICAL FRAILTY SCALE												
Q1	CFS 7-8 Severely Frail												
Q2	CFS 6 Moderately Frail												
Q3 Q4	CFS 5 Mildly Frail												
YES for either	CFS 4 Pre-Frail												
NO	CFS 1-3 Robust												

Figura 5 Questionario CFS (*Geriatric Medicine Research Unit, Dalhousie University, Halifax, Nuova Scozia.* <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html>)

L'anziano viene valutato su una scala da 1 (molto in forma) a 9 (malato terminale) e in base al giudizio clinico (7). Ogni punto della sua scala corrisponde a una descrizione scritta completata da un'immagine per aiutare con la classificazione della fragilità (figura 6). Un punteggio ≥ 5 è considerato discriminante per individuare una persona fragile (31). Il CFS può essere estratto dai dati delle cartelle cliniche e quindi può essere derivato anche dai CGA.

**CLINICAL FRAILTY SCALE - SCALA
CLINICA PER LA FRAGILITÀ***



Questa scala clinica per valutare la fragilità del paziente deve essere utilizzata dal Medico di Medicina Generale e richiede il suo giudizio clinico. Il MMG deve inserire il paziente nella categoria che lo descrive meglio. Le diverse categorie sono ben illustrate nelle corrispondenti brevi descrizioni. La maggior parte degli aspetti da considerare sono ben noti ai Medici di Medicina Generale (ad esempio: se il paziente ha patologie attive, se esse sono ben controllate, o se il paziente presenta sintomi di malattia). Alcuni aspetti potrebbero richiedere domande aggiuntive da rivolgere al paziente (per esempio se lui/lei necessita di aiuto per attività strumentali della vita quotidiana di livello superiore (IADL) quali la gestione delle finanze, dei trasporti, l'effettuare lavori domestici pesanti, la gestione dei farmaci; se lui/lei ha bisogno di aiuto con tutte le attività all'aperto e con la cura della casa; o se lui/lei necessita di un aiuto anche per le attività di base come lavarsi o vestirsi).

1 – MOLTO IN FORMA



Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia d'età.

6 – MODERATAMENTE FRAGILE



Queste persone hanno bisogno di assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di aiuto per lavarsi e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.

2 – IN FORMA



Persone che non hanno sintomi della malattia attivi, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso sport o sono a volte molto attive, a seconda della stagione

7 – MOLTO FRAGILE



Completamente dipendenti per la cura personale, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro ~ 6 mesi).

3 – SE LA CAVA BENE



Persone, i cui problemi medici sono ben monitorati, ma non sono però regolarmente attive al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.



8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE

Queste persone si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.

4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE



Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività a causa di sintomi di malattia. Spesso lamentano di sentirsi "rallentati" e / o stanchi durante il giorno.



9 - MALATO TERMINALE

Queste persone hanno un'aspettativa di vita <6 mesi e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.

5 – LEGGERMENTE FRAGILE



Personi spesso evidentemente rallentate nei movimenti e nelle attività più impegnative della vita quotidiana (ad es. gestione delle finanze, locomozione, lavori domestici pesanti, gestione dei farmaci) e hanno bisogno di aiuto. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.

Liberà traduzione della Clinical Frailty Scale per gentile concessione degli autori. I 7 stadi della versione originale Inglese sono stati sviluppati da K. Rockwood e coll., testati psicometricamente (Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495) e applicati come parte dello studio canadese sulla salute e l'invecchiamento (CSHA) e ulteriormente sviluppati (Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Clinical Frailty Scale [Internet]. 2007-2009, Version 1.2. [citato il 16.09.2014]. URL: http://geriatricresearch.medicine.dal.ca/clinical_frailty_scale.htm).

Figura 6 Traduzione italiana della Scala della Fragilità Clinica (CFS) (*Geriatric Medicine Research Unit, Dalhousie University, Halifax, Nuova Scozia. <https://www.dal.ca/sites/gmr/our-tools/clinical-frailty-scale.html>*)

Nel 2020 il CFS è stato ulteriormente rivisto (versione 2.0) con lievi modifiche delle descrizioni dei livelli di fragilità e delle relative etichette. In particolare, il livello 2 del CFS è cambiato da "Bene" a "In forma", il livello 4 da "Vulnerabile" a "Vivere con una fragilità molto lieve" e i livelli 5-8 sono stati riformulati come "Vivere con..." lieve, moderato, fragilità grave e molto grave, rispettivamente (37).

Il CFS è stato convalidato come predittore di esito avverso negli anziani ospedalizzati, è uno strumento che può essere utilizzato in modo prospettico e retrospettivo, sulla base dei dati delle cartelle cliniche (33,34,35). Il CFS è utilizzato negli ospedali, negli ambulatori, nelle strutture di assistenza a lungo termine e nella comunità (32). Il CFS è uno strumento ampiamente impiegato nel triage, cioè per classificare i pazienti nelle cure di emergenza (38,30).

In una recente meta analisi (39) il CFS è risultato un predittore affidabile degli esiti sia in terapia intensiva che in chirurgia d'urgenza e può essere compilato da qualsiasi operatore sanitario qualificato. Tuttavia, il CFS è uno strumento diagnostico di supporto che integra altri strumenti di valutazione e, pertanto, il processo decisionale clinico dovrebbe essere determinato attraverso una valutazione condivisa, completa e olistica. Poiché il CFS è stato convalidato solo per persone di età avanzata (oltre i 65 anni), potrebbe non essere adatto a soggetti più giovani o a persone con difficoltà di apprendimento o disabilità progressiva.

1.3 Fragilità ed esiti negativi per la salute (Frailty and Mortality)

Una precedente meta analisi ha quantificato il rischio relativo di esiti negativi per la salute in funzione della fragilità. Gli esiti riportati più frequentemente sono stati mortalità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e disabilità. Altri esiti sulla salute, come il declino della cognizione sono stati scarsamente riportati in letteratura nonostante il loro grande impatto sul benessere degli anziani. Le analisi presentate in questo ampio studio potrebbero essere utilizzate come linea guida per la previsione di esiti negativi in base al concetto di fragilità utilizzato, nonché per stimare il lasso di tempo entro il quale ci si può aspettare che questi eventi si verifichino(40).

Per quanto riguarda la mortalità, la fragilità è stata studiata come predittore in diverse revisioni sistematiche (5,41,42,43).

Sebbene il FI abbia dimostrato di essere superiore nel predire la mortalità (44,45), poche sono ancora le meta-analisi sul rischio di mortalità secondo il FI in letteratura.

Più numerose sono le revisioni sistematiche che utilizzano il CFS, in particolar modo esso è stato molto utilizzato durante la recente pandemia di Covid-19 come misura prontamente implementabile per valutare l'assistenza a lungo termine dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva o dei pazienti che arrivavano nei dipartimenti di Emergenza (46). Una recente meta-analisi sulla chirurgia d'urgenza riporta che il rischio di morte a 30 giorni aumenta all'aumentare del punteggio CFS (27). Molte revisioni hanno esaminato l'associazione tra i punteggi CFS e il rischio di morte negli anziani ospedalizzati (30,47,48,79,).

Per studiare e approfondire quanto sopra riportato, abbiamo eseguito una revisione sistematica e una meta-analisi per valutare l'associazione tra mortalità e fragilità valutata con il CFS e/o il FI nella popolazione generale e negli anziani ospedalizzati.

Capitolo 2

Metodi

2.1 Raccolta degli studi

Al fine di raccogliere tutti gli studi relativi all'argomento in analisi, è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura in PubMed dal 1966 a giugno 2022, usando una combinazione di parole chiave, come fragilità (frailty, OR Frailty Assessment, OR Frailty index, OR Clinical Frailty Scale,) AND mortalità (mortality*), OR morte (death*), sia come testo libero che i corrispondenti termini MeSH.

2.2 Criteri di inclusione

I criteri utilizzati per includere gli studi nella meta-analisi sono stati i seguenti:

1. studi di coorte prospettici;
2. fragilità definita dal FI o dal CFS;
3. studi che consideravano come outcome la mortalità per tutte le cause, a breve termine (entro 3 mesi) e/o a lungo termine;
4. studi che riportavano misure di associazione in termini di hazard ratio (HR) o rischio relativo (RR) e i relativi intervalli di confidenza del 95% (IC al 95%); l'esposizione doveva essere a livello dicotomo. Il cut-off per definire la fragilità era 0.25 per il FI e 5 per il CFS.
5. popolazione target costituita da: i) popolazione anziana (di età pari o superiore a 65 anni) ricoverata presso reparti geriatrici o altri reparti ospedalieri; ii) popolazione generale adulta (>40 anni).

Nel caso di dati duplicati, è stata presa in considerazione solo la pubblicazione più recente, quella con il follow-up più lungo, la dimensione del campione più ampia o quella con il maggior numero di deficit utilizzati per costruire il FI. Le misure di effetto aggiustate sono state preferite a quelle grezze.

2.3 Criteri di esclusione

Gli studi sono stati esclusi dalla meta-analisi se il campione dello studio includeva pazienti affetti da COVID-19 e le coorti oncologiche. Inoltre sono stati esclusi gli studi in

cui sono stati utilizzati valori di cutoff per definire i pazienti fragili non comuni (ad es. CFS ≥ 4 vs. CFS < 4) perché i loro risultati non potevano essere combinati con quelli di altri studi.

2.4 Preparazione del dataset

Da ciascun articolo sono state estratte le seguenti informazioni: primo autore e anno di pubblicazione, disegno dello studio, caratteristiche dello studio (ad esempio, dimensione del campione/sottocampione, percentuale di donne, età e paese, popolazione in cui è stato condotto lo studio, criteri diagnostici per fragilità e percentuale di fragilità, dimensione dell'effetto (HR, RR e IC al 95%), fattori di aggiustamento, periodo di follow-up e numero di decessi. I dati estratti sono stati inseriti in un dataset, dove ogni riga rappresentava una stima di associazione.

Alcuni studi comparivano in più righe poiché al loro interno presentavano più stime, che differivano per alcuni variabili: l'indice di fragilità utilizzato o la popolazione studiata.

Capitolo 3

Analisi statistica

3.1 Introduzione alla meta-analisi

Nel 1972 Archie Cochrane, noto medico ed epidemiologo scozzese, in un articolo in cui esponeva dei suoi ragionamenti sul sistema sanitario, afferma: “È causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, revisioni critiche sugli effetti dell’assistenza sanitaria”. Questa affermazione permette di comprendere come, già nel 1972, fosse forte la necessità di uno strumento statistico che riassumesse molteplici studi in un solo articolo scientifico (68).

Nel 1976 lo statistico americano Gene V. Glass in “Primary, Secondary and Meta-Analysis of Research” presenta una nuova tecnica statistica, ossia la meta-analisi, definendola come una tecnica statistica che permette di integrare in maniera formale i risultati provenienti da diversi studi condotti su un medesimo argomento. Nel suo articolo Glass mostrava all’intera comunità scientifica l’efficacia di tale tecnica rispetto alla discussione narrativa e casuale delle ricerche che caratterizzava i tentativi del periodo di far fronte alla quantità crescente di articoli scientifici disponibili in letteratura.

La comunità scientifica accetta di buon grado il metodo proposto dallo statistico americano, infatti il numero di articoli pubblicati che ne fanno uso dal momento della sua introduzione ad oggi cresce esponenzialmente. Un dato che fa capire l’utilizzo su grande scala di tale tecnica, soprattutto ai giorni nostri, è il seguente: nel 2001 su Pubmed (database contenente la quasi totalità degli articoli scientifici pubblicati) sono stati caricati 1001 studi in cui nel titolo o nell’abstract è presente la parola “meta-analysis”, venti anni dopo, nel 2021 gli studi con tale caratteristica sono pari a 33498.

Il motivo principale che permette di spiegare la popolarità ottenuta dalla meta-analisi è il fatto che il numero di articoli scientifici inerenti a un determinato argomento è sempre più grande e, quindi, si rende necessario uno strumento in grado di riassumere e sintetizzare tali concetti. Un altro punto a favore della tecnica introdotta dallo statistico americano Glass è relativa all’ampiezza campionaria, quando si svolgono delle ricerche in ambito medico i campioni non hanno una numerosità molto elevata (ad esempio nella ricerca sulle malattie rare) che non permette ai test statistici di essere sufficientemente potenti nell’identificare effetti di piccole dimensioni. La meta-analisi permette di raggruppare più studi in modo tale da

avere un campione con una numerosità maggiore e, quindi, permette di ottenere risultati maggiormente precisi dal punto di vista statistico.

Un ulteriore vantaggio portato dall'utilizzo del metodo della meta-analisi, collegato all'elevata numerosità campionaria, è la possibilità di svolgere delle analisi su determinati sottogruppi.

Come ogni metodo statistico, anche la meta-analisi ha i suoi svantaggi, i suoi risultati possono essere affetti da errori sistematici quali selection bias, e publication bias; inoltre è necessario tener conto dell'eterogeneità degli studi per la valutazione dell'affidabilità dei risultati. Il primo si riferisce ai criteri di inclusione ed esclusione degli studi, essi modificano la probabilità che una tipologia di studio venga inserito all'interno della meta-analisi, questo potrebbe modificare i risultati finali della stessa. Il secondo fa riferimento al fatto che gli articoli scientifici contenenti risultati significativi e positivi hanno una maggiore probabilità di essere pubblicati, rispetto a studi con risultati negativi, tutto ciò amplifica il peso degli studi con risultati positivi, falsando i risultati finali della meta-analisi. Un ulteriore problema è legato alla numerosità, essa è sia un vantaggio per i motivi sopra elencati, ma è anche un limite poiché fa sì che differenze anche modeste tra gruppi possano raggiungere la significatività statistica; bisogna, quindi, porre molta attenzione quando si interpretano risultati che mostrano un'intensità modesta derivanti da piccoli studi non significativi.

L'ultimo limite imputabile alla meta-analisi è relativo al fatto che essa sia fortemente dipendente dalla qualità e dalla esaustività degli studi inclusi (67).

3.2 Svolgimento di una meta-analisi

Il primo step per svolgere correttamente una meta-analisi è la stesura di un protocollo di ricerca.

Dopo aver redatto il protocollo in cui si definisce il quesito, le parole chiave per la ricerca, i criteri di inclusione/esclusione, le metodologie di analisi, si procede alla ricerca degli studi nei database bibliografici di interesse come Pubmed e si includono tutti gli studi che rispettano i criteri stilati nel protocollo di ricerca.

Una volta ottenuti tutti gli articoli scientifici inerenti all'argomento in studio, è necessario valutare la comparabilità delle misure di esposizione e associazione e, se necessario, apportare delle trasformazioni matematiche al fine di rendere tutti gli studi comparabili.

3.3 Introduzione ai modelli statistici utilizzati durante una meta-analisi

I metodi presenti in letteratura per calcolare le stime di una meta-analisi sono sostanzialmente due: il modello ad effetti fissi e il modello a effetti casuali. Ciò che sta alla base della loro diversità è l'assunzione (modelli a effetti fissi) o meno (modello a effetti casuali) di omogeneità dell'effetto tra studi; da questa diversità nascono e si sviluppano i due algoritmi che combinano i dati per ottenere la stima meta-analitica finale.

Nel modello ad effetti fissi, dato l'assunto di omogeneità, si considera una unica fonte di variabilità, la varianza interna agli studi (varianza within); in altri termini le divergenze tra i risultati dei diversi studi vengono attribuite al caso e non a effetti esterni come ad esempio la popolazione di partenza, il disegno dello studio o il continente in cui lo studio è stato svolto.

Nel caso del modello ad effetti casuali si considerano due fonti di variabilità: la variabilità interna agli studi (la medesima del modello ad effetti fissi) e la variabilità tra gli studi (varianza between). Nonostante i due diversi approcci, specie in meta-analisi relative a fenomeni di pertinenza sanitaria, il modus operandi è simile: si assegna un peso ad ogni studio proporzionale alla sua precisione (ovvero l'inverso della varianza) e poi si procede con una media ponderata per ottenere una misura riassuntiva di tutti gli studi. La differenza tra i due approcci (effetti fissi ed effetti casuali) si estrinseca nel modo in cui si assegnano i pesi ai singoli studi in base alle fonti di variabilità che si ipotizzano essere presenti nell'analisi.

Per decidere se utilizzare il modello a effetti fissi o casuali si parte dal la statistica Q di Cochran, la quale non è altro che la somma degli scarti quadratici dell'effetto osservato per ogni studio dalla stima meta-analitica calcolata secondo il modello a effetti fissi, successivamente ogni studio viene pesato per l'inverso della sua varianza:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_{i,f_e} (y_i - \mu)^2$$

dove μ è la stima dell'effetto medio dell'esposizione sotto l'ipotesi di modello.

Sotto H_0 , Q si distribuisce come una distribuzione chi-quadro con $k-1$ gradi di libertà (dove k rappresenta il numero di studi inclusi nella meta-analisi); non si rifiuta l'ipotesi nulla di omogeneità tra studi quando Q assume valori bassi, mentre si rifiuta l'ipotesi nulla per valori di Q alti. Bisogna porre particolare attenzione quando si utilizza la statistica Q di Cochran poiché in presenza di pochi studi, essa sottostima il valore di Q e induce ad accettare l'ipotesi nulla di omogeneità tra studi anche in presenza di eterogeneità (67).

3.3.1 Modelli a effetti fissi o casuali

Si consideri Y_i la variabile che rappresenta l'effetto dell'esposizione con $i = 1, \dots, k$, dove k rappresenta il numero di studi inclusi nella meta-analisi.

Il modello a effetti fissi è dato da:

$$Y_i = \mu + e_i$$

dove μ è l'effetto medio dell'esposizione ed $e_i \sim N(0, v_i)$ sono gli errori.

Il modello a effetti causali è dato da:

$$Y_i = \mu + \delta_i + e_i$$

dove μ è l'effetto medio dell'esposizione e δ_i è l'effetto casuale a media nulla che rappresenta lo scostamento dalla media dell' i -esimo studio. In questo caso la varianza di Y diventa:

$$\text{var}(Y_i) = \tau^2 + v_i$$

ovvero la varianza dell'effetto osservato Y_i è la somma della varianza tra studi e la varianza interna agli studi.

La stima di τ^2 può essere calcolata con il metodo dei momenti oppure con il metodo della verosimiglianza; mentre per la stima di μ , si utilizza la seguente formula:

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^k w_{i,r_e} y_i}{\sum_{i=1}^k w_{i,r_e}}$$

con

$$w_{i,r_e} = v_i^{-1}$$

per il modello a effetti fissi e

$$w_{i,r_e} = (v_i + \hat{\tau}^2)^{-1}$$

per quello a effetti casuali.

Infine la varianza della stima di μ si ottiene con la seguente formula:

$$\text{var}(\hat{\mu}) = \left(\sum_{i=1}^k w_{i,r_e} \right)^{-1}$$

3.3.2 La statistica I^2 di Higgins e Thompson

La statistica I^2 di Higgins e Thompson (66) è un altro modo per quantificare l'eterogeneità tra gli studi e si basa direttamente sulla statistica Q di Cochran. È definita come la percentuale di variabilità nelle dimensioni dell'effetto che non è causata da un errore di campionamento. I^2 può essere vista come il rapporto tra la varianza tra studi e la varianza totale delle Y_i , $i = 1, \dots, k$, il che suggerisce un'interpretazione di tale quantità come percentuale di variabilità dovuta all'eterogeneità. Maggiore è I^2 dunque, maggiore è l'impatto che l'eterogeneità ha nel determinare la varianza totale degli effetti.

I^2 parte dal presupposto che Q segue una distribuzione χ^2 con $K-1$ gradi di libertà sotto l'ipotesi nulla di non eterogeneità e quantifica, in percentuale di quanto il valore osservato di Q supera il valore atteso di Q quando non c'è eterogeneità (es. $K-1$).

A partire dal valore del test di Q si può quantificare il grado di eterogeneità, definito con l'indice I^2 , attraverso la formula

$$I^2 = \frac{Q - (K - 1)}{Q}$$

Dove K è il numero totale di studi. Il valore di I^2 non può essere inferiore a 0%, quindi se Q sembra essere più piccolo di $K-1$, usiamo semplicemente 0 invece di un valore negativo.

È comune utilizzare la statistica I^2 per riportare l'eterogeneità tra gli studi, nelle meta-analisi I^2 è incluso per impostazione predefinita nell'output che otteniamo.

Quindi se I^2 assume un valore intorno al 50%, significa che circa la metà della variazione è dovuta all'eterogeneità tra gli studi. La valutazione di quanto la varianza tra studi sia importante è soggettiva, ma Higgins (66) propone le seguenti linee guida per valutarne la portata:

- se i valori di I^2 sono compresi tra 25% e 50%, l'eterogeneità è considerata bassa;
- se i valori di I^2 sono compresi tra 50% e 75%, l'eterogeneità è considerata moderata;
- se i valori di I^2 sono maggiori di 75%, l'eterogeneità è considerata alta.

3.3.3 Pubblication bias

La pubblicazione selettiva di risultati positivi da studi osservazionali o randomizzati controllati è una preoccupazione importante nelle revisioni meta-analitiche della letteratura. L'esame critico per la presenza di pubblicazioni e relativi bias deve quindi diventare una parte essenziale degli studi meta-analitici e delle revisioni sistematiche.

“Se è più probabile che la letteratura contenga studi che mostrano effetti benefici dei trattamenti e se studi ugualmente validi che non mostrano alcun effetto rimangono non pubblicati, in che modo le revisioni sistematiche di questa letteratura possono fungere da guida obiettiva al processo decisionale nella pratica clinica e nella politica sanitaria?”.

Partendo da questa domanda nel 1997 Egger descrive una metodologia per affrontare il problema del Publication Bias nelle meta-analisi (69).

Per verificare la presenza di publication bias si può utilizzare un funnel plot ed eseguire il test di regressione di Egger. Nel funnel plot il publication bias si evince se esiste una asimmetria nella distribuzione dei dati. Tuttavia, l'asimmetria non dipende solo dagli effetti del publication bias ma anche altri fattori quali ad esempio la qualità dello studio.

Il funnel plot è un diagramma a dispersione degli studi componenti una meta-analisi, con l'effetto del trattamento sull'asse orizzontale e alcune misure di precisione, come l'inverso della varianza o dell'errore standard, oppure la dimensione del campione, sull'asse verticale. Light e Pillemer hanno proposto nel 1984: *“Se tutti gli studi provengono da una singola popolazione sottostante, questo grafico dovrebbe apparire come un imbuto, con le dimensioni dell'effetto che si concentrano sul vero valore sottostante all'aumentare di n.”* (70).

Il funnel plot si basa sul fatto che la precisione nella stima dell'effetto del trattamento sottostante aumenterà con l'aumento della dimensione del campione degli studi da cui è composto. I risultati di piccoli studi si disperderanno ampiamente nella parte inferiore del grafico, con una riduzione della dispersione per gli studi più ampi. In assenza di distorsione, la trama assomiglierà a un imbuto capovolto simmetrico. Al contrario, in caso di bias, il grafico sarà asimmetrico (69).

Sebbene il bias di pubblicazione possa portare a funnel plot asimmetrici, ci sono anche altre cause, piuttosto "benigne", che possono produrre modelli simili (65) :

- L'asimmetria può anche essere causata dall'eterogeneità tra gli studi. I funnel plot presuppongono che la dispersione delle dimensioni degli effetti sia causata dall'errore di campionamento degli studi, ma non controllano il fatto che gli studi possano essere stimatori di effetti reali diversi.
- È possibile che le procedure di studio fossero diverse negli studi di piccole dimensioni e che ciò si traducesse in effetti maggiori. Negli studi clinici, ad esempio, è più facile assicurarsi che ogni partecipante riceva il trattamento come previsto quando la dimensione del campione è piccola. Questo potrebbe non essere

il caso in studi di grandi dimensioni, con conseguente minore fedeltà del trattamento e quindi effetti inferiori. Può avere senso esaminare le caratteristiche degli studi inclusi per valutare se una tale spiegazione alternativa è plausibile.

- È una scoperta comune che gli studi di bassa qualità tendono a mostrare dimensioni dell'effetto maggiori, perché c'è un rischio maggiore di bias. Studi di grandi dimensioni richiedono maggiori investimenti, quindi è probabile che anche la loro metodologia sia più rigorosa. Ciò può anche portare a un'asimmetria del funnel plot, anche quando non vi è alcuna distorsione di pubblicazione.
- Infine, è perfettamente possibile che l'asimmetria del funnel plot avvenga semplicemente per caso.

Il funnel plot può già fornirci alcune "bandiere rosse" che indicano che i nostri risultati potrebbero essere influenzati da errori di pubblicazione, tuttavia, interpretare il funnel plot solo con un'ispezione visiva ha, chiaramente, i suoi limiti. Non esiste una regola esplicita quando i nostri risultati sono "troppo asimmetrici", il che significa che le inferenze dai funnel plot sono sempre in qualche modo soggettive. Pertanto, è utile valutare la presenza dell'asimmetria del funnel plot in modo quantitativo, attraverso il test di regressione di Egger (65).

Il test di regressione di Egger (69) è un metodo quantitativo comunemente usato che verifica l'asimmetria nel funnel plot. Come l'ispezione visiva della funnel plot, può identificare solo gli effetti di piccoli studi e non dirci direttamente se esistono errori di pubblicazione. Il test di Egger per l'asimmetria del funnel plot, si basa su un semplice modello di regressione lineare, la cui formula è simile alla seguente:

$$\frac{\hat{\theta}_k}{SE_{\hat{\theta}_k}} = \beta_0 + \beta_1 \frac{1}{SE_{\hat{\theta}_k}}$$

Le risposte y in questa formula sono le dimensioni degli effetti osservati θ_k nella nostra meta-analisi, divisi per il loro errore standard. I valori risultanti sono equivalenti a punteggi z . Questi punteggi ci dicono direttamente se una dimensione dell'effetto è significativa; quando $z \geq 1.96$ o $z \leq -1.96$, sappiamo che l'effetto è significativo ($p < .05$). Questa risposta è regredita sull'inverso dell'errore standard degli studi, che equivale alla loro precisione.

Quando si utilizza il test di Egger, tuttavia, non siamo interessati alla dimensione e al significato del peso di regressione β_1 , ma all'intercetta β_0 . Per valutare l'asimmetria del

funnel, ispezioniamo la dimensione di β_0 , e se differisce significativamente da zero. Quando questo è il caso, il test di Egger indica l'asimmetria del funnel plot.

I grafici in figura 7 illustrano gli effetti dell'asimmetria del funnel plot sulla pendenza della retta di regressione e la dimensione dell'intercetta come nel test di Egger.

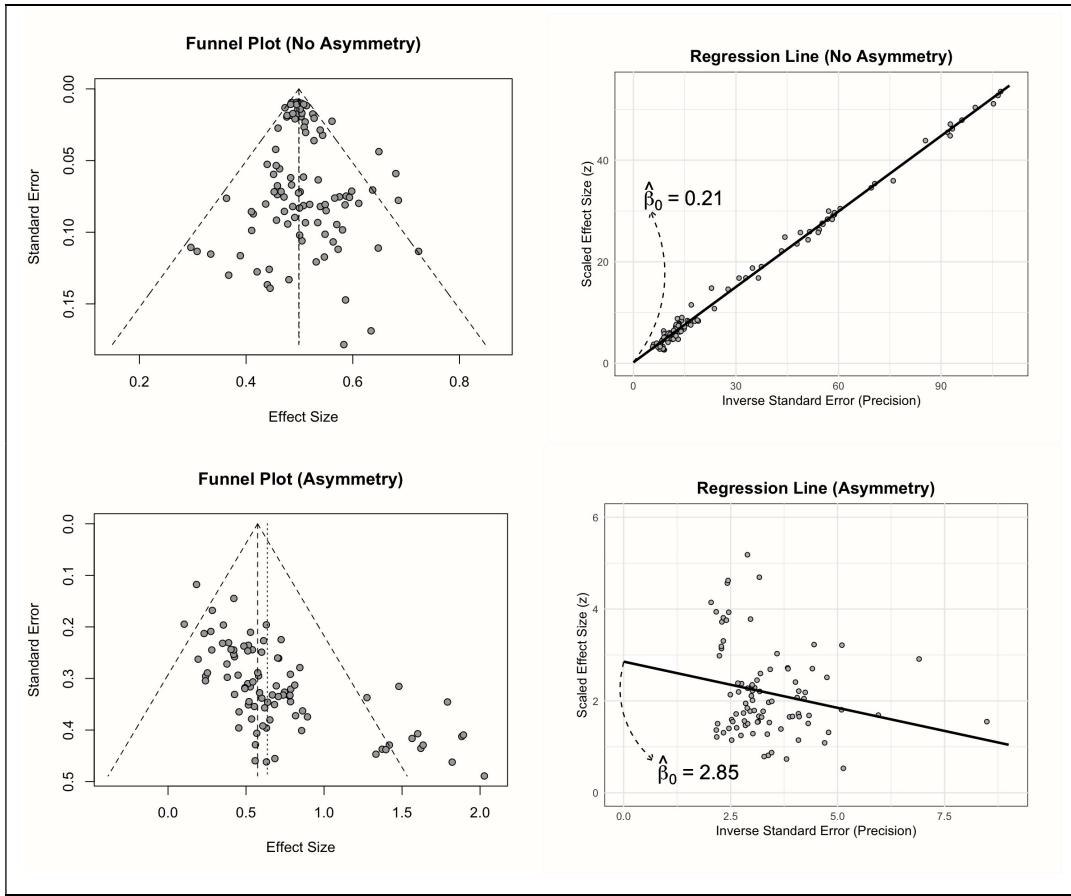


Figura 7 Funnel plot e relativi grafici della retta di regressione che mostrano l'assenza di asimmetria (sopra) o la presenza di asimmetria (sotto) tra studi come nel test di Egger.

(https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/pub-bias.html)

Meccanismi molto diversi possono quindi portare all'asimmetria nei funnel plot, come riassunto in precedenza. È importante notare, tuttavia, che questo sarà sempre associato a una stima complessiva distorta dell'effetto quando gli studi vengono combinati in una meta-analisi. Più è pronunciata l'asimmetria, più è probabile che la quantità di bias sia sostanziale. L'eccezione a questa regola sorge quando l'asimmetria è prodotta solo dal caso (65, 69). A fronte di queste cause d'errore possiamo individuare come limiti delle meta analisi la loro dipendenza dalla esaustività della ricerca degli studi rilevanti, la loro dipendenza dalla qualità degli studi inclusi e il fatto che sovrastimino l'effetto positivo (65, 69).

Capitolo 4

Risultati

4.1 Selezione degli studi

La figura sottostante mostra il diagramma di flusso relativo al processo di selezione degli studi inclusi nella meta-analisi.

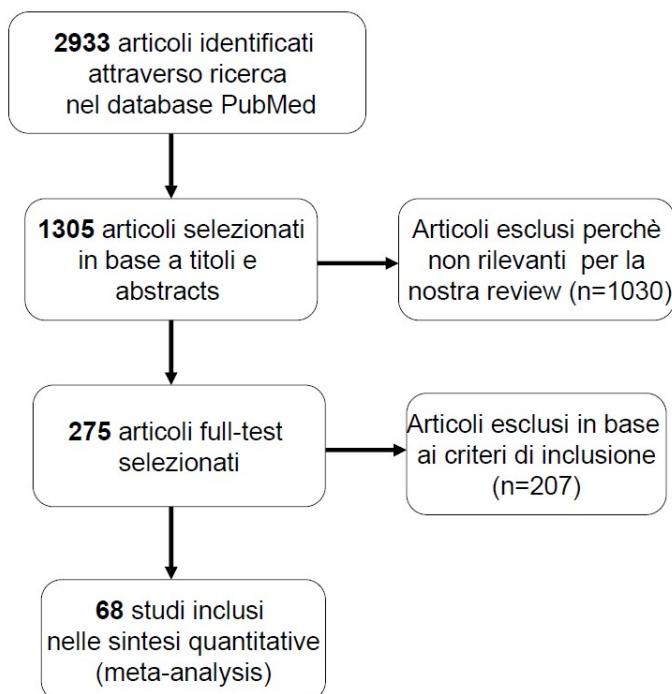


Figura 8 Processo di selezione degli studi inclusi nella meta-analisi..

Dalla ricerca in Pubmed si sono ottenuti 2933 articoli. Sulla base della strategia di ricerca, esaminando il titolo e l'abstract, sono stati recuperati e selezionati 1305 record. Dopo aver escluso 1030 record, i 275 articoli full-text rimanenti sono stati valutati utilizzando i criteri di inclusione ed esclusione di cui sopra. 207 studi non sono stati ritenuti idonei in quanto non hanno soddisfatto uno o più criteri di inclusione, non riportavano la misura di associazione HR, riguardavano pazienti affetti da Covid-19, la fragilità era valutata con strumenti diversi da quelli di interesse, il punteggio di fragilità FI come una variabile continua, il cut-off non era quello stabilito a priori.

Al termine di questo processo, si sono ottenuti 68 studi (47 articoli per il CFS e 21 per il FI) che soddisfacevano tutti i criteri di inclusione mostrati in precedenza.

4.2 Caratteristiche degli Studi Selezionati

La tabella 2 riassume la numerosità degli studi inclusi in questa meta-analisi e le variabili di stratificazione utilizzate per individuare i sottogruppi analizzati.

Tabella 2 Tabella riassuntiva delle caratteristiche degli studi di coorte inclusi nella meta-analisi (n = 68)

	Popolazione generale			Popolazione ricoverata		
	Fragilità			Fragilità		
Mortalità	FI	CFS	Mortalità	FI	CFS	
Breve termine	-	-	Breve termine	3	25	
Lungo termine	7	2	Lungo termine	11	20	

Come riportato nelle Tabelle n.3,4,5 sono stati selezionati un totale di **21** studi relativi al FI, **18** con esiti a lungo termine e **3** a breve termine. In riferimento alla popolazione di partenza, per 7 studi, il campione di studio era rappresentato dalla popolazione generale mentre i rimanenti studi si riferivano a pazienti residenti in case di cura (n=5) o ricoverati in ospedale presso reparti di geriatria (n=3) di chirurgia ortopedica (n=2) o altri reparti (n=4).

Le tabelle n. 6,7,8 presentano **47** studi relativi al CFS, di cui **25** studi con mortalità breve termine e **22** studi con mortalità a lungo termine.

Per 2 studi il campione riguardava la popolazione generale mentre 45 si riferivano a pazienti ricoverati in ospedale presso reparti di geriatria (n=4), terapia intensiva (n=8), dipartimento emergenza (n=8) cardiologia/cardiochirurgia (n=14) o altri reparti (n=11).

La prevalenza della fragilità misurata dal FI variava dal 9,6% (136) al 53% (145), e dal 10,9% (134) al 79 % (99) quando misurata dal CFS. Per quanto riguarda il luogo in cui gli studi sono stati svolti, 9 studi sono stati condotti in Cina, 9 in UK, 8 in Canada, 5 in Usa, 5 in Germania, 4 in Australia, 3 in Irlanda, 2 in Spagna, Norvegia, Taiwan, Olanda, Giappone. Uno studio per Brasile, Thailandia e altri paesi Europei.

L'età media dei soggetti variava da 54,5 anni (131) a 86,2 anni (137). Per quanto riguarda, l'ampiezza campionaria si passava da 90 soggetti (87) a 512723 (131).

Tabella 3. FI e mortalità lungo termine. Popolazione generale

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	Follow up	Location	%M	%F	Età media	% fragili	Indice di Fragilità	n.item FI	Soglia fragili	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	num decessi	Var.Adj
1	Ravindrarajah et al.	2013	coorte prospettico	adulti 40/79 anni	2929	4 anni	Europa	100	0	59,9	-	FI	39	fi>=0,25	2,33	1,43	3,78	193	eta_sesso e altri fattori
2	Lin SY et al.	2016	coorte prospettico	anziani >65 anni	1284	4 anni	Taiwan	52,5	47,5	66	-	Taiwan FI	59	fi>=0,25	3,2	1,9	5,4	140	eta_sesso e altri fattori
3	Bartley et al.	2016	coorte prospettico	anziani >70 anni	2356	6,5 anni	USA	50,2	49,8	78,5	34	FI	36	fi>=0,25	3,91	2,69	5,68	500	eta_sesso e altri fattori
4	Hoogendijk et al.	2021	coorte prospettico	anziani >65 anni	7742	4 anni	Olanda	45	55	73,5	25	FI	32	fi>=0,25	2,79	2,39	3,26	1161	eta_sesso e altri fattori
5	Fan Junning et al.	2020	coorte prospettico	adulti 30/79 anni	512723	8/10 anni	China			54,5	43	FI	28	fi>=0,25	3,08	2,98	3,18	49371	eta_sesso e altri fattori
6	Romero-Ortuno R et al.	2022	coorte prospettico	adulti >50 anni	5700	8 anni	Irlanda	46	54	63	10,9	FI	32	fi>=0,25	2,1	1,68	2,62	853	eta sesso istruzione

Tabella 4. FI e mortalità a breve termine. Popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri.

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	Mortalità	Locatio n	%M	%F	Età media	% fragili	Soglia fragili	Indice di Fragilità	n.item FI	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	Num decessi	Var.Adj
1	Guan et al.	2022	prospettico	paz. geriatrici	1819	90 giorni	Austral ia	43,4	57	83,3	50	FI>=0,25	fi_lab	50-75	1,82	1,27	2,6	133	età sesso altri fattori
2	Cook MJ et al.	2022	prospettico	paz. Op. ginocchio	125367	30 giorni	UK	29	71	72,3	30	FI>=0,25	FI	36	1,73	1,22	2,46	500	età sesso altri fattori
3	Cook MJ,	2022	prospettico	paz. Op. anca	103563	30 giorni	UK	27	73	72,6	30	FI>=0,25	FI	36	1,73	1,26	2,39	500	età sesso altri fattori

Tabella 5. FI e mortalità a lungo termine. Popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri.

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	Follow up	Location	%M	%F	Età MEDIA	% fragili	soglia fragilità	Indice di Fragilità	n.ITEM FI	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	n.deces si	Var._Adj
1	Hogan et al.	2012	prospettico	residenti case di cura	1066	1 anno	Canada	23,3	76,7	74	28,7	fi>0,25	FI	43	2,35	1,56	3,5	170	eta_sesso e altri fattori
2	Saum KU et al.	2014	prospettico	paz. geriatria acuta	9886	7 anni	Germania	45,1	54,9	62,5	9,7	fi>0,25	FI	34	1,32	1,05	1,66	1121	eta_sesso e altri fattori
3	Tabue-Teguo et al.	2015	prospettico	residenti case di cura	773	1 anno	Francia	25,6	74,4	86,2		fi>0,25	FI	30	1,695	1,13	2,55	135	eta_sesso e altri fattori
4	Khaer et al.	2016	prospettico	residenti case di cura	270	1 anno	USA	24,5	75,5	85	30	fi>0,25	FI	26	2,28	1,01	5,15	-	eta_sesso e altri fattori
5	Srinonprasert et al.	2018	prospettico	residenti in case di cura	8195	7 anni	Thailandia	49,2	50,8	69,2	22,1	fi>0,25	FI	30	2,34	2,1	2,61	1248	eta_sesso e altri fattori
6	Hao et al.	2018	prospettico	paz. geriatria acuta	271	3 anni	China	79,7	20,3	81,1	49,1	fi>0,25	FI	36	2,09	1,2	3,63	390	eta_sesso e altri fattori
7	Ma L. et al.	2018	prospettico	anziani >=60 anni ipertesi	1111	8 anni	china	46	54	75,5	19,6	fi>0,25	FI	68	2,61	2,11	3,23	604	eta_sesso e altri fattori
8	Salminen et al.	2020	prospettico	residenti case di cura	1152	10 anni	Finlandia	42	58	72,7	24	fi>0,25	FI	36	1,75	1,21	2,54	-	eta_sesso e altri fattori
9	Worthen et al.	2021	prospettico	paz.attesa trapianto rene	542	4 anni	Canada	64	36	57	13	fi>0,25	FI	37	1,79	1	3,21	46	eta_sesso e altri fattori
10	Zhang et al.	2022	prospettico	paz. BPCO	302	1 anno	China	77,8	22,2	86	51	fi>0,25	FI	30	2,39	0,82	6,95	53	eta_sesso e altri fattori
11	Benraad Cem et al.	2020	prospettico	paz. psichiatrici	120	5 anni	Netherlands	38	62	74,6	53	fi>0,25	FI	39	1,78	1,06	2,98	59	eta_sesso e altri fattori

Tabella 6. CFS e mortalità a lungo termine. Popolazione generale.

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	follow up	Location	%M	%F	Età media	% fragili	Strumento di Fragilità	CFS n item	Soglia fragili	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	num decessi	Var.Adj
1	Rónán O'Caoimh et al.	2015	coorte prospettica	anziani >65 anni	784	1 anno	Irlanda	36	64	80	50	CFS	9	CFS>=5	1,18	0,92	1,51	125	eta_sesso e altri fattori
2	Romero-Ortuno R et al.	2022	coorte prospettica	adulti >50 anni	5700	8 anni	Irlanda	46	54	63	10,9	CFS	9	CFS>=5	1,88	1,48	2,38	853	eta_sesso e altri fattori

Tabella 7. CFS e mortalità a breve termine. Popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri.

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	Mortalità	Location	%M	%F	Età media	% fragili CFS>=5	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	Num decessi	Var.Adj
1	Belga et al.	2016	prospettico	paz. medicina generale	495	30 giorni	canada				43	3,2	1,55	6,6	85	age sex ecc
2	Gregorevic et al.	2016	prospettico	paz. medicina generale	179	90 giorni	australia	95	5	82	41	2,2	1	4,67	20	age sex ecc
3	Rodriguez et al.	2017	prospettico	paz. cardiopatici	221	in ospedale	brasile	65,6	34,4	71	65,2	1,83	1,476	2,27	37	age sex ecc
4	Flaatten et al.	2017	prospettico	paz. Ter. Intensiva	2404	30 giorni	21 paesi UE	52	48	84	43	1,54	1,38	1,73	72	age sex ecc
5	Afilalo et al.	2017	prospettico	paz. cardiopatici	1020	90 giorni	Usa Can Francia	59	41	82	27	3,26	2,27	4,69	145	age sex ecc
6	Goeteyn et al.	2017	prospettico	paz. cardiopatici	98	30 giorni	Belgio	64	37	73,9	46	2,73	0,56	13,23	-	age sex ecc
7	Ibitoye et al.	2020	prospettico	paz. dopo arresto cardiaco	90	in ospedale	UK	71	29	77	44	2,79	1,14	6,81	77	age sex ecc
8	Fernando et al.	2020	prospettico	Paz. dopo arresto cardiaco	477	in ospedale	Canada	55	45	58,8	26	2,91	2,4	3,53	360	age sex ecc
9	Kremer et al.	2020	prospettico	paz. con cirrosi epatica	299	in ospedale	Germania	56,5	43,5	60	26,3	1,534	1,122	2,099	39	age sex ecc
10	Silva-Obregón et al.	2020	prospettico	paz. Ter. Intensiva	285	30 giorni	Spagna	58	42	77,56	20	1,99	1,23	2,95	72	age sex ecc
11	Takaji et al.	2021	prospettico	paz. dip emergenza ipotermia	1363	90 giorni	Giappone	55,8	45,2	79	24	1,64	1,25	2,17	216	age sex ecc
12	Beaubien-Soulnay et al.	2021	prospettico	paz. condizioni critiche	462	90 giorni	Canada	47,5	52,5	77,4	31	1,49	1,11	2,01	183	age sex ecc
13	Yin et al.	2022	prospettico	paz. chirurgia addominale elettiva	194	90 giorni	China	46,4	53,6	81	35	3,7	2,01	6,83	19	age sex ecc
14	Guan et al.	2022	prospettico	paz. geriatrica	1819	90 giorni	Australia	43,4	56,6	83,3	50	1,45	1,22	1,72	133	age sex ecc
15	Kaeppler et al.	2020	prospettico	paz. dip emergenza	2393	30 giorni	Germany	49	51	78	37	4,12	2,15	7,82	182	age sex ecc
16	De Geer et al.	2020	prospettico	paz. Ter. Intensiva	872	30 giorni	Svezia	41	59	64	43	2,12	1,44	3,14	155	age sex ecc
17	Pulok et al.	2020	prospettico	paz. dip emergenza	808	30 giorni	Canada	44	56	80,8	60	3,36	1,32	8,54	139	age sex ecc
18	Andersen et al.	2021	prospettico	paz. Ter. Intensiva	451	30 giorni	Norvegia	48,1	51,9	85	52	1,81	1,12	2,93	180	age sex ecc
19	MacKenzie et al.	2021	prospettico	paz. dip emergenza diabete	400	in ospedale	Australia	43	57	81,4	79	3,095	0,96	9,974	78	age sex ecc
20	Montgomery et al.	2021	prospettico	paz. cardiochirurgia	529	in ospedale	Canada	72	28	67	10	3,84	0,9	16,34	10	age sex ecc
21	Wu HHL et al.	2021	prospettico	paz. cronici con fratturaanca	397	30 giorni	UK	33	67	83,5	52	1,78	1,42	2,16	-	age sex ecc
22	Darvall et al.	2022	prospettico	paz. Ter. Intensiva	2190	30 giorni	Australia	64	36	72	60	2,19	0,87	5,5	-	age sex ecc
23	Su RN et al.	2022	prospettico	paz. terapia intensiva	106	30 giorni	Taiwan	62	38	75,5	54	2,84	0,96	8,38	-	age sex ecc
24	Alakare et al.	2022	prospettico	paz. dip emergenza ipotermia	1577	30 giorni	UK	39	61	83,5	52	3,15	1,77	5,61	230	age sex ecc
25	Illes et al.	2022	prospettico	paz. con ustioni	644	30 giorni	USA	64	36	72	60	2,19	0,87	5,5	-	age sex ecc

Tabella 8. CFS e mortalità a lungo termine. Popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri

n° studio	Study	Anno	Tipo Studio	Popolazione	Size	Mortalità	Location	%M	%F	Età media	soglia fragilità	% fragili	HR	IC 95% Inf	IC 95% sup	Num decessi	Var.Adj
1	Ekerstad et al.	2014	coorte prospettico	paz. malattie cardiovascolari	307	1 anno	Rep.Ceca	-	-	80	CFS>=5	48,5	4,3	2,4	7,8	93	sesto età altri fattori
2	Murali-Krishnan R et al.	2015	coorte prospettico	paz.intervento coronarie	746	1 anno	UK	70	30	62	CFS>=5	11	5,9	2,5	13,82	-	sesto età altri fattori
3	Bagshaw et al.	2016	coorte prospettico	paz. Ter. intensiva	197	1 anno	Canada	60	40	58	CFS>=5	55,28	1,8	1	3,3	-	sesto età altri fattori
4	Ritt M.B21 et al.	2017	coorte prospettico	paz. geriatrici	306	6 mesi	Germany	32,2	67,8	77	CFS>=5	72	2,614	2,132	3,06	62	sesto età altri fattori
5	Brummel et al.	2017	coorte prospettico	paz. condizioni critiche	1040	1 anno	USA	60	40	62	CFS>=5	30	1,5	1,2	1,8	-	sesto età altri fattori
6	Chua XY et al.	2020	coorte prospettico	paz.intervento coronarie	314	6 mesi	Singapore	40,1	59,9	84	CFS>=5	31,2	2,09	1,01	4,33	17	sesto età altri fattori
7	Ellis et al.	2020	coorte prospettico	paz. in ospedale	2552	2 anni	UK	44,7	55,3	84,6	CFS>=5	90	1,39	1,28	1,51	1266	sesto età altri fattori
8	Yoshioka et al.	2020	coorte prospettico	paz.intervento coronarie	273	2 anni	Giappone	46,2	53,8	84,6	CFS>=5	48	2,37	1,11	5,05	65	sesto età altri fattori
9	Garcia Blas et al.	2021	coorte prospettico	Paz. malattie cardiovascolari	150	2 anni	Spagna	62	38	80	CFS>=5	34	2,7	1,32	5,51	34	sesto età altri fattori
10	Sun X et al.	2021	coorte prospettico	paz.chirurgia ortopedica elettiva	313	1 anno	China	28,7	71,3	80	CFS>=5	29,7	2,271	1,472	3,504	24	sesto età altri fattori
11	Ekerstad et al.	2022	coorte prospettico	Paz. malattie cardiovascolari	3381	6 mesi	Svezia	71,6	29,4	73	CFS>=5	12,6	3,32	2,3	4,79	119	sesto età altri fattori
12	Braude et al.	2022	coorte prospettico	paz. lesioni traumatiche	585	1 anno	UK	43,3	56,7	81	CFS>=5	50	3,82	2,11	6,93	147	sesto età altri fattori
13	Engvig et al.	2022	coorte prospettico	paz. cond. cliniche acute.	195	1 anno	Norvegia	37	63	86	CFS>=5	88	1,54	1,24	1,91	112	sesto età altri fattori
14	Zhang et al.	2022	coorte prospettico	paz. con BPCO	302	1 anno	China	77,8	22,2	86	CFS>=5	51	3,68	1,03	13,16	53	sesto età altri fattori
15	Silva-Obregón JA et al.	2020	coorte prospettico	paz. Ter. intensiva	285	1 anno	Spagna	58	42	77,56	CFS>=5	20	1,67	1,13	2,47	72	sesto età altri fattori
16	Pulok et al.	2020	coorte prospettico	paz. dip emergenza	808	1 anno	Canada	44	56	80,8	CFS>=5	60	1,98	1,38	2,83	276	sesto età altri fattori
17	Elliott et al.	2021	coorte prospettico	paz. dip emergenza	52562	2 anni	UK	45	55	78	CFS>=5		1,43	1,35	1,5	380	sesto età altri fattori
18	Kanenawa et al.	2021	coorte prospettico	paz. scompenso cardiaco	596	2 anni	Giappone	55	45	76,6	CFS>=5	33	1,43	0,86	2,36	150	sesto età altri fattori
19	Montgomery et al.	2021	coorte prospettico	paz.intervento cuore	529	1 anno	Canada	72	28	67	CFS>=5	10	4,34	1,54	12,19	18	sesto età altri fattori
20	Rueegg et al.	2022	coorte prospettico	paz. dip emergenza	2138	1 anno	Germany	48,1	51,9	78,9	CFS>=5	60	4,72	2,33	9,5	380	sesto età altri fattori

4.3 Sintesi dei dati

I forest plot seguenti si riferiscono alle stime pooled relative alla fragilità misurata con il FI e con il CFS. I forest plot seguenti riportano le stime pooled relative alla misura di associazione tra la presenza di fragilità e il rischio di mortalità a lungo e a breve termine, ottenute con un modello a effetti casuali. Le analisi di questo lavoro sono state eseguite utilizzando il software R-studio. La stima del rischio aggregata di HR e IC al 95% estratta dagli studi inclusi nella revisione è stata esaminata per riassumere i risultati associati alla fragilità, ed è stata eseguita se nel sottogruppo c'erano almeno 3 studi..

Il grado di eterogeneità tra gli studi è stato esaminato con la statistica Q di Cochran utilizzando le statistiche del chi quadrato e I^2 . L'eterogeneità è stata considerata bassa se i valori di I^2 erano compresi tra 25% e 50%, moderata tra 50% e 75% e alta se $\geq 75\%$ (66).

4.3.1 FI e mortalità

Il grafico 1 mostra il forest plot dei 7 studi che riportano la misura di associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione generale. L'eterogeneità risulta moderata, secondo la scala di Higgins (67), ($I^2=71\%$) e statisticamente significativa (p-value: 0.0044) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il FI è risultata significativamente associata alla mortalità a lungo termine combinando i risultati dei 7 studi (HR pooled =2.74, IC95%=[2.35;3.19], P<0.001). In particolare, nella popolazione generale, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 3 volte più elevato delle persone non fragili.

Il grafico 2 rappresenta il forest plot con degli 11 che riportano l'associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata in ospedale. L'eterogeneità risulta moderata, secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=61\%$) e statisticamente significativa (p-value: 0.0031) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il FI è risultata significativamente associata alla mortalità a lungo termine combinando i risultati dei 3 studi (HR pooled =1.98, IC 95%=[1.67;2.35], P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Il grafico 3 mostra il forest plot dei 3 che riportano la misura di associazione tra FI e mortalità a breve termine nella popolazione ricoverata in ospedale. L'eterogeneità risulta assente, secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=0\%$) e statisticamente non significativa

(p-value: 0.864). La fragilità misurata con il FI è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 3 studi (HR pooled =1.78, IC 95%=[1.45;2.18], P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Grafico 1. Forest Plot dell'associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione generale

Frail vs non Frail

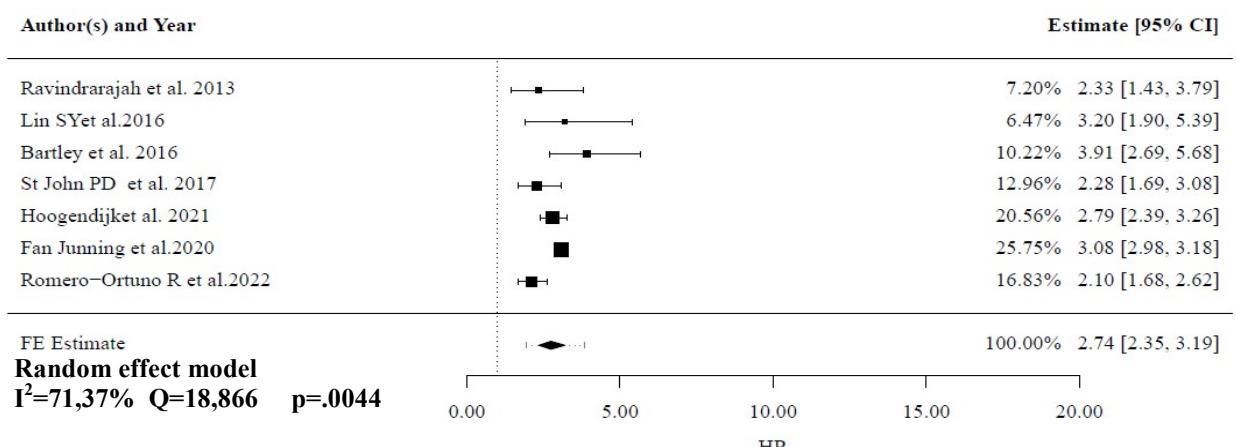


Grafico 2. Forest Plot dell'associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri

Frail vs non Frail

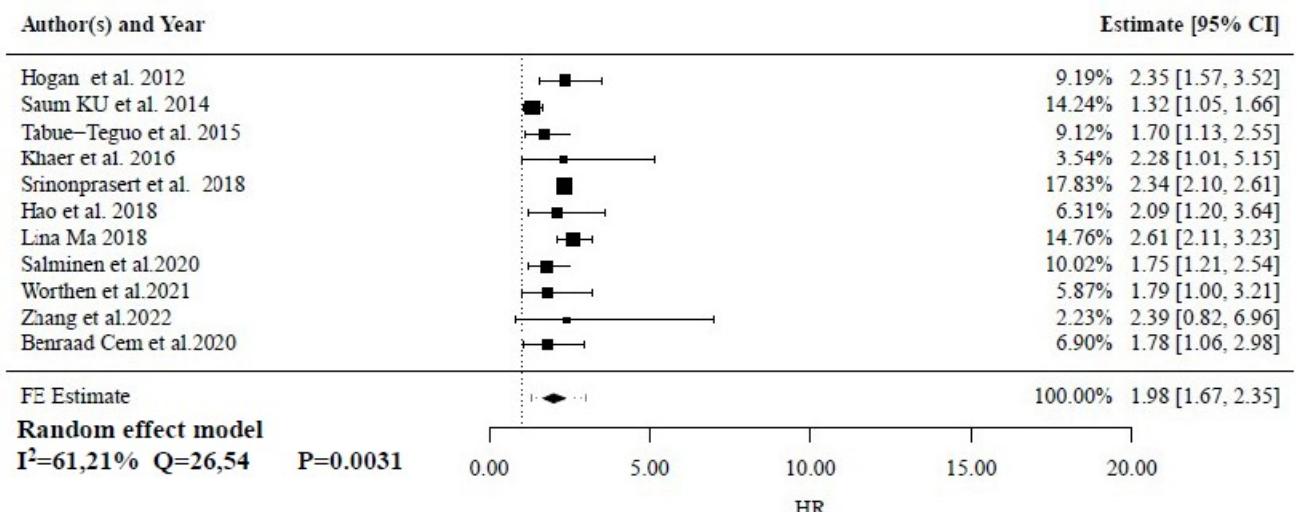
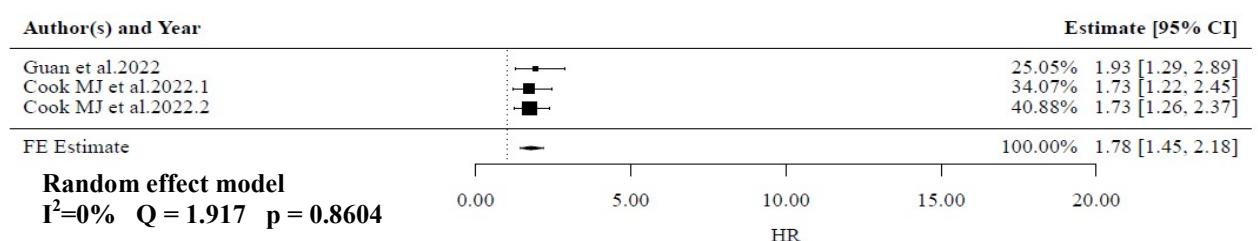


Grafico 3. Forest Plot dell'associazione tra FI e mortalità a breve termine nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri.

Frail vs non Frail

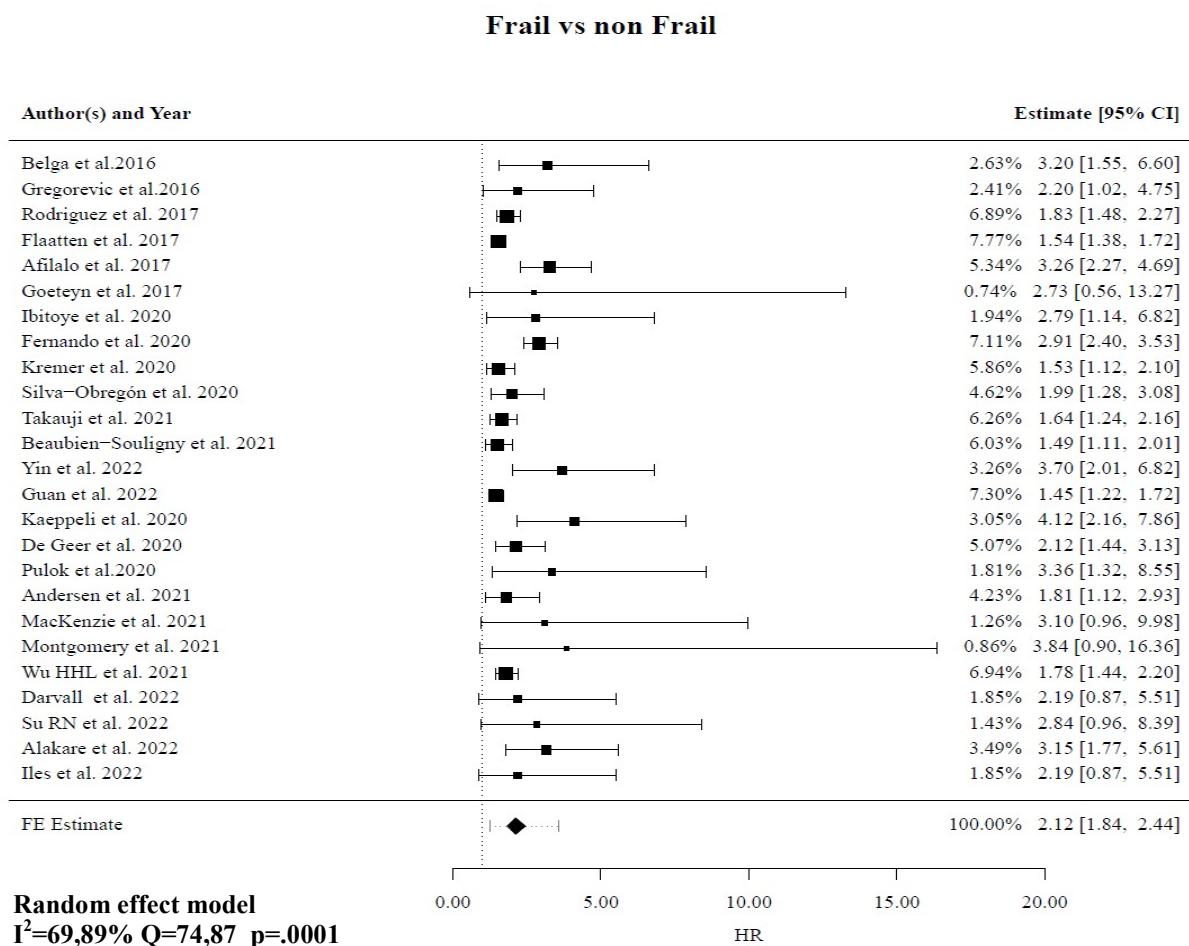


4.3.2 CFS e mortalità

Il grafico 4 rappresenta il forest plot dei 25 studi che riportano la misura di associazione tra CFS e mortalità a breve termine nella popolazione ricoverata in ospedale.

L'eterogeneità risulta moderata, secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=70\%$) e statisticamente significativa (p-value: .0001) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il CFS è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 25 studi (HR pooled=2.12, IC 95%=[1.84;2.44], P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Grafico 4. Forest Plot dell'associazione tra CFS e mortalità a breve termine nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri



Il grafico 5 rappresenta il forest plot dei 7 studi che riportano la misura di associazione tra CFS e mortalità a 90 giorni nella popolazione ricoverata in ospedale.

L'eterogeneità risulta moderata e sostanziale, secondo la scala di Higgins (66),

($I^2=80\%$) e statisticamente significativa (p-value: .0002) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il CFS è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 25 studi (HR pooled=2.09 IC 95%=[1.56;2.81], P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Il grafico 6 rappresenta il forest plot dei 13 studi che riportano la misura di associazione tra CFS e mortalità a 30 giorni nella popolazione ricoverata in ospedale. L'eterogeneità risulta moderata, secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=53\%$) e statisticamente significativa (p-value: .0276) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il CFS è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 25 studi (HR pooled=2.14; IC 95%=[1.77;2.60],P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Il grafico 7 rappresenta il forest plot dei 7 studi che riportano la misura di associazione tra CFS e mortalità in ospedale nella popolazione ricoverata in ospedale.

L'eterogeneità risulta moderata, secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=53\%$) e statisticamente significativa (p-value: .0013) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il CFS è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 25 studi (HR pooled=2.05; IC 95%=[1.57;2.68],P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Il grafico 8 rappresenta il forest plot dei 20 studi che riportano la misura di associazione tra CFS e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata in ospedale.

L'eterogeneità risulta molto elevata secondo la scala di Higgins (66), ($I^2=90\%$) e statisticamente significativa (p-value: .0001) e quindi si è utilizzato un modello a effetti casuali. La fragilità misurata con il CFS è risultata significativamente associata alla mortalità a breve termine combinando i risultati dei 25 studi (HR pooled=2.23; IC 95%=[1.84;2.70],P<0.001). In particolare, nella popolazione ricoverata, le persone fragili hanno un rischio di mortalità circa 2 volte più elevato delle persone non fragili.

Grafico 5. Forest plot dell'associazione tra CFS e mortalità a 90 giorni nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri .

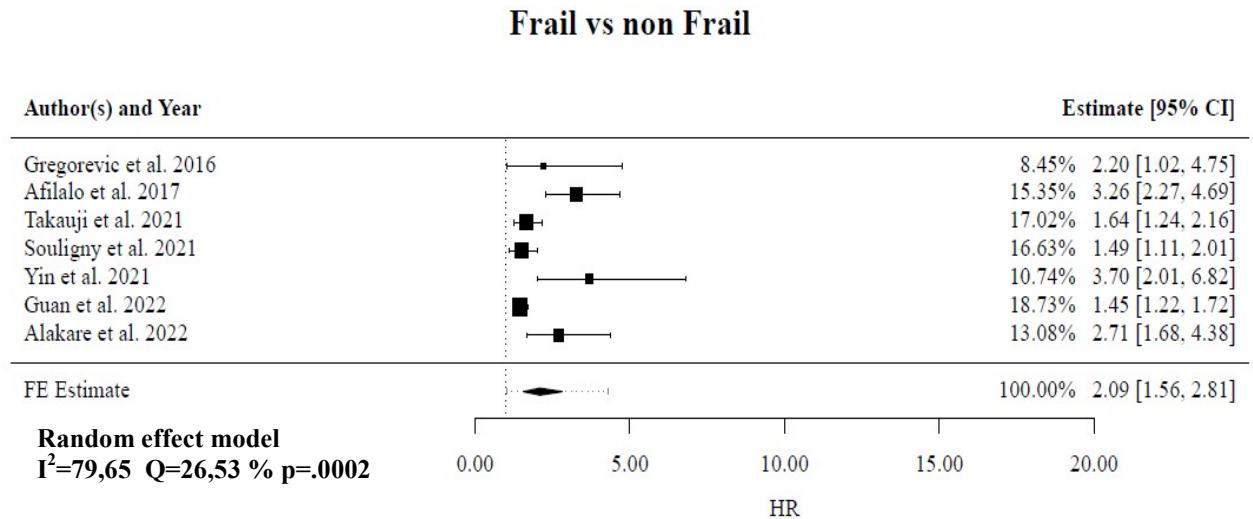


Grafico 6. Forest plot dell'associazione tra CFS e mortalità a 30 giorni nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri.

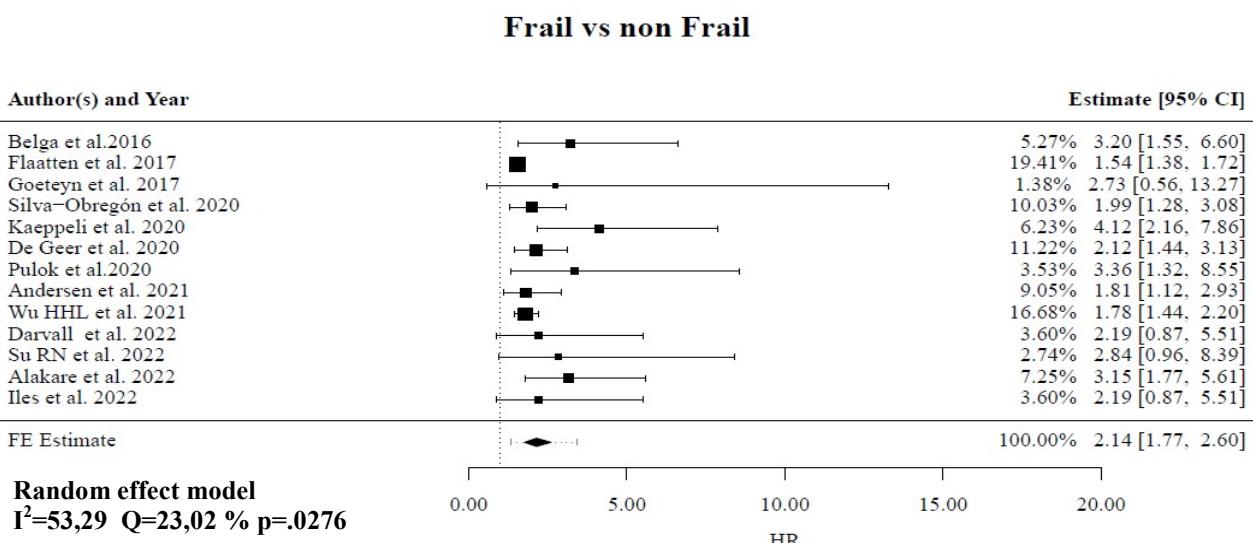


Grafico 7. Forest plot dell'associazione tra CFS e mortalità in ospedale nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri

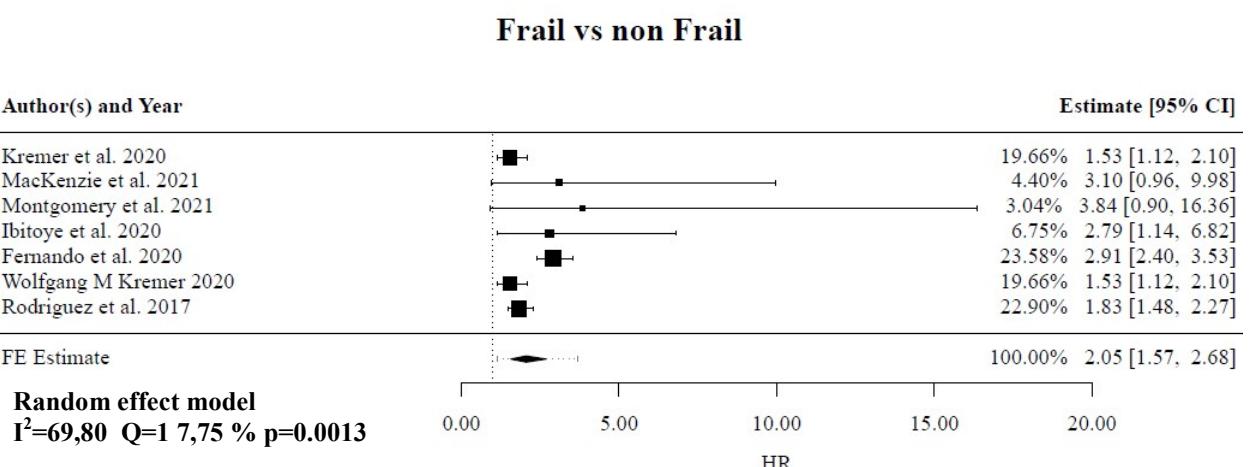
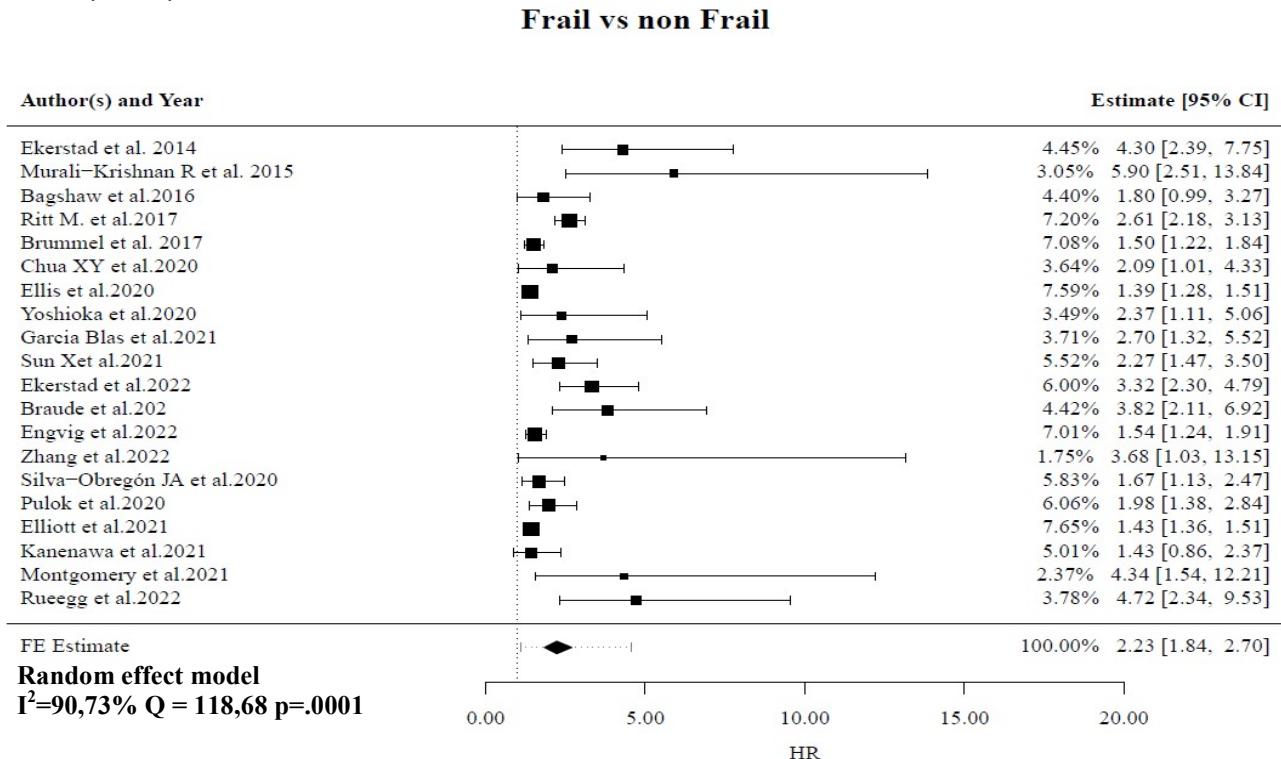


Grafico 8. Forest plot dell'associazione tra CFS e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata presso reparti ospedalieri

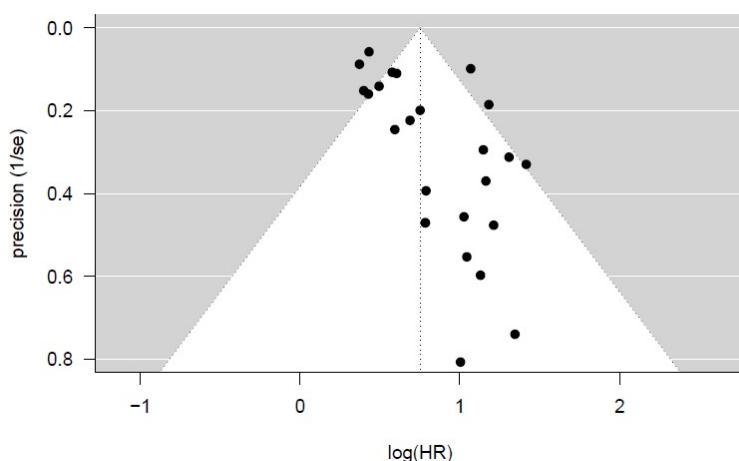


4.4 Distorsioni da pubblicazione

La distorsione della pubblicazione è stata valutata utilizzando i funnel plot. I funnel plot sono stati utilizzati per ispezionare visivamente eventuali errori di pubblicazione (vedi capitolo 3).

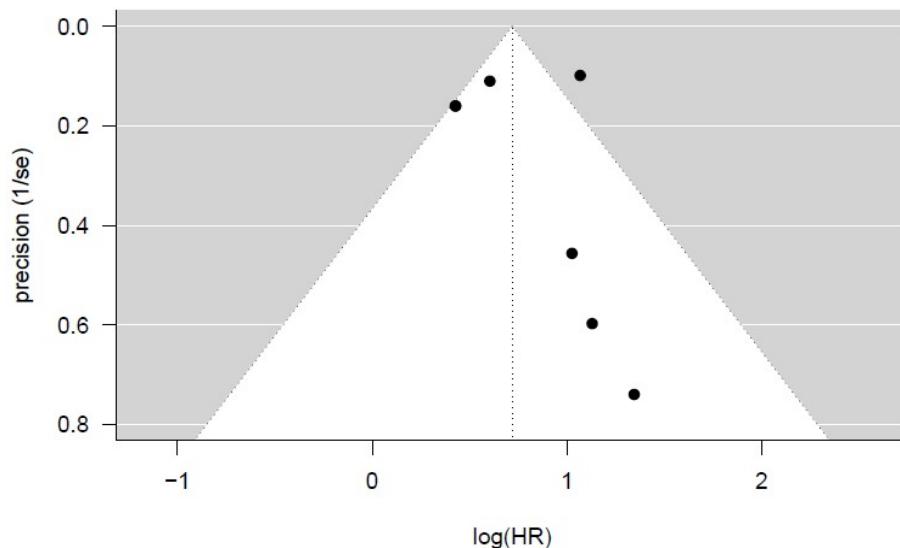
Il funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a breve termine (fig.10) suggerisce che la distribuzione degli studi non sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che risulta significativo ($p=0.0039$).

Figura 10. Funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a breve termine.



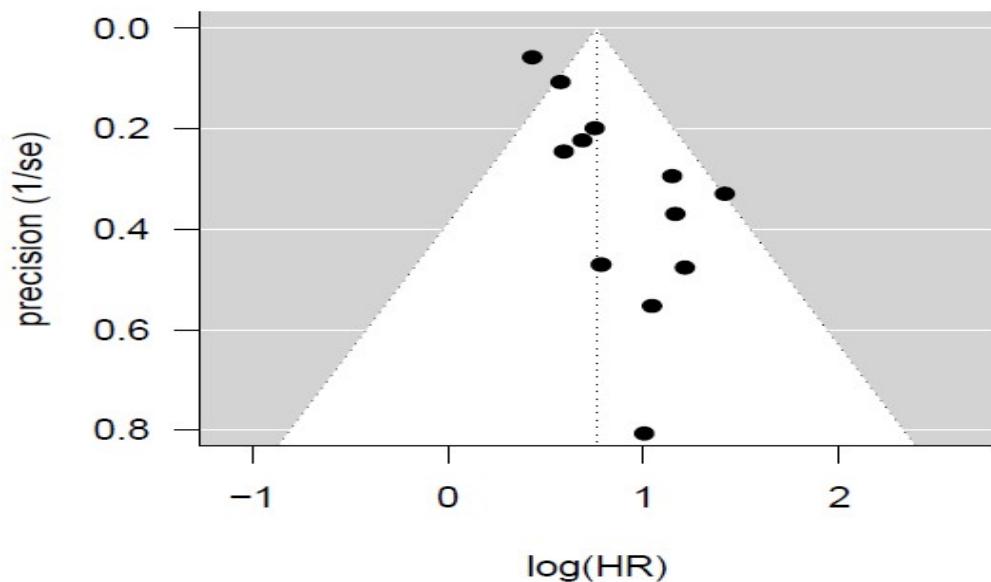
Il funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità in ospedale (fig.11) suggerisce che la distribuzione degli studi sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che non risulta significativo ($p=0.32$).

Figura 11. Funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità in ospedale.



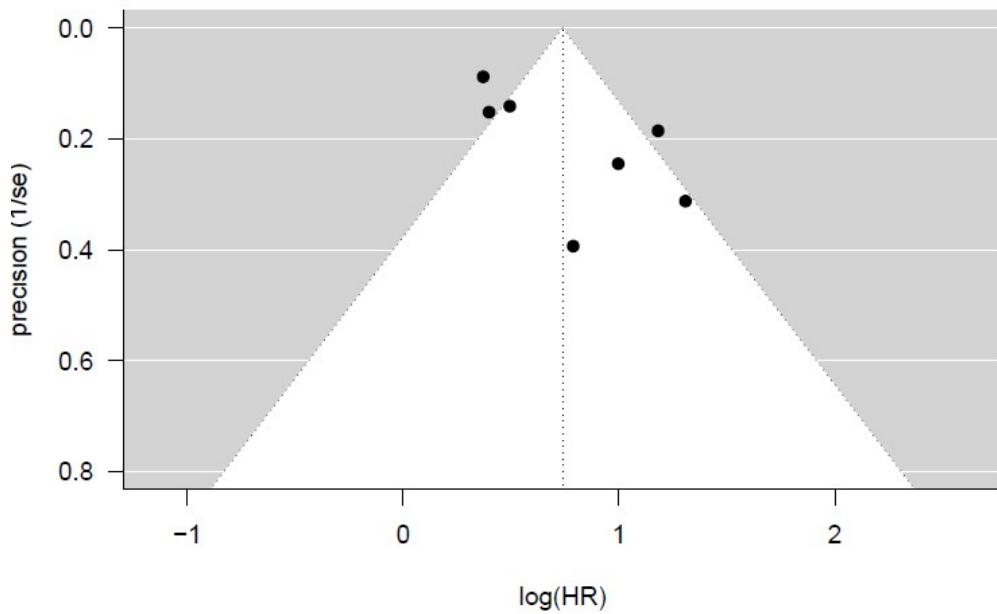
Il funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a 30 giorni nella popolazione ricoverata (fig.12) suggerisce che la distribuzione degli studi non sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che risulta significativo ($p=.0001$).

Figura 12. Funnel plot degli studi sull'associazione tra CFS e mortalità a 30 giorni.



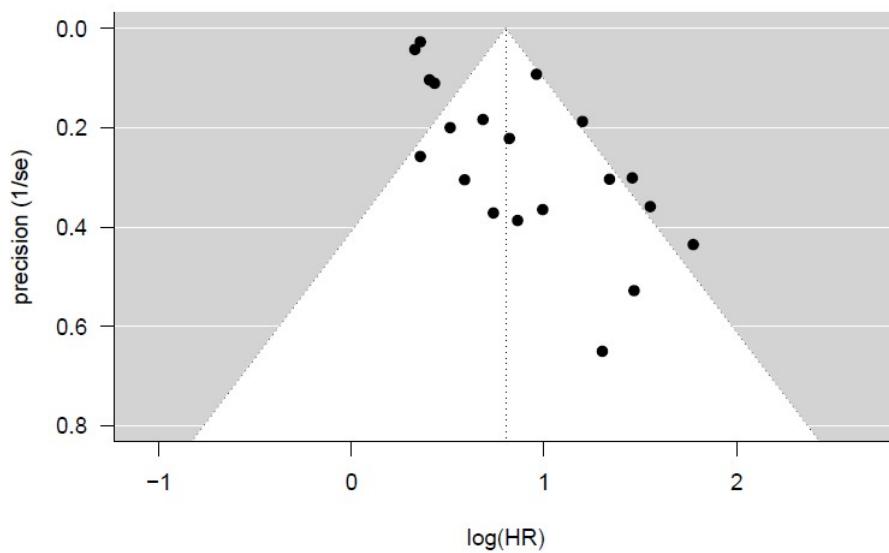
Il funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a 90 giorni nella popolazione ricoverata (fig.13) suggerisce che la distribuzione degli studi non sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che risulta significativo ($p=.00258$).

Figura 13. Funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a 90 giorni.



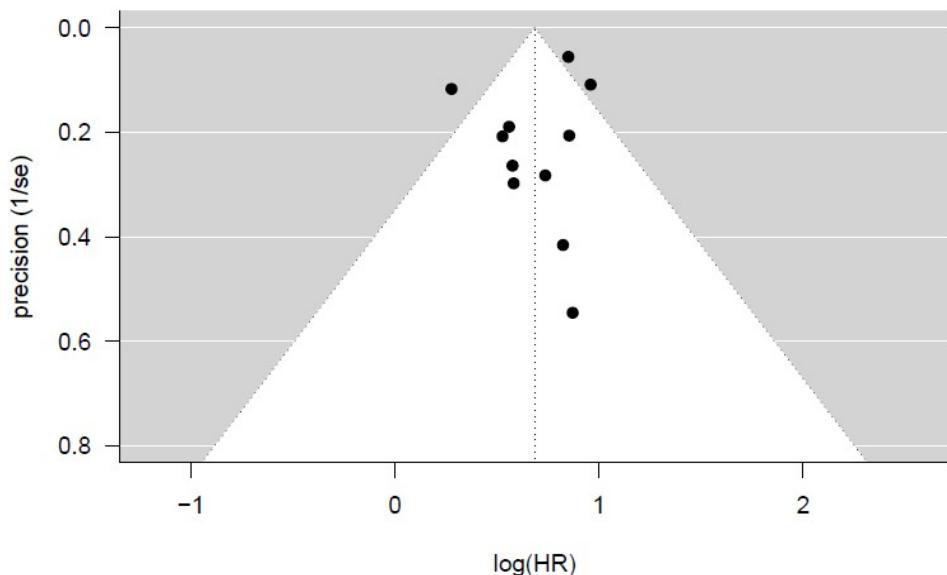
Il funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata (fig.14) suggerisce che la distribuzione degli studi non sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che risulta significativo ($p=.0001$).

Figura 14. Funnel plot degli studi dell'associazione tra CFS e mortalità a lungo termine.



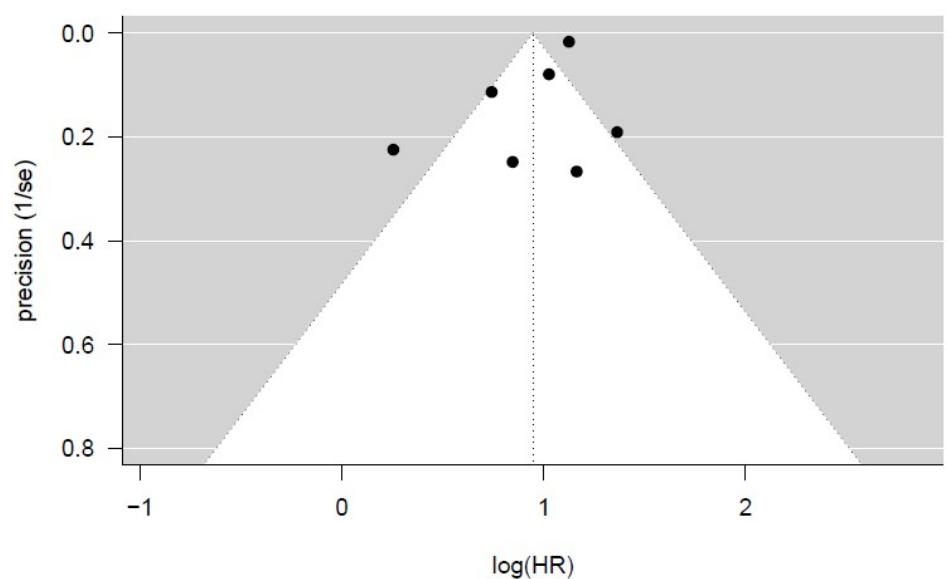
Il funnel plot degli studi dell’associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione ricoverata (fig.15) suggerisce che la distribuzione degli studi sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che non risulta significativo ($p=.905$).

Figura 15. Funnel plot degli studi dell’associazione tra FI e mortalità a lungo termine. Popolazione ricoverata in ospedale



Il funnel plot degli studi dell’associazione tra FI e mortalità a lungo termine nella popolazione generale (fig.16) suggerisce che la distribuzione degli studi sia simmetrica. Questa osservazione viene confermata dal test di Egger che non risulta significativo ($p=.572$).

Figura 16. Funnel plot degli studi dell’associazione tra FI e mortalità a lungo termine. Popolazione generale



4.5 Interpretazione dei risultati

I risultati di questa ampia revisione e meta-analisi, basata su 68 studi osservazionali mostrano che la fragilità aumenta significativamente il rischio di mortalità a breve e a lungo termine sia nella popolazione ricoverata che in quella generale, indipendentemente dallo strumento utilizzato (CFS o FI).

Per quanto riguarda le coorti di pazienti ricoverati, i pazienti fragili, avevano un rischio di mortalità maggiore sia a lungo termine (FI HR: 1.98, IC 95%: 1.67-2.35; CFS HR: 2.23, IC 95%: 1.84-2.70) che a breve termine (FI HR: 1.78, IC 95%: 1.45-2.18) (CFS HR: 2.12, IC 95%: 1.84-2.44).

Tabella 9 Tabella riassuntiva HR pooled degli studi inclusi nella revisione sistematica (n = 68)

	Popolazione generale			Popolazione ricoverata	
	Fragilità			Fragilità	
Mortalità	FI HR pooled IC 95%	CFS HR pooled IC 95%	Mortalità	FI HR pooled IC 95%	CFS HR pooled IC 95%
Breve termine	-	-	Breve termine	1.78 [1.45;2.18]	2.12 [1.84;2.44]
Lungo termine	2.74 [2.35;3.19]	-	Lungo termine	1.98 [1.67;2.35]	2.23 [1.84;2.70]

Come atteso, confrontando i risultati nella popolazione generale vs quella ricoverata, confronto possibile solo per il FI, si osserva che l'HR pooled per la popolazione generale sono più elevati di quelli relativi alla popolazione ricoverata in casa di cura/ospedale.

Questo risultato da un lato conferma che l'associazione tra fragilità e mortalità esiste in contesti diversi sia nei pazienti ospedalizzati sia nella popolazione generale (55); dall'altro lato, in linea con i risultati di una importante revisione del 2018 (44), riafferma che l'associazione tra fragilità e mortalità non è solo associata agli anziani ma può verificarsi anche in età più giovane (55). Infatti, tenendo conto che gli studi sulla popolazione generale hanno un'età media intorno ai 65 anni mentre quella delle coorti ospedalizzate è intorno ai 75 anni, sebbene l'età sia fortemente associata alla mortalità, il FI risulta maggiormente associato al rischio di mortalità nelle coorti meno anziane.

Risultato che ribadisce altresì come la fragilità sia un indicatore di rischio importante per comprendere la biologia dell'invecchiamento (23, 80) e per pianificare le cure avanzate (71).

Dal confronto tra le stime aggregate ottenute dai due diversi strumenti di valutazione della fragilità si osserva che nelle coorti di pazienti ricoverati gli HR calcolati a breve termine e a lungo termine risultano abbastanza simili per CFS e FI. Le differenze potrebbero essere imputate al diverso numero di studi coinvolti alla diversa dimensione così come alla maggiore gravità/fragilità dei pazienti delle diverse coorti; il CFS, infatti, viene maggiormente utilizzato ad es. nei reparti di cardiochirurgia e di terapia intensiva, dove i pazienti ricoverati sono più fragili, ed è necessario fare lo screening della fragilità molto velocemente e spesso non c'è tempo di fare una valutazione più approfondita come con il Frailty Index (71).

Inoltre, i risultati del CFS sono in linea con quanto evidenziato da una recente revisione sistematica e meta-analisi sulla chirurgia d'urgenza: che ha rilevato che la fragilità ($CFS \geq 5$) aumentava la probabilità di mortalità a 30 giorni negli anziani fragili rispetto agli anziani non fragili e un aumento delle probabilità di esiti secondari tra cui mortalità a 90 giorni e mortalità a lungo termine (27).

Questi risultati sono coerenti con quanto riportato in precedenti meta analisi (44, 71).

Considerando la mortalità a lungo e a breve termine questa meta-analisi mostra per entrambi gli strumenti utilizzati un rischio di mortalità a lungo termine più elevato rispetto a quello a breve termine. Tuttavia, andrebbe osservato che il follow-up differiva tra gli studi, il che potrebbe molto probabilmente aver influenzato i risultati.

4.6 Punti di forza e limiti

Data l'ampia portata di questa revisione, 68 articoli di cui 21 per il FI e 47 per il CFS , popolazione complessiva 874.983 persone, rispettivamente 787.847 per gli studi FI e 87.139 per quelli CFS, la generalizzabilità dei risultati potrebbe essere elevata.

La meta-analisi fornisce prove stratificate per strumento di fragilità (FI e CFS), tipo di popolazione e per mortalità a breve o a lungo termine.

Questo studio soffre delle limitazioni comuni alle revisioni sistematiche e meta-analisi. In primo luogo, la qualità di questa meta-analisi dipende dalla qualità degli studi

analizzati. Gli studi inclusi sono osservazionali e pertanto potenzialmente affetti da errori sistematici quali il bias di selezione.

Inoltre sono stati trovati pochi studi inerenti alla popolazione generale (7 per FI e 2 per CFS).

Infine, l'analisi della presenza di bias di pubblicazione, condotta con i funnel plot ha evidenziato una asimmetria indice di bias. In parte questo può essere dovuto alla grandezza degli studi inclusi, infatti il bias di pubblicazione impedirà la pubblicazione soprattutto degli studi di piccola dimensione; inoltre, se gli studi più piccoli sono stati condotti costantemente in pazienti a rischio più elevato, questo può portare a una certa asimmetria (69).

L'eterogeneità tra studi è risultata talvolta elevata. Ciò può essere spiegato dalle differenze nella popolazione dello studio, dai fattori confondenti presi in considerazione, dalla dimensione del campione e dal periodo di follow-up dei singoli studi, dalla disponibilità di stime dell'HR aggiustate per i confondenti.

4.7. Conclusioni

Questa revisione sistematica e meta-analisi mirava a esplorare l'associazione tra due diversi tipi misurazione di fragilità (FI e CFS) e gli esiti negativi sulla salute negli anziani ospedalizzati e nella popolazione generale.

La fragilità come predittore di mortalità è stata ampiamente applicata in diverse popolazioni: anziani residenti in comunità (44) residenti in case di cura (77), pazienti critici (71) e pazienti oncologici (74), con valori di HR compresi tra 1.8 e 3.39. Diverse revisioni sistematiche e meta-analisi hanno rilevato che la fragilità potrebbe essere un predittore di esiti avversi, tra cui mortalità (44), ospedalizzazione (78), riammissione (72) e può predisporre gli individui al successivo delirio (31), il che significa che lo screening per la fragilità è molto importante in ambito clinico.

L'analisi svolta mostra che l'associazione tra fragilità e mortalità esiste in contesti diversi, sia nei pazienti ospedalizzati che nella popolazione generale.

Questo conferma che la fragilità potrebbe essere un fattore prognostico per i medici per prevedere la mortalità e supportare l'uso di una valutazione della fragilità per stratificare i pazienti ad alto rischio e per fornire cure mediche adeguate.

Ad oggi, diversi strumenti di misurazione della fragilità sono stati applicati in contesti diversi con vari pregi e difetti (35). Se da un lato, avere *una* sola misurazione

della fragilità sarebbe vantaggioso perché consentirebbe, ad esempio, di confrontare la prevalenza della fragilità in tutto il mondo, dall’altro lato avere *un’unica* misurazione della fragilità potrebbe non essere la strada migliore, nel senso che misurazioni della fragilità diverse sono adatte a popolazioni diverse. Alcuni strumenti sono migliori per lo screening della fragilità a livello di popolazione, mentre altri sono più adatti per lo screening clinico o per la valutazione clinica (35).

Il CFS è considerato lo strumento di valutazione della fragilità più comune ed efficiente per il contesto clinico perché ci sono solo cinque domini dei pazienti che devono essere valutati (32, 37, 38). Mentre altri strumenti come il FI, devono essere valutati su molti aspetti diversi (39). Questo studio conferma l’associazione della fragilità misurata con entrambi gli strumenti e il rischio di morte.

Capitolo 5

Discussione

Sebbene la fragilità sia stata a lungo riconosciuta dalla medicina geriatrica, solo di recente è stata identificata come un importante determinante della prognosi per i pazienti ospedalizzati. I risultati dello studio sono coerenti con l'osservazione che i pazienti fragili sono maggiormente a rischio di esiti avversi in vari contesti sanitari (40,41,42,44). Le potenziali cause di questi esiti avversi nei pazienti fragili possono essere la debolezza neuromuscolare, la sarcopenia, il ridotto utilizzo di ossigeno, l'infiammazione e l'immunosenescenza (9 , 18 , 43) che riflette un'ampia gamma di deficit molecolari e cellulari legati all'età (44, 45). La ridotta riserva derivante dalla natura multisistemica della fragilità può aumentare gli effetti avversi dei trattamenti per malattie critiche come il riposo a letto, la sedazione, la polifarmacia, ecc.

La fragilità è descritta come una sindrome che implica una diminuzione della capacità di riserva e quindi implica un decremento fisiologico. Il meccanismo alla base di questo processo è una complessa interazione di infiammazione, denutrizione, perdita di peso, sarcopenia, un livello di attività più basso e difficoltà a mantenere l'omeostasi (34). Questo squilibrio dei sistemi multiorgano si riflette in uno scarso metabolismo energetico e cambiamenti neuromuscolari e può quindi portare a esiti negativi per la salute. I risultati delle meta-analisi come quella presente sono potenzialmente di grande importanza per la pratica clinica, poiché ampliano la conoscenza del processo di fragilità, consentendo una stima più adeguata dei suoi esiti sanitari negativi complessivi. Come clinici, si dovrebbe essere consapevoli dei potenziali rischi della fragilità, nonché di quali strumenti sono in grado di prevedere l'esito di interesse.

Nel complesso, la valutazione della fragilità può aiutare i medici a stratificare la categoria di rischio dei pazienti più anziani ospedalizzati per aiutare gli operatori sanitari clinici a gestire e bilanciare i benefici e il rischio per i pazienti. Pertanto, per questo gruppo sono necessarie cure o interventi medici multidimensionali ed efficaci, con l'obiettivo di ridurre i tassi di mortalità.

Un risultato importante di questo lavoro è la valutazione della fragilità come indicatore di rischio di mortalità che può portare a una migliore pianificazione delle cure. Implicito in questo è il riconoscimento che la fragilità non è solo associata agli

anziani, ma può verificarsi anche in età più giovane (44, 32) e non è solo associata al contesto ospedaliero (40, 83).

Inoltre, la fragilità può fornire un metodo migliore per valutare la traiettoria della salute e dei suoi determinanti come la cognizione, la mobilità, la funzione e l'impegno sociale che portano all'ammissione in terapia intensiva. I metodi attuali come gli indici di comorbilità e le valutazioni della salute cronica integrate nei punteggi di gravità della malattia e nei modelli di previsione della mortalità sono probabilmente insufficienti, dato l'impatto incrementale della fragilità sui risultati dopo l'adeguamento per la malattia (71).

La fragilità riflette il deterioramento dei processi fisiologici dell'invecchiamento. L'entità della fragilità è pienamente quantificabile calcolando la proporzione dei vari deficit sanitari. L'indice di fragilità è il miglior predittore di mortalità, soprattutto tra i pazienti più anziani. Inoltre, l'indice di fragilità è un metodo matematico semplice e facilmente razionalizzabile per quantificare l'età biologica. Vari fattori biologici sono associati all'indice di fragilità, fornendo preziose informazioni sui vari aspetti dell'invecchiamento. L'analisi simultanea di set di dati multi-omici utilizzando l'indice di fragilità può essere un approccio fruttuoso per comprendere la biologia dell'invecchiamento (23, 55, 80).

La fragilità è una condizione prevalente tra gli anziani, con una prevalenza stimata del 10 % negli abitanti della comunità (61), ma più elevata in altri contesti come gli ospedali dove la prevalenza della fragilità può variare dal 18% al 40 % dei pazienti (79).

Sebbene la prevenzione primaria sia attualmente un argomento caldo tra medici e ricercatori, non sono ancora chiare le cause della fragilità. Una crescente attenzione ai predittori dell'insorgenza della fragilità è necessaria per comprendere appieno la sindrome (70) e per affrontare in modo proattivo lo sviluppo della fragilità. A questo proposito sarebbe utile uno studio di coorte prospettico longitudinale che esplori i potenziali predittori dello sviluppo della fragilità (40).

Questo lavoro ha sottolineato che la fragilità è un predittore significativo di mortalità per tutte le cause nei pazienti ospedalizzati e nella popolazione normale in accordo a revisioni precedenti (30, 44). La fragilità è una sindrome multidimensionale che porta al declino dell'attività e a una risposta inadeguata a fattori di stress per la salute dovuti a sarcopenia, vulnerabilità e ridotta resistenza (18). Tuttavia, molti dei meccanismi attraverso i quali la fragilità porta ad un aumento della mortalità non sono ancora ben definiti. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare i meccanismi attraverso i quali la fragilità aumenta il rischio di mortalità (30).

6. Bibliografia

1. World population ageing 2019: Highlights. Department of Economic and Social Affairs, United Nations.
<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
2. Dobriansky PJ, Suzman RM, Hodes RJ. *Why population aging matters - A global perspective*. National Institutes on Aging, National Institute of Health, US Department of Health and Human Services, (2016) US Department of State pp 1–32.
3. Nigam Y, Knight J, Bhattacharya S, Bayer A. *Physiological changes associated with aging and immobility*. J Aging Res. 2012; 2012:468469.
4. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. *Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation*. J Am Geriatr Soc. 2010;58(4):681–7.
5. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. *Frailty in elderly people*. Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–56.
7. 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; 173(5): 489–95.
8. Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Corsi AM, Bandinelli S, Guralnik JM. *Biomarkers of frailty in older persons*. J Endocrinol Invest. 2002;25(10 Suppl):10–5.
9. Taffett G. *Physiology of Aging*. In: Cassell C, editor. Geriatric Medicine An Evidence Based Approach. Springer-Verlag; New York: 2003.
10. Kirkwood TB. *Understanding the odd science of aging*. Cell. 2005;120(4):437–47.
11. McGowan PO, Szyf M. *Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome*. Essays Biochem. 2010;48(1):275–87.
12. Kahn A, Fraga MF. *Epigenetics and aging: status, challenges, and needs for the future*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(2):195–8.
13. Lipsitz LA. *Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57(3):B115–25.

14. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, Guralnik JM, Leng SX, Semba RD, Walston JD, Blaum CS, Bandeen-Roche K. *Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64(10):1049–57.
15. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. *Frailty and respiratory impairment in older persons.* Am J Med. 2012;125(1):79–86.
16. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. *Role of frailty in patients with cardiovascular disease.* Am J Cardiol. 2009;103(11):1616–21.
17. Abadir PM. *The frail renin-angiotensin system.* Clin Geriatr Med. 2011;27(1):53–65.
18. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP. *Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(6):729–35.
19. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP. *Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study.* Arch Intern Med. 2002;162(20):2333–41.
20. Sullivan DH, Patch GA, Walls RC, Lipschitz DA. *Impact of nutrition status on morbidity and mortality in a select population of geriatric rehabilitation patients.* Am J Clin Nutr. 1990;51(5):749–58.
21. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. *Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population.* J Clin Epidemiol. 2000;53(6):579–87.
22. Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. *Weight change in old age and its association with mortality.* J Am Geriatr Soc. 2001;49(10):1309–18.
23. Rockwood K, Mitnitski A. *Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty.* Clin Geriatr Med. 2011 Feb;27(1):17-26.
24. Walston J, Robinson TN, Zieman S, et al. *Integrating frailty research into the medical specialties-report from a U13 conference.* J Am Geriatr Soc. 2017;65(10):2134-2139. doi: 10.1111/jgs.14902.
25. Carpenter CR, Gerson LW. Geriatric emergency medicine. In: LoCicero J 3rd, Rosenthal RA, Katlic MR, Pompei P, eds. *A supplement new frontiers in geriatrics*

- research: an agenda for surgical and related medical specialties.* American Geriatrics Society and John A.Hartford Foundation; 2007:45-72.
26. Jørgensen R, Brabrand M. *Screening of the frail patient in the emergency department: a systematic review.* Eur J Intern Med. 2017;45:71-73.
 27. Fehlmann CA, Patel D, McCallum J, Perry JJ, Eagles D. *Association between mortality and frailty in emergency general surgery: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Trauma Emerg Surg.2022;48(1):141-151.
 28. Carpenter CR, Shelton E, Fowler S, et al. *Risk factors and screening instruments to predict adverse outcomes for indifferentiated older emergency department patients: a systematic review and meta-analysis.* Acad Emerg Med. 2015;22 (1):1-21.
 29. Lewis ET, Dent E, Alkhouri H, et al. *Which frailty scale for patients admitted via emergency department? A cohort study.* Arch Gerontol Geriatr. 2019;80:104-114.
 30. Lee JH, Park YS, Kim MJ, Shin HJ, Roh YH, Kim JH, Chung HS, Park I, Chung SP. *Clinical Frailty Scale as a predictor of short-term mortality: A systematic review and meta-analysis of studies on diagnostic test accuracy.* Acad Emerg Med. 2022 Mar 29.
 31. Persico I, Cesari M, Morandi A, Haas J, Mazzola P, Zambon A, Annoni G, Bellelli G.J *Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.* Am Geriatr Soc. 2018 Oct;66(10):2022-2030.
 32. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. *A scoping review of the Clinical Frailty Scale.* BMC Geriatr. 2020 Oct 7;20(1):393.
 33. Basic D, Shanley C. *Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes.* J Aging Health. 2015; 27: 670-685.
 34. Wallis S.J.Wall J.Biram R.W.Romero-Ortuno R. *Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes.* QJM. 2015; 108: 943-949.
 35. Dent E, Kowal P, Hoogendoijk *Frailty measurement in research and clinical practice: A review.* EO.Eur J Intern Med. 2016 Jun;31:3-10.
 36. Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. *The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine.* Age Ageing. 2020;49(6):1071-1079.
 37. Rockwood K, Theou O. *Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources.* Can Geriatr J. 2020;23(3): 210-215.
 38. Bullard MJ, Musgrave E, Warren D, et al. *Revisions to the Canadian emergency department triage and acuity scale (CTAS) guidelines 2016.* CJEM. 2017;19(S2):S18-S27.

39. Pranata R, Henrina J, Lim MA, Lawrensia S, Yonas E, Vania R, Huang I, Lukito AA, Suastika K, Kuswardhani RAT, Setiati S. *Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: A systematic review and dose-response meta-analysis*. Arch Gerontol Geriatr. 2021
40. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, Bautmans I; Gerontopole Brussels Study group. *Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc. 2016 Dec 1;17(12):1163.
41. Chang SF, Lin PL. *Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies* Int J Nurs Stud 2015 52 1362-74.
42. Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. *Association of frailty with survival: a systematic literature review*. Ageing Res Rev 2013; 12 719-36.
43. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. *The association between geriatric syndromes and survival* J Am Geriatr Soc 2012; 60: 896-904.
44. Kojima G, Iliffe S, Walters K. *Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis*. Age Ageing. 2018 Mar 1;47(2):193-200.
45. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. *A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007; 62: 738-43.
46. Andrew M, Searle SD, McElhaney JE, McNeil SA, Clarke B, Rockwood K, Kelvin DJ. *COVID-19, frailty and long-term care: Implications for policy and practice*. J Infect Dev Ctries. 2020 May 31;14(5):428-432.
47. Tse G, Gong M, Nunez J, Sanchis J, Li G, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Wong WT, Wong SH, Wu WKK, Bazoukis G, Yan GX, Lampropoulos K, Baranchuk AM, Tse LA, Xia Y, Liu T, Woo J; International Health Informatics Study (IHIS) Network. *Frailty and Mortality Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc. 2017 Dec 1;18(12):1097.
48. Aucoin SD, Hao M, Sohi R, Shaw J, Bentov I, Walker D, McIsaac DI. *Accuracy and Feasibility of Clinically Applied Frailty Instruments before Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis*. Anesthesiology. 2020 Jul;133(1):78-95.
49. Fan Y, Huang J, Zhou Y, Gu X, Gong D. *Does the Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Older Persons Differ between Women and Men? A Meta-Analysis*. J Am Med Dir Assoc. 2021 Mar;22(3):606.e1-606.
50. Sanders JL, Boudreau RM, Fried LP, Walston JD, Harris TB, Newman AB. *Measurement of organ structure and function enhances understanding of the*

- physiological basis of frailty: the Cardiovascular Health Study.* J Am Geriatr Soc. 2011;59(9):1581–8.
51. Panayi AC, Orkaby AR, Sakthivel D, Endo Y, Varon D, Roh D, Orgill DP, Neppl RL, Javedan H, Bhasin S, Sinha I. *Impact of frailty on outcomes in surgical patients: A systematic review and meta-analysis.* Am J Surg. 2019 Aug;218(2):393-400.
 52. Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. *Prognostic significance of potential frailty criteria.* J Am Geriatr Soc. 2008;56(12):2211–116.
 53. Guille E, Ghisletta P, Armi F, Berchtold A, d'Epinay C, Michel J, de Ribaupierre A. *Dynamics of Frailty and ADL Dependence in a Five-Year Longitudinal Study of Octogenarians.* Research on Aging. 2008;30:299–317.
 54. Sourial N, Wolfson C, Bergman H, Zhu B, Karunananthan S, Quail J, Fletcher J, Weiss D, Bandeen-Roche K, Beland F. *A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional.* J Clin Epidemiol. 2010;63(6):647–54.
 55. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. *Accumulation of deficits as a proxy measure of aging.* ScientificWorldJournal. 2001;1:323–36.
 56. Rockwood K, Mitnitski A. *Frailty in relation to the accumulation of deficits.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(7):722–7.
 57. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. *Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70.* J Am Geriatr Soc. 2006;54(6):975–9.
 58. Rockwood K, Mitnitski A. *Limits to deficit accumulation in elderly people.* Mech Ageing Dev. 2006;127(5):494–6.
 59. Scheffer M. *Complex systems: Foreseeing tipping points.* Nature 2010; 467 (7314): 411–2.
 60. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. *A standard procedure for creating a frailty index.* BMC Geriatr. 2008;8:24.
 61. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC, 2012. *Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review.* J. Am. Geriatr. Soc 60, 1487–1492.
 62. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. *Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study.* J Am Geriatr Soc. 2009;57(5):830–9.
 63. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. *A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(7):738–43.

64. Kulminski AM, Ukrainseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. *Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study*. J Am Geriatr Soc. 2008;56(5):898–903.
65. Page MJ, Sterne J AC, Higgins JP, Egger M. *Investigating and Dealing with Publication Bias and Other Reporting Biases in Meta-Analyses of Health Research: A Review*. Research Synthesis Methods 2020.
66. Higgins JP, Thompson SG. *Quantifying Heterogeneity in a Meta-Analysis*. 2002. Statistics in Medicine 21 (11): 1539–58
67. Zambon, *Dispense del Corso di Epidemiologia*, Università degli Studi di Milano-Bicocca 2022.
68. Cochrane, *Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service*. London:Nuffield Provincial Hospital Trust 1972.
69. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. C.BMJ. 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
70. Light RJ, Pillemer DB. *Summing up. The science of reviewing research*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984.
71. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, Sibley S, Rockwood K. *The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med. 2017 Aug;43(8):1105-1122.
72. Zhao F, Tang B, Hu C, Wang B, Wang Y, Zhang L. *The impact of frailty on posttraumatic outcomes in older trauma patients: A systematic review and meta-analysis*. J Trauma Acute Care Surg. 2020 Apr;88(4):546-554.
73. Chang SF, Lin HC, Cheng CL. *The Relationship of Frailty and Hospitalization Among Older People: Evidence From a Meta-Analysis*. J Nurs Scholarsh. 2018 Jul;50(4):383-391.
74. Boakye D, Rillmann B, Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. *Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis*. Cancer Treat Rev. 2018 Mar;64:30-39.
75. Liang YD, Zhang YN, Li YM, Chen YH, Xu JY, Liu M, Li J, Ma Z, Qiao LL, Wang Z, Yang JF, Wang H. *Identification of Frailty and Its Risk Factors in Elderly Hospitalized Patients from Different Wards: A Cross-Sectional Study in China*. Clin Interv Aging. 2019 Dec 19;14:2249-225.

76. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, Mohammed MA, Parry J, Marshall T. *Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data*. Age Ageing. 2016 May; 45 (3): 353-60.
77. Zhang X, Dou Q, Zhang W, Wang C, Xie X, Yang Y, Zeng Y. *Frailty as a Predictor of All-Cause Mortality Among Older Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Am Med Dir Assoc. 2019 Jun;20(6):657-663.
78. Chang SF, Lin HC, Cheng CL. *The Relationship of Frailty and Hospitalization Among Older People: Evidence From a Meta-Analysis*. J Nurs Scholarsh. 2018 Jul;50(4):383-391.
79. Cunha AIL, Veronese N, de Melo Borges S, Ricci NA. *Frailty as a predictor of adverse outcomes in hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis*. Ageing Res Rev. 2019 Dec;56:100960.
80. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. *A multidimensional approach to frailty in older people*. Ageing Res Rev. 2020 Jul;60:101047.

Bibliografia degli Studi inclusi nella Meta-Analisi Studi CFS e mortalità breve termine

81. Belga S, Majumdar SR, Kahlon S, Pederson J, Lau D, Padwal RS, Forhan M, Bakal JA, McAlister FA.J *Comparing three different measures of frailty in medical inpatients: Multicenter prospective cohort study examining 30-day risk of readmission or death*. Hosp Med. 2016 Aug;11(8):556-62
82. Gregorevic KJ, Hubbard RE, Lim WK, Katz *The clinical frailty scale predicts functional decline and mortality when used by junior medical staff: a prospective cohort study*. B.BMC Geriatr. 2016 Jun 2;16:117
83. Rodrigues MK, Marques A, Lobo DML, Umeda IIK, Oliveira MF. *Pre-Frailty Increases the Risk of Adverse Events in Older Patients Undergoing Cardiovascular Surgery*. Arq Bras Cardiol. 2017 Oct;109(4):299-306
84. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Boumendil A, Cecconi M, Christensen S, Faraldi L, Fjølner J, Jung C, Marsh B,

- Moreno R, Oeyen S, Öhman CA, Pinto BB, Soliman IW, Szczeklik W, Valentin A, Watson X, Zaferidis T, Guidet B; VIP1 study group. *The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years)*. Intensive Care Med. 2017 Dec;43(12):1820-1828.
85. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Généreux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Morin JF, Popma JJ, Webb JG. *Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The Frailty–AVR Study*. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 8; 70(6):689-700.
86. Goeteyn J, Evans LA, De Cleyn S, Fauconnier S, Damen C, Hewitt J, Ceelen W; *Older Persons Surgical Outcomes Collaborative*. *Frailty as a predictor of mortality in the elderly emergency general surgery patient*. Acta Chir Belg. 2017 Dec;117(6):370-375
87. Ibitoye SE, Rawlinson S, Cavanagh A, Phillips V, Shipway DJH. *Frailty status predicts futility of cardiopulmonary resuscitation in older adults*. Age Ageing. 2021 .
88. Fernando SM, McIsaac DI, Rochwerg B, Cook DJ, Bagshaw SM, Muscedere J, Munshi L, Nolan JP, Perry JJ, Downar J, Dave C, Reardon PM, Tanuseputro P, Kyeremanteng K. *Frailty and associated outcomes and resource utilization following in-hospital cardiac arrest*. Resuscitation. 2020 Jan 1;146:138-144.
89. Kremer WM, Nagel M, Reuter M, Hilscher M, Michel M, Kaps L, Labenz J, Galle PR, Sprinzl MF, Wörns MA, Labenz C. *Validation of the Clinical Frailty Scale for the Prediction of Mortality in Patients With Liver Cirrhosis*. Clin Transl Gastroenterol. 2020 Jul;11(7).
90. Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, Marian-Crespo C, Romera-Ortega MÁ, Chamorro-Jambrina C, Estrella-Alonso A, Andrés-Esteban EM. *Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients*. J Crit Care. 2020 Feb;55:79-85.
91. Takauji S, Hifumi T, Saijo Y, Yokobori S, Kanda J, Kondo Y, Hayashida K, Shimazaki J, Moriya T, Yagi M, Yamaguchi J, Okada Y, Okano Y, Kaneko H, Kobayashi T, Fujita M, *Association between frailty and mortality among patients with accidental hypothermia: a nationwide observational study in Japan*. BMC Geriatr. 2021 Sep 25;21(1):507.
92. Beaubien-Souigny W, Yang A, Lebovic G, Wald R, Bagshaw SM. *Frailty status among older critically ill patients with severe acute kidney injury*. Crit Care. 2021 Feb 25;25(1):84.

93. Yin Y, Jang R, Xue L. *Comparison of three frailty measures for 90-day outcomes of elderly patients undergoing elective abdominal surgery*. ANZ J Surg. 2021 Mar;91(3):335-340.
94. Guan L, Soh CH, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. *Association of a modified laboratory frailty index with adverse outcomes in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT*. Mech Ageing Dev. 2022.
95. Kaeppli T, Rueegg M, Dreher-Hummel T, Brabrand M, Kabell-Nissen S, Carpenter CR, Bingisser R, Nickel CH. *Validation of the Clinical Frailty Scale for Prediction of Thirty-Day Mortality in the Emergency Department*. Ann Emerg Med. 2020 Sep;76(3):291-30.
96. De geer Fredrikson M, Tibblin AO. *Frailty predicts 30-day mortality in intensive care patients: A prospective prediction study*. Eur J Anaesthesiol. 2020 Nov;37(11):1058-1065.
97. Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. *The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine*. Age Ageing. 2020 Oct 23;49(6):1071-1079.
98. Andersen FH, Ariksen Haaland Ø, Klepstad P, Flaatten H. *Frailty and survival in elderly intensive care patients in Norway*. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Sep;65(8):1065-1072.
99. MacKenzie HT, Tugwell B, Rockwood K, Theou O. *Frailty and Diabetes in Older Hospitalized Adults: The Case for Routine Frailty Assessment*. Can J Diabetes. 2020 Apr;44(3):241-245.
100. Montgomery C, Stelfox H, Norris C, Rolfsen D, Meyer S, Zibdawi M, Bagshaw S. *Association between preoperative frailty and outcomes among adults undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study*. CMAJ Open. 2021 Jul 20;9(3):E777-787.
101. Wu HHL, Van Mierlo R, McLauchlan G, Challen K, Mitra S, Dhaygude AP, Nixon AC. *Prognostic performance of clinical assessment tools following hip fracture in patients with chronic kidney disease*. Int Urol Nephrol. 2021 Nov;53(11):2359-2367.
102. Darvall JN, Bellomo R, Bailey M, Young PJ, Rockwood K, Pilcher D. *Impact of frailty on persistent critical illness: a population-based cohort study*. Intensive Care Med. 2022 Mar;48(3):343-351.
103. Su RN, Lai WS, Hsieh CC, Jhang JN, Ku YC, Lien HI. *Impact of frailty on the short-term outcomes of elderly intensive care unit patients*. Nurs Crit Care. 2022 May 29.

104. Alakare J, Kemp K, Strandberg T, Castrén M, Tolonen J, Harjola VP. Low body temperature and mortality in older patients with frailty in the emergency department. Aging Clin Exp Res. 2022 Jun;34(6):1453-1457.
105. Iles KA, Duchesneau E, Strassle PD, Chrisco L, Howell TC, King B, Williams FN, Nizamani R. Higher Admission Frailty Scores Predict Increased Mortality, Morbidity, and Healthcare Utilization in the Elderly Burn Population. J Burn Care Res. 2022 Mar 23;43(2):315-322.

Studi CFS e mortalità a lungo termine

106. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, Löfmark R, Lindenberger M, Andersson D, Carlsson P. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Eur J Prev Cardiol. 2014 Oct;21(10):1216-24.
107. Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R. et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: A prospective cohort study. Open heart. 2015; 2
108. Bagshaw M, Majumdar SR, Rolfsen DB, Ibrahim Q, McDermid RC, Stelfox HT. A prospective multicenter cohort study of frailty in younger critically ill patients. Crit Care. 2016 Jun 6;20(1):175.
109. Ritt M, Ritt JI, Sieber CC, Gaßmann KG. Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. Clin Interv Aging. 2017 Feb 8;12:293-304.
110. Brummel NE, Bell SP, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Chandrasekhar R, Bernard GR, Dittus RS, Gill TM, Ely EW. Frailty and Subsequent Disability and Mortality among Patients with Critical Illness. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 1;196(1):64-72.
111. Chua XY, Toh S, Wei K, Teo N, Tang T, Wee SL. Evaluation of clinical frailty screening in geriatric acute care. J Eval Clin Pract. 2020 Feb;26(1):35-41.
112. Ellis HL, Wan B, Yeung M, Rather A, Mannan I, Bond C, Harvey C, Raja N, Duthey-Magni P, Rockwood K, Davis D, Searle SD. Complementing chronic frailty assessment at hospital admission with an electronic frailty index (FI-Laboratory) comprising routine blood test results. CMAJ. 2020 Jan 6;192(1):E3-E8.

113. Yoshioka N, Takagi K, Morishima I, Morita Y, Uemura Y, Inoue Y, Umemoto N, Shibata N, Negishi Y, Yoshida R, Tanaka A, Ishii H, Murohara T; N-Registry Investigators. *Influence of Preadmission Frailty on Short- and Mid-Term Prognoses in Octogenarians With ST-Elevation Myocardial Infarction*. Circ J. 2020;84(4):683.
114. García-Blas S, Cordero A, Diez-Villanueva P, Martinez-Avial M, Ayesta A, Ariza-Solé A, Mateus-Porta G, Martínez-Sellés M, Escribano D, Gabaldon-Perez A, Bodi V, Bonanad C. *Acute Coronary Syndrome in the Older Patient*. J Clin Med. 2021 Sep 14;10(18):4132.
115. Sun X, Shen Y, Ji M, Feng S, Gao Y, Yang J, Shen J. *Frailty is an independent risk factor of one-year mortality after elective orthopedic surgery: a prospective cohort study*. Aging (Albany NY). 2021 Feb 26;13(5):7190-7198.
116. Ekerstad N, Javadzadeh D, Alexander KP, Bergström O, Eurenius L, Fredrikson M, Gudnadottir G, Held C, Ängerud KH, Jahjah R, Jernberg T, Mattsson E, Melander K, Mellbin L, Ohlsson M, Ravn-Fischer A, Svensson L, Yndigegn T, Alfredsson J. *Clinical Frailty Scale classes are independently associated with 6-month mortality for patients after acute myocardial infarction*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022 Feb 8;11(2):89-98.
117. Braude P, Carter B, Parry F, Ibitoye S, Rickard F, Walton B, Short R, Thompson J, Shipway D.J. *Predicting 1 year mortality after traumatic injury using the Clinical Frailty Scale*. Am Geriatr Soc. 2022 Jan;70(1):158-167.
118. Engvig A, Wyller TB, Skovlund E, Ahmed MV, Hall TS, Rockwood K, Njaastad AM, Neerland BE. *Association between clinical frailty, illness severity and post-discharge survival: a prospective cohort study of older medical inpatients in Norway*. Eur Geriatr Med. 2022 Apr;13(2):453-461.
119. Zhang D, Tang W, Dou LY, Luo J, Sun Y. *Four different frailty models predict health outcomes in older patients with stable chronic obstructive pulmonary disease*. BMC Geriatr. 2022 Jan 16;22(1):57.
120. Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, Marian-Crespo C, Romera-Ortega MÁ, Chamorro-Jambrina C, Estrella-Alonso A, Andrés-Esteban EM. *Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients*. J Crit Care. 2020 Feb;55:79-85.
121. Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. *The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine*. Age Ageing. 2020 Oct 23;49(6):1071-1079.

122. Elliott A, Taub N, Banerjee J, Aijaz F, Jones W, Teece L, van Oppen J, Conroy S. *Does the Clinical Frailty Scale at Triage Predict Outcomes From Emergency Care for Older People?* Ann Emerg Med. 2021 Jun;77(6):620-627.
123. Kanenawa K, Yamaji K, Tashiro H, Morimoto T, Hiromasa T, Hayashi M, Hiramori S, Tomoi Y, Kuramitsu S, Domei T, Hyodo M, Ando K, Kimura T. *Frailty and Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention.* Am J Cardiol. 2021 Jun 1;148:22-29.
124. Montgomery C, Stelfox H, Norris C, Rolfsen D, Meyer S, Zibdawi M, Bagshaw S. *Association between preoperative frailty and outcomes among adults undergoing cardiac surgery: a prospective cohort study.* CMAJ Open. 2021 Jul 20;9(3):E777-E787.
125. Rueegg M, Nissen SK, Brabrand M, Kaepeli T, Dreher T, Carpenter CR, Bingisser R, Nickel CH. *The clinical frailty scale predicts 1-year mortality in emergency department patients aged 65 years and older.* Acad Emerg Med. 2022 May;29(5):572-580.

Studi FI e mortalità a lungo termine (popolazione generale)

126. Ravindrarajah R, Lee DM, Pye SR, Gielen E, Boonen S, Vanderschueren D, Pendleton N, Finn JD, Tajar A, O'Connell MD, Rockwood K, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M, Wu FC, O'Neill TW; European Male Aging Study Group. *The ability of three different models of frailty to predict all-cause mortality: results from the European Male Aging Study (EMAS).* Arch Gerontol Geriatr. 2013 Nov-Dec;57(3):360-8.
127. Lin SY, Lee WJ, Chou MY, Peng LN, Chiou ST, Chen LK. *Frailty Index Predicts All-Cause Mortality for Middle-Aged and Older Taiwanese: Implications for Active-Aging Programs.* PLoS One. 2016 Aug 18;11.
128. Bartley MM, Geda YE, Christianson TJ, Pankratz VS, Roberts RO, Petersen RC. *Frailty and Mortality Outcomes in Cognitively Normal Older People: Sex Differences in a Population-Based Study.* J Am Geriatr Soc. 2016 Jan;64(1):132-7.

129. St John PD, Tyas SL, Griffith LE, Menec V. *The cumulative effect of frailty and cognition on mortality - results of a prospective cohort study*. Int Psychogeriatr. 2017 Apr;29(4):535-543.
130. Hoogendoijk EO, Stoltz E, Oude Voshaar RC, Deeg DJH, Huisman M, Jeuring HW. *Trends in Frailty and Its Association With Mortality: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam, 1995-2016* Am J Epidemiol. 2021 Jul 1;190(7):1316-1323.
131. Fan J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Sun Z, Yang L, Chen Y, Du H, Li Z, Lei Y, Sun D, Clarke R, Chen J, Chen Z, Lv J, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. *Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study*. Lancet Public Health. 2020 Dec;5(12):e650-e660.
132. Romero-Ortuno R, Hartley P, Kenny RA, O'Halloran AM. *Frail by different measures: a comparison of 8-year mortality in The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)*. Eur Geriatr Med. 2022 Feb;13(1):279-284.

Studi CFS e mortalità a lungo termine (popolazione generale)

133. O'Caoimh R, Gao Y, Svendrovski A, Healy E, O'Connell E, O'Keeffe G, Cronin U, Igras E, O'Herlihy E, Fitzgerald C, Weathers E, Leahy-Warren P, Cornally N, Molloy DW. *The Risk Instrument for Screening in the Community (RISC): a new instrument for predicting risk of adverse outcomes in older adults*. BMC Geriatr. 2015 Jul 30;15:92.
134. Romero-Ortuno R, Hartley P, Kenny RA, O'Halloran AM. *Frail by different measures: a comparison of 8-year mortality in The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)*. Eur Geriatr Med. 2022 Feb;13(1):279-284.

Studi FI e mortalità a lungo termine (popolazione ricoverata in ospedale)

135. Hogan DB, Freiheit EA, Strain LA, Patten SB, Schmaltz HN, Rolfsen D, Maxwell CJ. *Comparing frailty measures in their ability to predict adverse outcome among older residents of assisted living*. BMC Geriatr. 2012 Sep 14;12:56.
136. Saum KU, Dieffenbach AK, Müezzinler A, Müller H, Holleczeck B, Stegmaier C, Butterbach K, Schick M, Canzian F, Stammer H, Boukamp P, Hauer K, Brenner H.

- Frailty and telomere length: cross-sectional analysis in 3537 older adults from the ESTHER cohort.* Exp Gerontol. 2014 Oct;58:250-5.
137. Tabue-Teguo M, Kelaiditi E, Demougeot L, Dartigues JF, Vellas B, Cesari M. *Frailty Index and Mortality in Nursing Home Residents in France: Results From the INCUR Study.* J Am Med Dir Assoc. 2015 Jul 1;16(7):603-6.
 138. Kaehr EW, Pape LC, Malmstrom TK, Morley JE. *FRAIL-NH Predicts Outcomes in Long Term Care.* J Nutr Health Aging. 2016 Feb;20(2):192-8.
 139. Srinonprasert V, Chalerm Sri C, Aekplakorn W. *Frailty index to predict all-cause mortality in Thai community-dwelling older population: A result from a National Health Examination Survey cohort..* Arch Gerontol Geriatr. 2018 Jul-Aug;77:124-128.
 140. Hao Q, Dong B, Yang M, Dong B, Wei Y. *Frailty and Cognitive Impairment in Predicting Mortality Among Oldest-Old People.* Front Aging Neurosci. 2018 Oct 18;10:295.
 141. Ma L, Zhang L, Sun F, Li Y, Tang Z. *Frailty in Chinese older adults with hypertension: Prevalence, associated factors, and prediction for long-term mortality.* J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Nov; 20(11).
 142. Salminen M, Viljanen A, Eloranta S, Viikari P, Wuorela M, Vahlberg T, Isoaho R, Kivelä SL, Korhonen P, Irljala K, Löppönen M, Viikari L. *Frailty and mortality: an 18-year follow-up study among Finnish community-dwelling older people.* Aging Clin Exp Res. 2020 Oct;32(10):2013-2019.
 143. Worthen G, Vinson A, Cardinal H, Doucette S, Gogan N, Gunaratnam L, Keough-Ryan T, Kiberd BA, Prasad B, Rockwood K, Sills L, Suri RS, Tangri N, Walsh M, West K, Yohanna S, Tennankore K. *Prevalence of Frailty in Patients Referred to the Kidney Transplant Waitlist.* Kidney360. 2021 May 27;2(8):1287-1295.
 144. Zhang D, Tang W, Dou LY, Luo J, Sun Y. *Four different frailty models predict health outcomes in older patients with stable chronic obstructive pulmonary disease.* BMC Geriatr. 2022 Jan 16;22(1):57.
 145. Benraad CEM, Haaksma ML, Karlietis MHJ, Oude Voshaar RC, Spijker J, Melis RJF, Olde Rikkert MGM. *Frailty as a predictor of mortality in older adults within 5 years of psychiatric admission.* Int J Geriatr Psychiatry. 2020 Jun;35(6):617-625.

Studi FI e mortalità a breve termine (popolazione ricoverata in ospedale)

146. Guan L, Soh CH, Reijntjers EM, Lim WK, Maier AB *Association of a modified laboratory frailty index with adverse outcomes in geriatric rehabilitation inpatients: RESORT*. Mech Ageing Dev. 2022 .
147. Cook MJ, Lunt M, Board T, O'Neill TW. *The impact of frailty on short-term mortality following primary total hip and knee arthroplasty due to osteoarthritis*. Age Ageing. 2022 Jun 1;51(6).