



«ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

«ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
– ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ»

«Διαχείριση Γήρανσης και Χρόνιων Νοσημάτων»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Αξιολόγηση της Ευπάθειας Πληθυσμού Ηλικιωμένων Ασθενών  
με Χρήση της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας»

Λεβεντούρη Αριστέα

Επιβλέπων καθηγητής: Σούλης Γεώργιος

Πάτρα, Ιούνιος 2022

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



«ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

«ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
– ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ»

«Αξιολόγηση της Ευπάθειας Πληθυσμού Ηλικιωμένων Ασθενών  
με Χρήση της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας»

Λεβεντούρη Αριστέα

Επιτροπή Επίβλεψης Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Σούλης Γεώργιος

MD, PhD

Μέλος ΣΕΠ - ΕΑΠ

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

Ανδριόπουλος Παναγιώτης

Μέλος ΣΕΠ - ΕΑΠ

Πάτρα, Ιούνιος 2022

*«Old age is not a disease. It is strength and survivorship, triumph over all kinds of  
vicissitudes and disappointments, trials and illnesses»*

*-Maggie Kuhn-*



## Περίληψη

Ο όρος γηριατρική ευπάθεια περιγράφει μια πολύπλοκη και ιδιαίτερα συχνή στους ηλικιωμένους κλινική οντότητα, η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια κατάσταση προοδευτικής συσσώρευσης ελλειμμάτων είτε ως ένα σύνδρομο με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, δηλωτικά της αυξημένης ευαλωτότητας των ατόμων στην επίδραση στρεσογόνων παραγόντων. Με δεδομένο ότι η παρουσία ευπάθειας έχει συνδεθεί με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας του γηριατρικού πληθυσμού, η εκτίμηση της εμφανίζει ιδιαίτερη κλινική αξία και δύναται να αποβεί καθοριστική, οδηγώντας στην υιοθέτηση των κατάλληλων μεθόδων πρόληψης και αντιμετώπισης του συνδρόμου. Παρ' όλα αυτά, στην κλινική πράξη οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας σπάνια ελέγχονται για την παρουσία ευπάθειας, η οποία ειδικά στην Ελλάδα φαίνεται να μην έχει μελετηθεί επαρκώς.

Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας ήταν η αξιολόγηση της ευπάθειας σε εξειδικευμένο πληθυσμό νοσηλευόμενων ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας σε ιδιωτική κλινική (n=60), με χρήση της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale). Έγινε επίσης διερεύνηση ύπαρξης τυχόν συσχέτισης της ευπάθειας με δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο) των ατόμων, καθώς και με συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους (συννοσηρότητες, πολυφαρμακία, διάρκεια νοσηλείας, κλινική έκβαση, επιπλοκές), ενώ εξετάστηκαν και οι παράγοντες που επηρέασαν τη θνητότητα. Μετά τη διενέργεια στατιστικής ανάλυσης, φάνηκε ότι στο δεδομένο δείγμα ασθενών, η βαθμολογία στην CFS κυμαινόταν μεταξύ 3 και 9 μονάδων, με μέση τιμή τις 6.2 μονάδες. Ο βαθμός ευπάθειας συσχετίστηκε θετικά με την ηλικία ( $r_{ho}=0.35$ ,  $p=0.006$ ). Ειδικότερα, οι ασθενείς άνω των 89 ετών εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερο CFS score συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας 65-84 ετών ( $p=0.008$ ). Προέκυψε ακόμη η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του βαθμού ευπάθειας κατά τη στιγμή της εισαγωγής με τη διάρκεια νοσηλείας ( $r_{ho}=0.33$ ,  $p=0.011$ ), καθώς και με τυχόν παρουσία ανοϊκής συνδρομής ( $p=0.008$ ) ή έλκους κατάκλισης ( $p=0.002$ ). Η διάγνωση έλκους κατάκλισης συνδέθηκε και με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας ( $p<0.001$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά υψηλότερο CFS score σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εξιτήριο ( $p=0.002$ ). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία, η διάρκεια νοσηλείας και η διάγνωση έλκους κατάκλισης, συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το βαθμό ευπάθειας των ατόμων, ο οποίος

φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα θανάτου των ασθενών, ανεξάρτητα από τις άλλες παραμέτρους. Μάλιστα, αύξηση του CFS score κατά 1 μονάδα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας κατά 2.7 φορές ( $p=0.012$ ). Συμπερασματικά λοιπόν, τα παραπάνω αποτελέσματα υποδηλώνουν την κλινική χρησιμότητα της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας και επιβάλλουν τη διεξαγωγή πρόσθετων κλινικών μελετών για την περαιτέρω διερεύνηση της, ιδιαίτερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με απώτερο στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής τους.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Γηριατρική Ευπάθεια, Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας, Νοσηλευόμενοι Ηλικιωμένοι Ασθενείς, Συννοσηρότητα, Άνοια, Έλκη κατάκλισης, Διάρκεια νοσηλείας, Θάνατος

## «Assessment of Frailty in Hospitalized Geriatric Patients Using the Clinical Frailty Scale»

Leventouri Aristeia

### **Abstract**

The term geriatric frailty describes a complex, and particularly common in the elderly, clinical entity which can be characterized either as a state of progressive accumulation of deficits or as a syndrome with specific phenotypic characteristics, indicative of the individual's increased vulnerability to stressors. Given that frailty's presence has been associated with a significant increase in morbidity and mortality of the geriatric population, its assessment has particular clinical value and could lead to the adoption of the appropriate methods for the syndrome's prevention and treatment. Nevertheless, in clinical practice, older patients are rarely screened for the presence of frailty, which, especially in Greece, does not seem to have been adequately studied.

The aim of this study was the assessment of frailty in a particular population of older adults which were hospitalized in a private clinic ( $n = 60$ ), using the Clinical Frailty Scale. The correlation of frailty with demographic characteristics (age, sex) of individuals, as well as with specific clinical parameters (comorbidities, polypharmacy, length of stay, clinical outcomes, complications) was also investigated, as well as the factors affecting patients' mortality. After performing statistical analysis, it appeared that the CFS score ranged from 3 to 9 points, with an average value of 6.2 points in the given sample of patients. There was also a statistically significant correlation between the degree of frailty and age ( $\rho = 0.35$ ,  $p = 0.006$ ). In particular, patients over 89 years of age showed a significantly higher CFS score compared to 65-84 year-old patients ( $p = 0.008$ ). There was also a statistically significant correlation between frailty's degree and the duration of hospitalization ( $\rho = 0.33$ ,  $p = 0.011$ ), as well as the presence of dementia ( $p = 0.008$ ) or pressure ulcers ( $p =$

0.002). The diagnosis of pressure ulcers was also associated with a statistically significant increase in mortality ( $p < 0.001$ ). In addition, patients who died had significantly higher frailty rates than those who were discharged ( $p = 0.002$ ). After multifactorial analysis, age, duration of hospitalization and diagnosis of pressure ulcers were independently correlated with the individuals' CFS score, which also seemed to significantly affect patients' death probability, regardless of other parameters. In fact, an 1-point CFS score increase led to a statistically significant increase in mortality by 2.7 times ( $p = 0.012$ ). In conclusion, these results indicate the clinical utility of CFS, and so additional clinical trials are required for its further investigation, especially in hospitalized geriatric patients, with the ultimate goal of improving their prognosis and quality of life.

**Keywords:** Geriatric Frailty, Clinical Frailty Scale, Elderly Impatients, Multimorbidity, Dementia, Pressure Ulcers, Length of Stay, Death

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract .....	vii
Περιεχόμενα .....	ixx
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων .....	x
Κατάλογος Πινάκων .....	xii
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xiii
1. Θεωρητικό μέρος .....	1
1.1 Εισαγωγή .....	1
1.2 Ορισμός γηριατρικής ευπάθειας.....	3
1.2.1 Φαινότυπος ευπάθειας (FP) .....	4
1.2.2 Δείκτης ευπάθειας (FI) – Θεωρία συσσώρευσης ελλειμμάτων .....	7
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	9
1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί – Αιτιολογικοί παράγοντες.....	12
1.4.1 Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής και του ανοσιακού συστήματος.....	14
1.4.2 Ο ρόλος του μυοσκελετικού συστήματος .....	15
1.4.3 Ο ρόλος του ενδοκρινικού συστήματος .....	16
1.4.4 Ο ρόλος του νευρικού συστήματος.....	17
1.4.5 Πολυπαραγοντική αιτιολογία του συνδρόμου ευπάθειας.....	18
1.5 Αξιολόγηση γηριατρικής ευπάθειας.....	19
1.5.1 Κλινική εικόνα .....	19
1.5.2 Κλίμακες – Εργαλεία εκτίμησης.....	19
1.5.3 Διαγνωστικός Αλγόριθμος .....	30
1.6 Η σημασία εκτίμησης της γηριατρικής ευπάθειας .....	31
1.6.1 Κλινική χρησιμότητα .....	31
1.6.2 Συσχέτιση ευπάθειας & συννοσηρότητας (comorbidity)–αναπηρίας (disability) .....	34
1.6.3 Συσχέτιση ευπάθειας & πολυφαρμακίας (polypharmacy).....	36
1.7 Διαχείριση γηριατρικής ευπάθειας – Τεχνικές πρόληψης & αντιμετώπισης.....	37
1.7.1 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις .....	38
1.7.2 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι .....	40
2. Ερευνητικό μέρος.....	43
2.1 Σκοπός μελέτης .....	43
2.2 Υλικά & Μέθοδος .....	44
3. Αποτελέσματα.....	46
4. Συζήτηση.....	60
5. Συμπεράσματα .....	74
Βιβλιογραφία.....	75

## Κατάλογος Εικόνων & Σχημάτων

- Εικόνα 1: Κύκλος ευπάθειας. Fried, L. P., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156.....5
- Εικόνα 2: FI 46 ελλειμμάτων. Blodgett, J., et al. (2015). Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Archives of gerontology and geriatrics*, 60(3), 464–470.. 8
- Εικόνα 3: Παθογένεια ευπάθειας. Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*, 9, 433–441. .... 14
- Εικόνα 4: Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας. Vrettos, I., et al. (2021). Validation of the revised 9-scale clinical frailty scale (CFS) in Greek language. *BMC Geriatrics*. 21... .....21
- Εικόνα 5: Κλίμακα Ευπάθειας Edmonton. Rolfson, D.B., et al. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*, 35(5), 526–529. ....24
- Εικόνα 6: Ερωτηματολόγιο PRISMA-7. Raïche, M., Hébert, R., & Dubois, M. F. (2008). PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Archives of gerontology and geriatrics*, 47(1), 9–18. ....26
- Εικόνα 7: Ερωτηματολόγιο Sherbrooke. Hébert, R., et al. (1996). Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline. *Age and ageing*, 25(2), 159–167. ....27
- Εικόνα 8: Δείκτης SOF. Ensrud, K. E., et al. (2008). Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Archives of internal medicine*, 168(4), 382–389.....29
- Εικόνα 9: Ευπάθεια & συννοσηρότητα - αναπηρία. Fried, L. P., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156 .....35

Σχήμα 1 Κλινική έκβαση ασθενών .....	47
Σχήμα 2 Ποσοστό επιπλοκών .....	48
Σχήμα 3 Ποσοστά συνοδών νοσημάτων .....	49
Σχήμα 4 Κατανομή CFS score ασθενών .....	51
Σχήμα 5 CFS score & κλινική έκβαση .....	52
Σχήμα 6 CFS score & ηλικία .....	53
Σχήμα 7 CFS score & διάρκεια νοσηλείας .....	54
Σχήμα 8 CFS score & παρουσία ανοϊκής συνδρομής .....	56
Σχήμα 9 CFS score & παρουσία έλκους κατάκλισης .....	56

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Δημογραφικά & κλινικά στοιχεία ασθενών .....	47
Πίνακας 2: Ποσοστά συννοσηρότητας & συνοδών νοσημάτων .....	49
Πίνακας 3: Τιμές CFS .....	50
Πίνακας 4: CFS score & δημογραφικά - κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.....	51
Πίνακας 5: CFS score & ηλικία – διάρκεια νοσηλείας.....	53
Πίνακας 6: CFS score & συννοσηρότητα – συνοδά νοσήματα .....	55
Πίνακας 7: Θνητότητα & συννοσηρότητα – συνοδά νοσήματα.....	57
Πίνακας 8: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης (Συσχέτιση του CFS score με την ηλικία, τη διάρκεια νοσηλείας και το έλκος κατάκλισης) .....	58
Πίνακας 9: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης (Συσχέτιση της πιθανότητας θανάτου με το CFS score).....	59

## Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

FP	Frailty Phenotype
FI	Frailty Index
CFS	Clinical Frailty Scale
CHS	Cardiovascular Health Study
CES–D	Center for Epidemiological Studies–Depression scale
ADLs	Activities of Daily Living
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
IADLs	Instrumental Activities of Daily Living
BMI	Body Mass Index
SHARE	Survey of Health, Aging and Retirement in Europe
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
IL-6	Interleukin-6
CRP	C-Reactive Protein
CMV	Cytomegalovirus
IGF-1	Insulin Growth Factor-1
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-a
GH	Growth Hormone
HIV	Human Immunodeficiency Virus
EFS	Edmonton Frail Scale
PRISMA-7	Program on Research for Integrating Services for the Maintenance of Autonomy-7
SPPB	Short Physical Performance Battery
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
GDS	Geriatric Depression Scale
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
SASP	Senescence-Associated Secretory Phenotype
LIFE	Lifestyle Interventions and Independence for Elders
AD	Alzheimer’s Disease
CaMos	Canadian Multicentre Osteoporosis Study
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate

ΣΒ	Σωματικό βάρος
αΜΕΑ	Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΑΕΕ	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

## 1. Θεωρητικό μέρος

### 1.1 Εισαγωγή

Η έγκαιρη αναγνώριση των ευπαθών ατόμων, σε συνδυασμό με την ορθή εκτίμηση της κατάστασής τους αλλά και την εφαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων πρόληψης και αντιμετώπισης της ευπάθειας, αποτελούν ορισμένους από τους κυριότερους στόχους της σύγχρονης γηριατρικής επιστήμης. Ωστόσο, οι επαγγελματίες υγείας εμφανίζονται συχνά απροετοίμαστοι για την υιοθέτηση ενός ολιστικού και προσανατολισμένου στη λειτουργικότητα μοντέλου φροντίδας που απαιτείται για τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ADVANTAGE JA, 2018). Η εξασφάλιση της παροχής ποιοτικής και ολοκληρωμένης φροντίδας υγείας στο διαρκώς αυξανόμενο γηριατρικό πληθυσμό αποτελεί λοιπόν βασική επιδίωξη (Chen et al., 2014). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών υπολογίζονταν σε 461 εκατομμύρια το 2004, ενώ εκτιμάται ότι ο αριθμός τους θα αγγίξει τα 2 δισεκατομμύρια έως το 2050 (Clegg et al., 2013). Δεν υπάρχουν παρ' όλα αυτά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης συνοδεύεται και από αντίστοιχη βελτίωση του επιπέδου υγείας του γηριατρικού πληθυσμού (Gabrovec et al., 2019). Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι ηλικιωμένοι φαίνεται να αποτελούν το 24% των ατόμων που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, καθώς και το 47% εκείνων που τελικά θα εισαχθούν στο νοσοκομείο (Shrier et al., 2021). Είναι γεγονός ότι τα ταχέως αυξανόμενα ποσοστά γήρανσης αποτελούν παγκόσμια πρόκληση και επιφέρουν σοβαρές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις, αυξάνοντας την κατανάλωση των πόρων, τις δαπάνες υγείας, και δυσχεραίνοντας σε μεγάλο βαθμό τον ορθό και αποτελεσματικό σχεδιασμό στον υγειονομικό τομέα (Basic et al., 2015). Αλλά και σε ατομικό επίπεδο, η γήρανση είναι μια διαδικασία που σχετίζεται με την έκπτωση και σταδιακή απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού, η οποία χαρακτηρίζεται ως ενδογενής, προοδευτική και συνήθως καταστροφική για το άτομο. Το κλινικό σύνδρομο της ευπάθειας συνιστά μάλιστα μια από τις πιο προβληματικές εκδηλώσεις της γήρανσης και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, αναπηρίας, ανάγκης για μακροχρόνια φροντίδα αλλά και θανάτου. Η ανάπτυξη επομένως ολοένα και περισσότερο αξιόπιστων και αποτελεσματικών εργαλείων εκτίμησης και αξιολόγησης της βαρύτητας της ευπάθειας, καθώς και η εφαρμογή τους ως εξέταση ρουτίνας, ειδικά στις δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, καθίσταται ιδιαίτερα

σημαντική για την αναβάθμιση της παρεχόμενης γηριατρικής φροντίδας (Clegg et al., 2013). Το γεγονός αυτό προϋποθέτει και την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών κυτταρικής βλάβης και επιδιόρθωσης, για την αποσαφήνιση της μοριακής βάσης της γήρανσης και κατ' επέκταση της ευπάθειας (Rockwood et al., 2018).

Αν και ο όρος “ευπάθεια” χρησιμοποιείται εδώ και πολλά έτη στο χώρο της γηριατρικής, μέχρι πρόσφατα παρέμενε ασαφής, βασιζόμενος κυρίως στην κλινική εμπειρία των επαγγελματιών υγείας (Chen et al., 2014. WHO, 2017). Οι κλινικοί ιατροί περιέγραφαν άτυπα ως «ευπαθείς» τους ηλικιωμένους με προβλήματα αδυναμίας, κόπωσης ή αστάθειας, χωρίς την ύπαρξη σαφών κριτηρίων που να προσδιορίζουν την ευπάθεια ως ξεχωριστή κλινική οντότητα, διαφοροποιώντας την από την αναπηρία και τη συννοσηρότητα (Woods et al., 2005). Φαίνεται επίσης ότι ελάχιστες χώρες είχαν υιοθετήσει μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση ή τη διαχείριση της κατάστασης ευπάθειας (Γαλλία, Βέλγιο, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ισπανία, Ιρλανδία). Αλλά και στον τομέα της πρόληψης ουσιαστικά μέτρα φαίνεται να είχαν ληφθεί μόνο από 3 Ευρωπαϊκές χώρες, την Ισπανία, τη Φινλανδία και την Ιταλία (Gabrovec et al., 2019). Ωστόσο, ιδιαίτερα κατά τις 2 τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσο αφορά τη διερεύνηση της γηριατρικής ευπάθειας, με εντυπωσιακή αύξηση του αριθμού των σχετικών δημοσιεύσεων, καθώς και με την ανάληψη πρωτοβουλιών για την επίτευξη ομοφωνίας σχετικά με το συγκεκριμένο φαινόμενο, σε διεθνές επίπεδο (Kojima et al., 2020. WHO, 2017). Ιδιαίτερα ενθαρρυντική υπήρξε και η ανάπτυξη της κοινής δράσης ADVANTAGE (2014-2020), μιας πρωτοβουλίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με στόχο την αναγνώριση της σημασίας του συνδρόμου, την καλύτερη κατανόηση του και τη διαμόρφωση ενός κοινού πλάνου διαχείρισης της ευπάθειας που να αφορά την πολιτεία, τους επαγγελματίες υγείας, αλλά και τα ίδια τα άτομα και τους φροντιστές τους (ADVANTAGE JA, 2018). Προτεραιότητα του συγκεκριμένου προγράμματος ήταν η εξασφάλιση της βέλτιστης φροντίδας των ευπαθών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας και της ελάττωσης των ποσοστών ανικανότητας και δυσλειτουργίας, καταστάσεων με τις οποίες έρχονται συχνά αντιμέτωπα, μέσω της διαμόρφωσης κοινών κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και τη διαχείριση του συνδρόμου από όλα τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Gabrovec et al., 2019). Είναι γεγονός ότι η εγκαθίδρυση της διενέργειας προληπτικών ελέγχων και της εφαρμογής κατάλληλων και αποτελεσματικών μέτρων αντιμετώπισης της ευπάθειας, συνιστά πλέον αδήριτη ανάγκη (Morley et al., 2013).

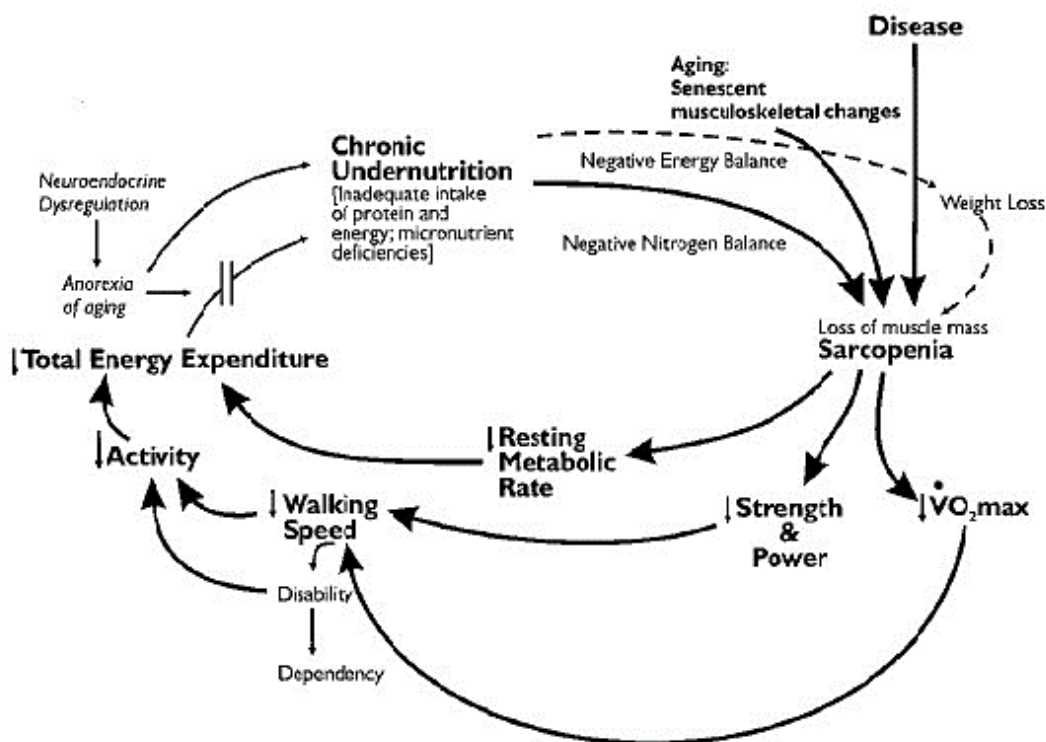
## 1.2 Ορισμός γηριατρικής ευπάθειας

Πριν το 2001, η έννοια της ευπάθειας ήταν παρούσα στη βιβλιογραφία μόνο ως στατιστικός όρος, ο οποίος περιέγραφε τη διαφοροποίηση στα ποσοστά εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών από άτομα με τον ίδιο βαθμό έκθεσης σε κάποιο βλαπτικό παράγοντα (Rockwood et al., 2018). Σήμερα, ως γηριατρική ευπάθεια ορίζεται η σχετιζόμενη με την ηλικία, σταδιακή έκπτωση τους λειτουργίας των φυσιολογικών συστημάτων του ατόμου, με συνέπεια την ελάττωση των εγγενών ικανοτήτων του, την αυξημένη ευαισθησία του σε στρεσογόνους παράγοντες και τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ποικίλων αρνητικών συμβαμάτων σχετιζόμενων με την υγεία του (WHO, 2015). Αποτελεί μια κλινικά διακριτή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαλωτότητα, λόγω της μείωσης των φυσιολογικών εφεδρειών του οργανισμού, καθώς και της υπολειτουργίας πολλαπλών οργάνων κατά συνέπεια της γήρανσης (Chen et al., 2014. Clegg et al., 2013. Fried et al., 2001). Ως αποτέλεσμα, σε συνθήκες στρες επάγονται δυσανάλογες μεταβολές στο επίπεδο υγείας του ατόμου (Church et al., 2020). Για παράδειγμα, η χορήγηση ενός νέου φαρμάκου, μια ήπια λοίμωξη ή μια χειρουργική επέμβαση χαμηλού κινδύνου μπορεί να προκαλέσουν την εξάρτηση, την αναπηρία ή την εκδήλωση αστάθειας, πτώσεων ή και ντελίριου σε ένα μέχρι πρότινος υγιές και ανεξάρτητο άτομο μεγαλύτερης ηλικίας (Clegg et al., 2013). Αν και στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό, είναι κοινώς αποδεκτό ότι η ευπάθεια συνιστά κλινικό σύνδρομο, ενδεικτικό του υψηλού κινδύνου που συνεπάγεται η επίδραση βλαπτικών παραγόντων, οδηγώντας συχνά το άτομο σε λειτουργική ανεπάρκεια (Morley et al., 2013). Επίσης, αν και το συγκεκριμένο σύνδρομο έχει μελετηθεί κυρίως σε ενήλικες άνω των 65 ετών, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να αφορά και άτομα μικρότερης ηλικίας (Blodgett et al., 2015) Επισημαίνεται ακόμη ότι πρόκειται για κατάσταση εξελισσόμενη που μπορεί να είναι αναστρέψιμη ή μερικώς ελεγχόμενη με την εφαρμογή των κατάλληλων παρεμβάσεων (WHO, 2015), όπως είναι η άσκηση, η επαρκής πρόσληψη θερμίδων και πρωτεϊνών, η χορήγηση βιταμίνης D και η αντιμετώπιση της πολυφαρμακίας (Rockwood et al., 2018). Τέλος, τονίζεται η σημασία αξιολόγησης της ευπάθειας κατά την παροχή πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στους ηλικιωμένους, καθώς και η αναγκαιότητα ευαισθητοποίησης και εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της (Morley et al., 2013).

Βασιζόμενες στο παραπάνω εννοιολογικό πλαίσιο, έχουν αναπτυχθεί δύο κυρίαρχες προσεγγίσεις αναφορικά με την έννοια της ευπάθειας: ο φαινότυπος ευπάθειας (frailty phenotype: FP) και ο δείκτης ευπάθειας (frailty index: FI) (Chen et al., 2014). Μελέτες υποστηρίζουν ότι πρόκειται για δύο μοντέλα που αλληλοεπικαλύπτονται και εμφανίζουν παρόμοια διαγνωστική και προγνωστική αξία, αν και σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές ο δείκτης ευπάθειας υπερέχει ως προς την ικανότητα πρόβλεψης των ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων για τα άτομα (Kojima et al., 2018).

### 1.2.1 Φαινότυπος ευπάθειας (FP)

Ο φαινοτυπικός ορισμός της ευπάθειας προτάθηκε από τους Fried et al. βασιζόμενος στα δεδομένα της Μελέτης Καρδιαγγειακής Υγείας (Cardiovascular Health Study/ CHS) που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ με τη συμμετοχή 5.317 ατόμων που διέμεναν στην κοινότητα, ηλικίας άνω των 65 ετών. Διατυπώθηκε λοιπόν η υπόθεση ότι η ευπάθεια συνιστά μια αλυσίδα συγκεκριμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που οδηγούν στην αναγνώριση του συνδρόμου. Ο φαύλος κύκλος των κλινικών εκδηλώσεων φαίνεται να επάγεται μέσω δυο διαφορετικών μονοπατιών. Αφ' ενός η ευπάθεια είναι αποτέλεσμα των φυσιολογικών αλλαγών που συντελούνται στον οργανισμό λόγω της γήρανσης, όπως είναι οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές του μυοσκελετικού συστήματος που οδηγούν σε σαρκοπενία, καθώς και η νευροενδοκρινική απορρύθμιση που μπορεί να προκαλέσει ανορεξία και χρόνια υποσιτισμό. Αφ' ετέρου, μπορεί να οφείλεται στην παρουσία σοβαρής νόσου ή συννοσηρότητας, παραγόντων που επιδρούν σε οποιοδήποτε σημείο του φαύλου κύκλου της ευπάθειας, καθιστώντας την κλινικά έκδηλη, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (Fried et al., 2001).



Εικόνα 1: Κύκλος ευπάθειας. Fried, L. P., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3).

Σύμφωνα με το φαινοτυπικό ορισμό - FP λοιπόν, η ευπάθεια θεωρείται κλινικό σύνδρομο για τη διάγνωση του οποίου πρέπει να είναι παρόντα τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω 5 φαινοτυπικά στοιχεία της αλυσίδας: (Fried et al., 2001. Chen et al., 2014. Clegg et al., 2013)

1. Ακούσια απώλεια βάρους: αυτοαναφερόμενη απώλεια > 4-5 kg του σωματικού βάρους του ατόμου κατά τη διάρκεια του περασμένου έτους
2. Μυϊκή αδυναμία: μειωμένη ισχύς δραγμού, η οποία ανήκει στο κατώτερο 20% των προσαρμοσμένων τιμών βάσει φύλου και δείκτη μάζας σώματος
3. Κόπωση – Μειωμένη αντοχή: αυτοαναφερόμενη κόπωση, παρούσα τουλάχιστον 3 μέρες την εβδομάδα, προσδιοριζόμενη με τη χρήση ερωτήσεων της κλίμακας κατάθλιψης του κέντρου επιδημιολογικών μελετών (Center for Epidemiological Studies–Depression scale/ CES–D)
4. Βραδύτητα: μειωμένη ταχύτητα βάρδισης απόστασης περίπου 4.5 μέτρων, που ανήκει στο κατώτερο 20% των προσαρμοσμένων τιμών βάσει φύλου και ύψους

5. Χαμηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας: μειωμένη κατανάλωση ενέργειας <383 kcal/εβδομάδα για τους άνδρες και < 270 kcal/ εβδομάδα για τις γυναίκες

Ως προς τη συχνότητα των παραπάνω χαρακτηριστικών του συνδρόμου, στα πλαίσια της μελέτης των Fried et al., κόπωση παρατηρήθηκε στο 17%, απώλεια βάρους στο 6%, μειωμένη δραστηριότητα στο 22%, χαμηλή ταχύτητα βάδισης στο 20% και μειωμένη ισχύς δραγμού επίσης στο 20% των ευπαθών ηλικιωμένων. Σε περίπτωση που πληρούνται μόνο 1 ή 2 από τα προαναφερόμενα κριτήρια, το άτομο χαρακτηρίζεται προ – ευπαθές, γεγονός που σημαίνει ότι εμφανίζει σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου στο διάστημα των ακόλουθων 3-4 ετών (Fried et al., 2001).

Με τον παραπάνω ορισμό, η έννοια της ευπάθειας διαφοροποιείται από την ανικανότητα εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (ADLs), καθώς και από τη συννοσηρότητα, δηλαδή την ταυτόχρονη παρουσία πολλαπλών νοσημάτων, αν και σε ένα βαθμό πρόκειται για έννοιες που αλληλοεπικαλύπτονται και λειτουργούν ως αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την υγεία των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Φαίνεται λοιπόν ότι δεν πρόκειται για όρους συνώνυμους, καθώς η συννοσηρότητα μπορεί να θεωρηθεί και ως αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης του συνδρόμου, ενώ η ανικανότητα αποτελεί ανεπιθύμητη έκβαση της ευπάθειας (Chen et al., 2014).

Η χρήση του κλινικού φαινοτύπου μπορεί να αποτελέσει τη βάση του προληπτικού ελέγχου των ηλικιωμένων για την έγκαιρη αναγνώριση τους ευπάθειας, παρέχοντας στους κλινικούς ιατρούς σαφή και αξιόπιστα κριτήρια (Fried et al., 2001). Ωστόσο, ο αντικειμενικός προσδιορισμός των μεταβλητών του δεν είναι ιδιαίτερα εύκολος στην κλινική πράξη (Blodgett et al., 2015). Ιδιαίτερα, η εκτίμηση της δύναμης δραγμού, της ταχύτητας βάδισης και του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας προϋποθέτει τη γνώση των αντίστοιχων φυσιολογικών τιμών του γηριατρικού πληθυσμού, αλλά και την πραγματοποίηση προσαρμογών ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και τη σωματική διάπλαση του ατόμου (Ensrud et al., 2008). Φαίνεται ακόμη ότι ο FP αγνοεί σημαντικές παραμέτρους, όπως για παράδειγμα την τυχόν παρουσία γνωστικής έκπτωσης (Clegg et al., 2013), ενώ δεν παρέχει πληροφορίες για τη βαρύτητα του συνδρόμου, κατηγοριοποιώντας απλά τα άτομα σε υγιή, προ-ευπαθή και ευπαθή (Blodgett et al., 2015).

### 1.2.2 Δείκτης ευπάθειας (FI) – Θεωρία συσσώρευσης ελλειμμάτων

Σύμφωνα με τους Mitnitski et al. (2002) και Rockwood et al. (2005), η ευπάθεια χαρακτηρίζεται ως μια κατάσταση συσσώρευσης πολλαπλών επίκτητων ελλειμμάτων, τα οποία σχετίζονται με την ηλικία, εμφανίζουν αρνητικές επιδράσεις στην υγεία των ατόμων, ενώ δεν απαντώνται σε ποσοστό >80% του γηριατρικού πληθυσμού αλλά ούτε και σε συχνότητα <1%, γεγονός που θα μείωνε τη διαγνωστική τους αξία. Η συγκεκριμένη θεωρία συνάδει με τα κύρια στοιχεία που συνθέτουν την έννοια της ευπάθειας, δηλαδή την ανεπάρκεια των ομοιοστατικών μηχανισμών, και τις μειωμένες εφεδρείες πολλαπλών βιολογικών συστημάτων, που συμβάλλουν αθροιστικά στην αύξηση της θνητότητας. Στα πιθανά ελλείμματα μπορούν να συμπεριληφθούν 92 διαφορετικά συμπτώματα, σημεία, μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα, φυσικά νοσήματα, σωματικές και νοητικές δυσλειτουργίες, τυχόν ανικανότητα εκτέλεσης ADLs, κοινά γηριατρικά σύνδρομα, καθώς και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες κινδύνου. Ο δείκτης ευπάθειας υπολογίζεται ως ποσοστό % του αριθμού των παρατηρούμενων ελλειμμάτων επί του συνόλου των πιθανών διαταραχών. Ως κρίσιμο όριο ευπάθειας θεωρείται το 20%, ενώ σε περίπτωση που ο FI υπερβαίνει την τιμή του 67%, ο ηλικιωμένος θεωρείται ότι αντιμετωπίζει υψηλό κίνδυνο κατάρρευσης (Clegg et al., 2013). Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η ποσοτικοποίηση του επιπέδου υγείας των ατόμων. Η επιτυχημένη και υγιής γήρανση φαίνεται να χαρακτηρίζεται κατά μέσο όρο από ετήσια συσσώρευση ελλειμμάτων περίπου 3%, με εξαίρεση τους ηλικιωμένους που εμφανίζουν γνωστική έκπτωση. Για την εκτίμηση του βαθμού ευπάθειας, ο αριθμός των παρατηρούμενων ελλειμμάτων συγκρίνεται με τον αντίστοιχο μέσο όρο που καταγράφεται σε άτομα της ίδιας ηλικιακής ομάδας (Mitnitski et al., 2002). Σύμφωνα με έρευνες, ο αριθμός των εξεταζόμενων διαταραχών μπορεί να περιοριστεί έως και τις 30 χωρίς να επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό η εγκυρότητα του δείκτη (Clegg et al., 2013). Στην αρχική μελέτη των Mitnitski et al. (2002) που αφορούσε την εκτίμηση της ευπάθειας σε πληθυσμό περίπου 3.000 ατόμων άνω των 65 ετών στον Καναδά (Canadian Study of Health and Aging/ CSHA), εξετάσθηκε η παρουσία 20 διαφορετικών ελλειμμάτων, ενδεικτικών της απώλειας λειτουργικότητας, της παρουσίας αισθητηριακών διαταραχών καθώς και άλλων ιατρικών και συμπεριφορικών προβλημάτων των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Συγκεκριμένα ελέγχθηκαν: οι διαταραχές όρασης και ακοής, η μειωμένη κινητικότητα, τα αγγειακά προβλήματα, οι διαταραχές βάδισης, η μειωμένη αίσθηση των δονήσεων, η δυσκολία εκτέλεσης ADLs και IADLs (π.χ. μαγειρική,

προσωπική υγιεινή, ντύσιμο) οι δερματικές εκδηλώσεις, ο τρόμος ηρεμίας, οι μεταβολές του ύπνου, οι διαταραχές του ουροποιητικού, τα γαστρεντερικά προβλήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και οι διαταραχές μυϊκού τόνου των άκρων. Ο συγκεκριμένος δείκτης FI, αντιπροσωπευτικός της βιολογικής γήρανσης του οργανισμού, εμφάνισε αυξημένη ευαισθησία και μεγαλύτερη αξιοπιστία συγκριτικά με τη χρονολογική ηλικία των ατόμων ως προς την πρόβλεψη της πιθανότητας θανάτου.

Στη μεταγενέστερη μελέτη NHANES, η παρουσία ευπάθειας αξιολογήθηκε με τη χρήση FI 46 πεδίων, τα οποία περιγράφονται στην παρακάτω εικόνα, με τα εξεταζόμενα ελλείμματα να αφορούν τη συννοσηρότητα, τη λειτουργικότητα και την παρουσία συγκεκριμένων συμπτωμάτων, σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων των ηλικιωμένων. Οι υγιείς είχαν  $FI < 0.10$ , τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με  $0.10 < FI < 0.21$  χαρακτηρίστηκαν ευάλωτα, τα άτομα με  $0.21 < FI < 0.45$  θεωρήθηκαν ευπαθή, ενώ ακόμα μεγαλύτερο βαθμό ευπάθειας κρίθηκε ότι αντιμετώπιζαν εκείνοι που σημείωσαν  $FI \text{ score} > 0.45$  (Blodgett et al., 2015).

46 deficits included in frailty index.

Comorbidities	Signs/symptoms
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stroke</li> <li>Thyroid condition</li> <li>Cancer</li> <li>Heart attack</li> <li>Heart disease</li> <li>Ever had high blood pressure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Heart rate at rest</li> <li>Systolic blood pressure</li> <li>Cough regularly</li> <li>Leaked/lost control or urine</li> <li>General vision</li> <li>Difficulty seeing steps/curbs in dim light</li> <li>General hearing</li> <li>Confusion or inability to remember things</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Angina/angina pectoris</li> <li>Osteoporosis</li> </ul>	<p>Lab values</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Homocysteine (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</li> <li>Folate, serum (nmol/L)</li> <li>Glycohemoglobin (%)</li> <li>Red blood cell count (million cells/<math>\mu\text{L}</math>)</li> <li>Hemoglobin (g/dL)</li> <li>Red cell distribution width (%)</li> <li>Lymphocyte percent (%)</li> <li>Segmented neutrophils percent (%)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes</li> <li>Arthritis</li> <li>Ever had broken hip</li> </ul>	<p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medications</li> <li>Self-reported health</li> <li>Health compared to 1 year ago</li> <li>Frequency of healthcare use</li> <li>Overnight hospital stays</li> </ul>
<p>Function</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Difficulty using fork and knife</li> <li>Difficulty dressing yourself</li> <li>Difficulty getting in/out of bed</li> <li>Difficulty standing up from armless chair</li> <li>Difficulty managing money</li> <li>Difficulty preparing meals</li> <li>Difficulty standing for long periods of time</li> <li>Difficult stooping, crouching, kneeling</li> <li>Difficulty grasping/holding small objects</li> <li>Difficulty lifting or carrying</li> <li>Difficulty pushing or pulling large objects</li> <li>Difficult attending social event</li> </ul>	

Εικόνα 2: FI 46 ελλειμμάτων. Blodgett, J., et al. (2015). Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. Archives of gerontology and geriatrics, 60(3), 464–470.

Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι κατά τον υπολογισμό του FI, οι έννοιες της λειτουργικής ανικανότητας και της συννοσηρότητας δε διαχωρίζονται από την ευπάθεια, αλλά εμπεριέχονται σ' αυτή (Chen et al., 2014). Ωστόσο, ο συγκεκριμένος δείκτης ενδεχομένως υπερέχει σε προγνωστική αξία του φαινοτύπου ευπάθειας, με δεδομένο ότι τα διάφορα ελλείματα σχετίζονται αιτιολογικά με πιθανές ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις για τα άτομα (Clegg et al., 2013). Σύμφωνα και με τα δεδομένα μετα-ανάλυσης, ο FI λειτουργεί ως σημαντικός προγνωστικός δείκτης του κινδύνου θνητότητας. Ακόμη, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου, χαρακτηρίζοντας το βαθμό της ευπάθειας και όχι απλά ταξινομώντας τους ηλικιωμένους σε 3 κατηγορίες όπως ο FP (υγιείς, προ-ευπαθείς, ευπαθείς) (Kojima et al., 2018). Επιπλέον, φαίνεται ότι είναι μια ευαίσθητη μέθοδος εκτίμησης, αφού εμφανίζει υψηλή διακριτική ικανότητα όταν πρόκειται για άτομα με ήπιου έως μέτριου βαθμού ευπάθεια (Blodgett et al., 2015).

### 1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Το σύνδρομο ευπάθειας φαίνεται να αφορά περίπου το 1/10 των ατόμων άνω των 65 ετών (ADVANTAGE JA, 2018) και το ¼ των ηλικιωμένων άνω των 85 ετών, ενώ το γεγονός ότι σχεδόν το 75% των ατόμων της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας μπορεί να μην εκδηλώνουν ευπάθεια, εγείρει ερωτήματα σχετικά με την παθογένεση αλλά και τις δυνατότητες πρόληψης του συνδρόμου (Clegg et al., 2013). Ο κρίσιμος ρόλος της ευπάθειας επισημαίνεται και σε προοπτική μελέτη διάρκειας 10ετίας, που διεξήχθη σε 754 άτομα μεγαλύτερης ηλικίας της κοινότητας με στόχο τον προσδιορισμό των συχνότερων αιτιών θανάτου. Η ευπάθεια φαίνεται να αποτέλεσε το κυρίαρχο αίτιο θανάτου με ποσοστό 27.9%, ακολουθούμενη από την πολυοργανική ανεπάρκεια (21.4%), τον καρκίνο (19.3%), την άνοια (13.8%) καθώς και λοιπά αίτια (14.9%) (Gill et al., 2010).

Σύμφωνα με τα δεδομένα συστηματικής ανασκόπησης, η παρουσία ποικίλων ορισμών και εργαλείων εκτίμησης αλλά και η ασυμφωνία αναφορικά με τα κριτήρια ένταξης ή αποκλεισμού των ατόμων στις διάφορες μελέτες, έχει ως αποτέλεσμα να παρατηρείται τεράστια απόκλιση στην προσδιοριζόμενη συχνότητα του συνδρόμου ευπάθειας, η οποία κυμαίνεται από 4 έως και 59.1% (Santos-Eggimann et al., 2008). Επίσης, συγκριτικά με τους ηλικιωμένους της κοινότητας, υψηλότερα ποσοστά ευπάθειας (>30%) εντοπίζονται σε

άτομα που επισκέπτονται δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, καθώς και σε νοσηλεύόμενα άτομα (>50%), ενώ όταν πρόκειται για τρόφιμους δομών μακροχρόνιας φροντίδας το ποσοστό ευπάθειας συχνά υπερβαίνει το 60% (Gabrovec et al., 2019).

Η πλειοψηφία των ερευνών βασίζεται στον κλινικό φαινότυπο FP, με το ποσοστό ευπάθειας να υπολογίζεται περίπου στο 10% και το αντίστοιχο ποσοστό προ-ευπάθειας στο 44.2% (Clegg et al., 2013). Στη μελέτη INChianti που πραγματοποιήθηκε με χρήση του κλινικού φαινοτύπου σε 923 μέλη της κοινότητας άνω των 65 ετών, καταγράφηκε ποσοστό ευπάθειας ίσο με 8.8% (Cesari et al., 2006). Το αντίστοιχο ποσοστό στη μελέτη Women's Health Initiative, σε πληθυσμό χιλιάδων γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών, ήταν 16.3%. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε μάλιστα ότι οι πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας ήταν ανάλογες της ηλικίας των ατόμων, της παρουσίας χρόνιων νοσημάτων, του ιστορικού καπνίσματος και καταθλιπτικών συμπτωμάτων, και αντιστρόφως ανάλογες με το εισόδημα, τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και το καλό αυτο-αναφερόμενο επίπεδο υγείας. Επίσης, με σημαντική αύξηση του κινδύνου ευπάθειας συνδέθηκε η παχυσαρκία αλλά και η υπερβολική έλλειψη βάρους των ηλικιωμένων γυναικών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και της ευπάθειας λαμβάνει τη μορφή καμπύλης τύπου “U” (Woods et al., 2005). Σε έρευνα των Fried et al. (2001), η συχνότητα της ευπάθειας σε πληθυσμό ηλικιωμένων της κοινότητας ήταν ίση με 6.9%, ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου σε γυναίκες αφροαμερικανικής καταγωγής, καθώς και σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, μειωμένο εισόδημα, χαμηλό επίπεδο υγείας και αυξημένο αριθμό συνοδών χρόνιων νοσημάτων, κυρίως καρδιαγγειακών, πνευμονικών νοσημάτων, σακχαρώδη διαβήτη και αρθρίτιδας.

Βάσει πρόσθετων μελετών που ταυτοποίησαν τον ευπαθή ηλικιωμένο πληθυσμό χρησιμοποιώντας τον FP, προκύπτει ότι στις ΗΠΑ η συχνότητα ευπαθών ατόμων της κοινότητας, άνω των 65 ετών, κυμαίνεται μεταξύ 7–12% (Chen et al., 2014). Μάλιστα, οι πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας αυξάνονται προοδευτικά με την ηλικία, αφού παρατηρείται μόλις στο 3.9% των ατόμων ηλικίας 65-74 ετών, στο 9% των ατόμων ηλικίας 75-79 ετών, στο 16% των ατόμων 80-84 ετών, ενώ το ποσοστό αγγίζει το 25% για τους ηλικιωμένους άνω των 85 ετών (Clegg et al., 2013). Ακόμη, η ευπάθεια εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες (8% έναντι 5% (Chen et al., 2014), 9.6% έναντι 5.2% (Clegg et al., 2013)). Με δεδομένο ότι οι γυναίκες διαθέτουν μικρότερη μυϊκή μάζα

και ισχύ συγκριτικά με τους άνδρες, το γυναικείο φύλο φαίνεται να λειτουργεί ως ενδογενής παράγοντας υψηλού κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας κατά τη γήρανση, όπως επιβεβαιώνεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα (Fried et al., 2001). Μεγαλύτερη συχνότητα ευπάθειας παρατηρείται και στους Αφροαμερικανούς συγκριτικά με άτομα της Καυκάσιας φυλής (13% έναντι 6%). Ενδεχομένως ωστόσο να απαιτείται προσαρμογή των στοιχείων όταν πρόκειται για ηλικιωμένα άτομα διαφορετικής φυλετικής καταγωγής, αφού είναι γεγονός ότι η ανάπτυξη των μοντέλων ευπάθειας στηρίχθηκε σε δεδομένα που αφορούσαν ηλικιωμένους της λευκής φυλής (Clegg et al., 2013).

Σημαντικές διαφοροποιήσεις εντοπίζονται και σε γεωγραφικό επίπεδο. Σύμφωνα με έρευνες, η μέση συχνότητα ευπάθειας υπολογίζεται στο 17% στην Ευρώπη με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών (π.χ. 5.8% στην Ελβετία έναντι 27% στην Ισπανία), ενώ στη Λατινική Αμερική και στην Καραϊβική, η ευπάθεια εντοπίζεται σε ποσοστό 30-48% των ηλικιωμένων γυναικών και στο 21-35% των ηλικιωμένων ανδρών (Chen et al., 2014). Η μελέτη SHARE (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) που πραγματοποιήθηκε το 2004 με χρήση του FP σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας της κοινότητας 10 Ευρωπαϊκών χωρών, επιβεβαίωσε τον υψηλό επιπολασμό της ευπάθειας και προ-ευπάθειας στα κράτη της νότιας Ευρώπης (21.0% στην Ισπανία, 14.3% στην Ιταλία, 11.3% στην Ελλάδα, 9.3% στη Γαλλία), συγκριτικά με αυτά της βόρειας (<9%), γεγονός που αποδόθηκε κυρίως σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, όπως τα μειωμένα ποσοστά ιδρυματοποίησης των ηλικιωμένων αλλά και το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο που παρατηρείται στη νότια Ευρώπη. Ιδιαίτερα η εκπαίδευση φάνηκε ότι διαδραματίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο έναντι του κινδύνου ευπάθειας. Επιπλέον, τα συνολικά ποσοστά ευπάθειας και προ-ευπάθειας για τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν ίσα με 17% και 42.3% αντίστοιχα, με επικράτηση των ευπαθών γυναικών συγκριτικά με τους ευπαθείς άνδρες. (21% έναντι 11.9%) (Santos-Eggimann et al., 2009).

Σε επιδημιολογικές μελέτες που βασίζονται στο δείκτη ευπάθειας FI και στη θεωρία συσσώρευσης ελλειμμάτων, τα ποσοστά ευπάθειας εμφανίζονται υψηλότερα με δεδομένο και ότι εξετάζεται μεγαλύτερος αριθμός παραμέτρων για την κατηγοριοποίηση των ατόμων. Σύμφωνα με έρευνα των Song et al. (2010) με χρήση του FI, το ποσοστό ευπάθειας άγγιξε το 22.7%, με υψηλότερα ποσοστά για τις γυναίκες (25.3%) συγκριτικά με τους άνδρες (18.6%), καθώς και για τους ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες άνω των 85 ετών (39.1% για τους άνδρες και 45.1% για τις γυναίκες). Επίσης, σε μελέτη των Hoover et al. (2013) σε

άτομα μεγαλύτερης ηλικίας της κοινότητας στον Καναδά, η συχνότητα ευπάθειας (FI >0.21) ήταν ίση με 24%, ενώ το ποσοστό προ-ευπάθειας ( $0.10 < FI < 0.21$ ) υπολογίστηκε στο 34%.

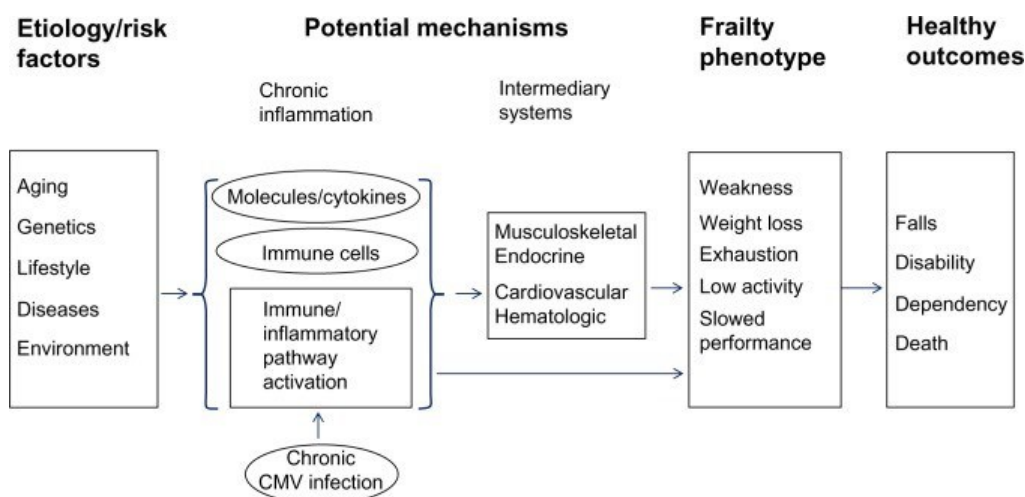
Επιπρόσθετα, στη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), η οποία πραγματοποιήθηκε με στόχο τη σύγκριση της διαγνωστικής αξίας των FP και FI, η συχνότητα της ευπάθειας προσδιορίστηκε στο 3.6% με τη χρήση του κλινικού φαινοτύπου, ενώ όταν βασίστηκε στην εφαρμογή του δείκτη ευπάθειας ήταν ίση με 34%. Ποσοστό 30.8% και 13.4% των ευάλωτων και ευπαθών ατόμων αντίστοιχα βάσει του FI, κρίθηκαν υγιή όταν αξιολογήθηκαν με τον FP. Ωστόσο, και τα δύο εργαλεία ανέδειξαν υψηλότερα ποσοστά ευπάθειας στις γυναίκες και σε άτομα προχωρημένης ηλικίας. Ειδικότερα, όσο αφορά την ηλικία, καταγράφηκε αύξηση του FI score κατά 2.3% ανά έτος και του FP κατά 1.1% ανά έτος. Ανιχνεύθηκαν ακόμη συσχετίσεις του αυξημένου κινδύνου ευπάθειας με τη συχνή χρήση ιατρικών υπηρεσιών αλλά και το πτωχό αυτό-αναφερόμενο επίπεδο υγείας από τα ίδια τα άτομα (Blodgett et al., 2015).

Όσο αφορά την πιθανή συσχέτιση της ευπάθειας με την οικογενειακή κατάσταση των ηλικιωμένων, είναι γεγονός ότι η απουσία επαρκούς αριθμού μελετών καθιστά δύσκολη τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σύμφωνα ωστόσο με μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε τα δεδομένα 35 ερευνών, οι οποίες αξιολόγησαν την ευπάθεια σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας της κοινότητας βάσει του FP, φάνηκε ότι οι ελεύθεροι ηλικιωμένοι (χήροι, διαζευγμένοι ή άγαμοι) αντιμετώπιζαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ευπάθειας συγκριτικά με τους παντρεμένους, με παρόμοια αποτελέσματα για άνδρες και γυναίκες. Το γεγονός αυτό πιθανόν ερμηνεύεται από τα υψηλά επίπεδα στρες που βιώνουν τα συγκεκριμένα άτομα, και ιδιαίτερα σε περίπτωση απώλειας του συντρόφου τους ή χωρισμού. Πράγματι το στρες αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης και κοινωνικής απομόνωσης, οδηγεί στην υιοθέτηση επιβλαβών συμπεριφορών για την υγεία, και τελικά αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας (Kojima et al., 2020).

#### **1.4 Παθογενετικοί μηχανισμοί – Αιτιολογικοί παράγοντες**

Η γήρανση θεωρείται επακόλουθο της μακροχρόνιας συσσώρευσης μοριακών και κυτταρικών βλαβών στον οργανισμό, που προκαλούνται μέσω ποικίλων μηχανισμών και

αντισταθμίζονται από ένα πολύπλοκο σύστημα συντήρησης και επιδιόρθωσης. Το ακριβές σημείο στο οποίο οι υπάρχουσες βλάβες υπερνικούν την ικανότητα του οργανισμού για αντιρρόπηση δεν έχει προσδιορισθεί, ενώ συχνά τίθεται το ερώτημα σχετικά με το αν παρατηρείται κάποιος κρίσιμος ουδός των φυσιολογικών συστημάτων, η υπέρβαση του οποίου οδηγεί στην εκδήλωση ευπάθειας. Είναι γεγονός λοιπόν ότι η γήρανση συνοδεύεται από σταδιακή ελάττωση των φυσιολογικών εφεδρειών του οργανισμού, η οποία ωστόσο στην περίπτωση της ευπάθειας εμφανίζεται επιταχυνόμενη οδηγώντας σε δυσλειτουργία πολλαπλών οργανικών συστημάτων, σε ανεπάρκεια των ομοιοστατικών μηχανισμών και σε αυξημένη ευαλωτότητα με επακόλουθη αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας (Clegg et al., 2013). Συνήθως η έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες καθιστά κλινικά έκδηλη την ευπάθεια, ενεργοποιώντας ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί σε προοδευτικά αυξανόμενη λειτουργική έκπτωση και σημαντική επιδείνωση της υγείας του ατόμου με ορατό ακόμη και τον κίνδυνο θανάτου. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές κυρίως των τελευταίων ετών, το σύνδρομο ευπάθειας αποτελεί συνέπεια της αλληλεπίδρασης πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως διεργασιών του ανοσοποιητικού, μυοσκελετικού, ενδοκρινικού, νευρικού αλλά και άλλων βιολογικών συστημάτων, και με κυρίαρχο το ρόλο της χρόνιας φλεγμονής (Chen et al., 2014). Φαίνεται ότι η παρουσία βλαβών σε τουλάχιστον 3 οργανικά συστήματα αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη του κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας (WHO, 2017), ενώ ο αυξημένος αριθμός προβληματικών συστημάτων επιβαρύνει την πρόγνωση σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τη συσσώρευση βλαβών σε ένα μόνο σύστημα. Στην πυροδότηση των παθογενετικών μηχανισμών της ευπάθειας συντελούν γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου, ενώ καθοριστική θεωρείται και η παρουσία χρόνιων νοσημάτων, όπως περιγράφεται και στην παρακάτω εικόνα (Clegg et al., 2013).



Εικόνα 3: Παθογένεια ευπάθειας. Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*, 9, 433–441.

#### 1.4.1 Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής και του ανοσιακού συστήματος

Οι υψηλές τιμές ιντερλευκίνης-6 (IL-6), μιας προφλεγμονώδους κυτταροκίνης του οργανισμού, συνδέθηκαν για πρώτη φορά με την ευπάθεια σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Leng et al., ενώ έκτοτε ακολούθησε μεγάλος αριθμός ερευνών σχετικά με το ρόλο της χρόνιας φλεγμονής και της ενεργοποίησης του αμυντικού συστήματος στην εκδήλωση ευπάθειας. Πράγματι, σε ευπαθή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ανιχνεύονται υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, όπως η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNFα). Αυξημένα εμφανίζονται και τα επίπεδα νεοπτερίνης, ενός μοριακού δείκτη της επαγόμενης από μονοκύτταρα και μακροφάγα ανοσοαπόκρισης. Όσο αφορά τους δείκτες κυτταρικής φλεγμονής, έρευνες συσχετίζουν την ευπάθεια με τον υψηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, ακόμη και αν αυτά βρίσκονται εντός των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Ιδιαίτερα, αναφορικά με τον υποπληθυσμό των T-λεμφοκυττάρων, η ευπάθεια έχει συνδεθεί με την αύξηση συγκεκριμένων φαινοτύπων διαφοροποίησης τους: τα CD8<sup>+</sup>/CD28<sup>-</sup> και CCR5<sup>+</sup> T-κύτταρα. Μελέτες ex vivo έχουν δείξει επίσης ότι σε μονοκύτταρα ευπαθών ατόμων παρατηρείται υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού σε στρεσογόνους παράγοντες (π.χ. CLCX10). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τα παρατηρούμενα υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών υποδεικνύει ότι μια αρχική ενεργοποίηση του φλεγμονώδους μονοπατιού επάγει τη χρόνια φλεγμονή, η οποία εμμένει ακόμη και μετά την απομάκρυνση του αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εκδήλωση

ευπάθειας. Ακόμη, με δεδομένη την ανεύρεση υψηλών τίτλων αντισωμάτων κατά του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) στον ορό ευπαθών ατόμων, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η χρόνια ή εμμένουσα λοίμωξη από CMV, η οποία χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση DNA του ιού στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και συνοδεύεται από αύξηση των ειδικών για τη νόσο CD8+ T κυττάρων αλλά και των επιπέδων νεοπτερίνης, ενδεχομένως να αποτελεί το έναυσμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής. Σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται επίσης ότι τα επίπεδα μοριακών και κυτταρικών φλεγμονωδών δεικτών είναι αντιστρόφως ανάλογα των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αυξητικού παράγοντα IGF-1, της αλβουμίνης, βιταμινών και ιχνοστοιχείων του οργανισμού. Τα δεδομένα συγκλίνουν στο ρόλο – κλειδί που έχει η φλεγμονή στην εκδήλωση ευπάθειας, αφενός συμβάλλοντας άμεσα στην εκδήλωση των βασικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της (μειωμένη μυϊκή μάζα και ισχύς, αδυναμία, μειωμένη κινητικότητα, ανορεξία, απώλεια βάρους), αφετέρου επιδρώντας έμμεσα στην απορρύθμιση πολλαπλών φυσιολογικών συστημάτων (μυοσκελετικό, ενδοκρινικό, αιμοποιητικό, καρδιαγγειακό). Παρ' όλα αυτά, η δράση πρόσθετων παραγόντων, εκτός της χρόνιας φλεγμονής, στο παθογενετικό μονοπάτι της ευπάθειας, υποσημαίνεται από την αναντιστοιχία που παρατηρείται σε ορισμένες μελέτες ανάμεσα στα επίπεδα IL-6 και τα ποσοστά εκδήλωσης ευπάθειας από τα άτομα, καθώς και από την αποτυχία των στατινών να μειώσουν τη συχνότητα της ευπάθειας παρά την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται λοιπόν περαιτέρω διερεύνηση για την ανεύρεση των ακριβών μοριακών μηχανισμών και των εμπλεκόμενων αιτιολογικών παραγόντων, προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της ευπάθειας (Chen et al., 2014).

#### 1.4.2 Ο ρόλος του μυοσκελετικού συστήματος

Με δεδομένο ότι η μυϊκή αδυναμία και η κινητική επιβράδυνση αποτελούν μείζονα χαρακτηριστικά του συνδρόμου ευπάθειας, θεωρείται ότι ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της είναι η σαρκοπενία. Ως σαρκοπενία ορίζεται η απώλεια μυϊκής μάζας και ισχύος, η οποία εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών, και δύναται να οδηγήσει σε αναπηρία. Οφείλεται σε σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές που αφορούν τους α-κινητικούς νευρώνες και τις μυϊκές ίνες τύπου I, καθώς και σε κακή διατροφή, περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, παρουσία χρόνιων νοσημάτων και φλεγμονής, αλλά και στα χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης και στεροειδών ορμονών του

φύλου (Chen et al., 2014). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η κατάλληλη ισορροπία μεταξύ του σχηματισμού νέων μυϊκών κυττάρων, της υπερτροφίας και της μυϊκής καταστροφής, καθίσταται εφικτή με τη συμβολή του νευρικού, ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος, των οποίων ωστόσο η λειτουργία διαταράσσεται στα πλαίσια του συνδρόμου ευπάθειας. Υπό συνθήκες χρόνιας φλεγμονής, τα υψηλά επίπεδα IL-6 και TNF- $\alpha$  ενεργοποιούν την ανεξέλεγκτη λύση των μυϊκών κυττάρων για την παραγωγή αμινοξέων που χρησιμοποιούνται για την παροχή ενέργειας στον οργανισμό, οδηγώντας τελικά σε σαρκοπενία. Επιπλέον, το σύνδρομο ευπάθειας φαίνεται να συνδέεται άμεσα με την παρουσία οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης (Clegg et al., 2013).

### 1.4.3 Ο ρόλος του ενδοκρινικού συστήματος

Το ενδοκρινικό σύστημα φαίνεται να συμμετέχει στην παθογένεση του συνδρόμου ευπάθειας μέσω δυσλειτουργιών του σωματοτρόπου άξονα GH-IGF-1 αλλά και του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια με αποτέλεσμα την πρόκληση ποικίλων ορμονικών διαταραχών. Η μεταβολική δυσλειτουργία των σκελετικών μυών που χαρακτηρίζει την ευπάθεια, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε ελάττωση των επιπέδων των ορμονών του φύλου καθώς και του αυξητικού παράγοντα IGF-1, ενός σηματοδοτικού μορίου-στόχου της αυξητικής ορμόνης (GH) (Chen et al., 2014). Η ελαττωμένη σύνθεση GH από την υπόφυση οδηγεί σε μείωση των παραγόμενων επιπέδων IGF-1 από το ήπαρ και άλλα όργανα, με συνέπεια να μην ασκεί επαρκώς τις αναβολικές επιδράσεις του στο μυϊκό και νευρικό σύστημα για ενίσχυση της μυϊκής ισχύος και της νευρωνικής πλαστικότητας. Παράδοξο είναι ωστόσο το γεγονός ότι η συμπληρωματική χορήγηση IGF-1 σε ευπαθή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας δεν έχει φανεί αποτελεσματική για την καταπολέμηση του συνδρόμου, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές (Clegg et al., 2013). Από την άλλη, έρευνες δείχνουν ότι οι τιμές θειϊκής δεϋδροεπιανδροστερόνης και IGF-1 είναι σημαντικά χαμηλότερες σε ευπαθή σε σχέση με μη ευπαθή άτομα. Ενδεικτικό της σημασίας των φυλετικών ορμονών για την ομαλή λειτουργία του μυοσκελετικού συστήματος, είναι και το γεγονός ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αλλά και στους ηλικιωμένους άνδρες παρατηρείται σταδιακή έκπτωση της μυϊκής μάζας και ισχύος εξαιτίας της ελάττωσης των τιμών των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης αντίστοιχα. Με το σύνδρομο ευπάθειας έχουν συσχετισθεί επίσης τα επίπεδα κορτιζόλης και βιταμίνης D του οργανισμού. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας, κυρίως για

τους ηλικιωμένους άνδρες (Chen et al., 2014).) Ακόμη, μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Varadhan et al. (2008) σε πληθυσμό 214 ηλικιωμένων γυναικών της κοινότητας, ανέδειξε ότι οι αυξημένες τιμές κορτιζόλης κατά τις βραδινές κυρίως ώρες αλλά και η διαταραχή της φυσιολογικής διακύμανσης των επιπέδων κορτιζόλης κατά τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου, εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο ευπάθειας. Πράγματι, τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης προκαλούν αύξηση του καταβολισμού, οδηγώντας στην εκδήλωση σαρκοπενίας, ανορεξίας, απώλειας βάρους και κόπωσης, που αποτελούν βασικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της ευπάθειας (Clegg et al., 2013).

#### 1.4.4 Ο ρόλος του νευρικού συστήματος

Η γήρανση συνοδεύεται από χαρακτηριστικές μεταβολές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Εκφύλιση νευρώνων παρατηρείται κατά κύριο λόγο σε φλοιϊκές περιοχές υψηλών μεταβολικών απαιτήσεων, όπως ο ιππόκαμπος, που επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τις σχετιζόμενες με την ηλικία διαταραχές στη συναπτική διαβίβαση, την πρωτεϊνική μεταφορά και τη μιτοχονδριακή λειτουργία. Η περιοχή του ιπποκάμπου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της γνωστικής έκπτωσης και της άνοιας τύπου Alzheimer, καθώς και στην απόκριση του οργανισμού στο στρες, μέσω ενός δικτύου αρνητικής ανατροφοδότησης που τη συνδέει με τον υποθάλαμο. Έρευνες επισημαίνουν τη χρονική συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ ευπάθειας και γνωστικής έκπτωσης, χωρίς να είναι ξεκάθαροι οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν τις δυο καταστάσεις μεταξύ τους. Επιπλέον, ως συνέπεια της γήρανσης, τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία αποτελούν τα μακροφάγα του κεντρικού νευρικού συστήματος, συχνά επάγουν υπερβολικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις ως απάντηση στην επίδραση ελάσσονων βλαπτικών παραγόντων. Έτσι, η παρουσία χρόνιας φλεγμονής σε συνδυασμό με την ελάττωση των φυσιολογικών εφεδρειών του εγκεφαλικού ιστού ενδεχομένως συμβάλλουν στην εκδήλωση ευπάθειας (Clegg et al., 2013). Αλλά και αντιστρόφως, είναι γεγονός ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση του συνδρόμου ευπάθειας ασκούν αρνητικές επιδράσεις στον εγκέφαλο των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Ωστόσο, οι όροι “ευπαθής εγκέφαλος” ή “γνωστική ευπάθεια” παραμένουν αμφιλεγόμενοι, αφού πρόκειται για καταστάσεις που δεν μπορούν να διακριθούν εύκολα από την ήπια γνωστική διαταραχή ή την άνοια, ενώ ασαφής είναι και η κλινική τους χρησιμότητα (Chen et al., 2014). Σύμφωνα με μελέτη των Boyle et al. (2010) σε δείγμα 750 ηλικιωμένων της κοινότητας, τα ευπαθή

άτομα εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ήπιας γνωστικής εξασθένησης κατά 63% στο διάστημα 12ετούς παρακολούθησης τους, ενώ παρατηρήθηκε και ταχύτερος ρυθμός γνωστικής έκπτωσης συγκριτικά με τους υγιείς ηλικιωμένους. Πρόσθετες μελέτες έχουν επισημάνει τη σύνδεση της ευπάθειας με την άνοια, καθώς επίσης και με τον κίνδυνο εμφάνισης ντελίριου, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική αύξηση της θνητότητας (Clegg et al., 2013).

#### **1.4.5 Πολυπαραγοντική αιτιολογία του συνδρόμου ευπάθειας**

Είναι γεγονός ότι η παθογένεση του συνδρόμου ευπάθειας οφείλεται σε πολλαπλούς και πολύπλοκους αιτιολογικούς παράγοντες, οι οποίοι σε μεγάλο βαθμό παραμένουν αδιευκρίνιστοι και αποτελούν αντικείμενο μελέτης σχετικών σύγχρονων ερευνών. Σύμφωνα με τους Blaum et al. (2005) η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες, καθώς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο προ-ευπάθειας και ευπάθειας, όπως παρατηρήθηκε σε πληθυσμό 599 γυναικών της κοινότητας ηλικίας 70-79 ετών με χρήση του FP, και επιβεβαιώθηκε από πρόσθετες μελέτες με χρήση του FI. Η παρουσία παχυσαρκίας κατά τη μέση ηλικία φαίνεται να λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης της ανάπτυξης ευπάθειας σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες (Chen et al., 2014). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η παρουσία και ιδιαίτερα η συνύπαρξη χρόνιων νοσημάτων (π.χ. καρδιαγγειακά, αναπνευστικά, ενδοκρινικά νοσήματα), τα οποία μπορεί ορισμένες φορές να μιμούνται την κλινική εικόνα του συνδρόμου (Fried et al., 2001). Έχει φανεί για παράδειγμα ότι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο HIV ή σακχαρώδη διαβήτη, είναι πιθανότερο να εκδηλώσουν ευπάθεια συγκριτικά με άλλα υγιή άτομα (Morley et al., 2013). Επίσης, σε περίπτωση εκδήλωσης οξείας νόσου ή παρόξυνσης κάποιου χρόνιου νοσήματος, επιταχύνεται η εμφάνιση ευπάθειας και αυξάνεται η βαρύτητα των κλινικών της εκδηλώσεων. Ως αιτιολογικοί παράγοντες ενδέχεται επιπλέον να δρουν και ορισμένες μορφές καρκίνου. Σύγχρονες μελέτες δείχνουν ότι η ευπάθεια και η προ-ευπάθεια εκδηλώνονται συχνότερα και σε μικρότερη ηλικία σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Chen et al., 2014). Υπάρχουν ακόμη ενδείξεις ότι η καθιστική ζωή, και ειδικότερα η απουσία φυσικής δραστηριότητας που υπερβαίνει τις 7 με 9 ώρες ημερησίως, συνδέονται στενά με υψηλό κίνδυνο ευπάθειας (Gabrovec et al., 2019).

## 1.5 Αξιολόγηση γηριατρικής ευπάθειας

### 1.5.1 Κλινική εικόνα

Κλινικά η ευπάθεια δύναται να εκδηλωθεί στο άτομο με μη ειδικά συμπτώματα, όπως υπερβολική κόπωση, ανεξήγητη απώλεια βάρους και συχνές λοιμώξεις, καθώς και με εμφάνιση ντελίριου. Ο όρος ντελίριο περιγράφει μια οξεία συγχυτική κατάσταση ταχείας έναρξης και έντονων διακυμάνσεων, η οποία χαρακτηρίζεται από επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης λόγω διαταραχής της εγκεφαλικής λειτουργίας. Παρατηρείται σε ποσοστό έως και 30% των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας που εισάγονται στο νοσοκομείο, ενώ αφορά περίπου το 15% εκείνων που χρήζουν μακροχρόνιας φροντίδας. Χαρακτηριστικό σημείο της ευπάθειας αποτελεί επίσης η διαταραχή της ισορροπίας και της ακεραιότητας της βάδισης, γεγονός που οδηγεί σε συχνές πτώσεις. Η πτώση ενός ευπαθούς ατόμου μπορεί να είναι συνέπεια της εκδήλωσης οξείας νόσου, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω επιβάρυνση της κατάστασης της υγείας του. Επιπλέον, τυχαίες πτώσεις παρατηρούνται σε βαρύτερες περιπτώσεις ευπάθειας, λόγω δυσλειτουργίας του οπτικού, του αιθουσαίου, του μυοσκελετικού συστήματος καθώς και των νευρικών οδών τους ιδιοδεκτικότητας και κιναισθησίας. Οι τυχαίες πτώσεις συνήθως είναι και επαναλαμβανόμενες, αυξάνοντας τον κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού και επάγοντας αισθήματα φόβου και ανασφάλειας στους ηλικιωμένους, με συνέπεια την εκδήλωση μειωμένης κινητικότητας. Παρατηρούνται επίσης έντονες μεταβολές στη λειτουργικότητα των ευπαθών ατόμων ακόμα και από μέρα σε μέρα, που μπορεί να κυμαίνονται από την πλήρη ανεξαρτησία έως την ολοκληρωτική εξάρτηση και την ανάγκη για επαγγελματική φροντίδα (Clegg et al., 2013). Το συχνότερο κλινικό σενάριο αφορά ένα ευπαθές ηλικιωμένο άτομο που μεταφέρεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω πτώσης εξ' ιδίου ύψους ή εξαιτίας κάποιου άλλου προβλήματος υγείας, και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του παρατηρείται περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργικότητας του, ώστε πλέον να καθίσταται αδύνατη η επιστροφή του στο σπίτι, γεγονός που οδηγεί το άτομο σε ιδρυματοποίηση για συνεχή παροχή φροντίδας (WHO, 2017).

### 1.5.2 Κλίμακες – Εργαλεία εκτίμησης ευπάθειας










Η ύπαρξη ποικίλων εργαλείων για την αξιολόγηση της ευπάθειας των ηλικιωμένων ατόμων αποτελεί στοιχείο ενδεικτικό της σημασίας, της πολυπλοκότητας του συνδρόμου, καθώς

και της αβεβαιότητας που επικρατεί σχετικά με τον ακριβή ορισμό και τα κύρια στοιχεία που το χαρακτηρίζουν (Rockwood et al., 2005). Ένα εργαλείο εκτίμησης μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλο για κλινική χρήση εφόσον έχει σχεδιασθεί για τον έλεγχο της παρουσίας ευπάθειας, είναι σταθμισμένο, δεν απαιτεί τη χρήση ειδικού εξοπλισμού, ενώ μπορεί να ολοκληρωθεί σε χρόνο μικρότερο από 10 λεπτά (Rolfson et al., 2006). Σύμφωνα με την κοινή Ευρωπαϊκή δράση ADVANTAGE για τη διαχείριση της ευπάθειας, τα κυριότερα πολυδιάστατα εργαλεία που συστήνονται για την εκτίμηση του συνδρόμου και πληρούν τα παραπάνω κριτήρια είναι τα εξής (ADVANTAGE JA, 2018):

**-Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale/ CFS):** Η CFS αποτελεί ένα κλινικό εργαλείο αρχικά 7 σημείων που αναπτύχθηκε για πρώτη φορά από τους Rockwood et al. και χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ευπάθειας σε πληθυσμό 2305 ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας που συμμετείχαν στην Καναδική Μελέτη Υγείας και Γήρανσης (Canadian Study of Health and Aging/ CSHA), ενώ ακολούθησε νέα αναθεωρημένη έκδοση 9 σημείων, η οποία παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα (Rockwood et al., 2005).

Η CSHA CFS βασίζεται στην κρίση των κλινικών ιατρών για τον χαρακτηρισμό της κατάστασης της υγείας των ατόμων βάσει μιας κλίμακας που κυμαίνεται από το 1 (βέλτιστη φυσική κατάσταση) έως και το 9 (ασθενείς τελικού σταδίου), αξιολογώντας τομείς όπως η συννοσηρότητα, η λειτουργικότητα και η νόσηση (Church et al., 2020).

### Κλινική Κλίμακα Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale)

	<b>1. Σε πολύ καλή φυσική κατάσταση-</b> Άνθρωποι που είναι εύρωστοι, δραστήριοι, ενεργητικοί, δυναμικοί, με κίνητρα. Τείνουν να ασκούνται τακτικά. Βρίσκονται μεταξύ των πιο φορμαρισμένων για την ηλικία τους.
	<b>2. Σε καλή φυσική κατάσταση-</b> Άνθρωποι που δεν έχουν συμπτώματα ενεργού νόσου αλλά είναι σε λιγότερο καλή φυσική κατάσταση από την κατηγορία 1. Συχνά ασκούνται ή είναι πολύ δραστήριοι περιστασιακά, π.χ. εποχικά.
	<b>3. Τα καταφέρνει καλά-</b> Άνθρωποι των οποίων τα ιατρικά προβλήματα είναι καλά ελεγχόμενα, ακόμα και αν περιστασιακά είναι συμπτωματικοί, αλλά συχνά δεν είναι δραστήριοι συστηματικά πέρα από το περπάτημα ρουτίνας.
	<b>4. Ζώντας με πολύ ήπια ευθραυστότητα-</b> Προηγουμένως «ευάλωτοι», αυτή η κατηγορία σηματοδοτεί την αρχική μετάβαση από την πλήρη ανεξαρτησία. Ενώ δεν εξαρτώνται από άλλους για καθημερινή βοήθεια, συχνά τα συμπτώμά τους περιορίζουν τις δραστηριότητές τους. Ένα σύνηθες παράπονό τους είναι ότι γίνονται πιο αργοί και/ή ότι είναι κουρασμένοι κατά τη διάρκεια της ημέρας.
	<b>5. Ζώντας με ήπια ευθραυστότητα-</b> Άνθρωποι που συχνά έχουν γίνει εμφανώς πιο αργοί και χρειάζονται βοήθεια με τις υψηλών απαιτήσεων λειτουργικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (οικονομικά, μετακίνηση, δύσκολη οικιακή εργασία). Τυπικά η ήπια ευθραυστότητα σταδιακά δυσχεραίνει τα ψώνια, το περπάτημα έξω μόνος, την ετοιμασία του γεύματος, την διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής και αρχίζει να περιορίζει τις ελαφρές οικιακές εργασίες.
	<b>6. Ζώντας με μέτρια ευθραυστότητα -</b> Άνθρωποι που χρειάζονται βοήθεια σε όλες τις εξωτερικές δραστηριότητες και στο νοικοκυριό. Εντός, συχνά έχουν προβλήματα με τα σκαλιά και χρειάζονται βοήθεια με το πλύσιμο και μπορεί να χρειάζονται ελάχιστη βοήθεια (καθοδήγηση, το να είναι κάποιος δίπλα) με το ντύσιμο.
	<b>7. Ζώντας με σοβαρή ευθραυστότητα-</b> Πλήρως εξαρτώμενοι για την προσωπική τους φροντίδα από οποιαδήποτε αιτία (σωματική ή γνωσιακή). Ακόμα και έτσι, δείχνουν σταθεροί και όχι σε υψηλό κίνδυνο να πεθάνουν (εντός περίπου 6 μηνών).
	<b>8. Ζώντας με πολύ σοβαρή ευθραυστότητα -</b> Πλήρως εξαρτώμενοι για την προσωπική τους φροντίδα και πλησιάζοντας το τέλος της ζωής. Τυπικά δεν μπορούν να αναρρώσουν ακόμα και από ασήμαντη ασθένεια.
	<b>9. Τελικού σταδίου ασθενείς-</b> Πλησιάζοντας το τέλος της ζωής. Αυτή η κατηγορία ισχύει για ανθρώπους με προσδόκιμο ζωής <6 μήνες, οι οποίοι σε διαφορετική περίπτωση δεν ζουν με σοβαρή ευθραυστότητα (πολλοί τελικού σταδίου άνθρωποι μπορούν να ασκούνται ακόμα και πολύ κοντά στον θάνατο).

Εικόνα 4: Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας. Vrettos, I., et al. (2021). Validation of the revised 9-scale clinical frailty scale (CFS) in Greek language. BMC Geriatrics. 21.

Η CFS αποτελεί ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα εργαλεία για την αξιολόγηση της ευπάθειας, με ποσοστό εφαρμογής 34.3% (Shrier et al., 2021). Κύριο πλεονέκτημα της αποτελεί το γεγονός ότι είναι απλή, γρήγορη και εύχρηστη στην κλινική πράξη, σε αντίθεση για παράδειγμα με τη χρονοβόρα καταγραφή ελλειμμάτων για τον προσδιορισμό του FI (Rockwood et al., 2005). Βασίζεται στην κλινική εκτίμηση χωρίς να απαιτεί ειδικό

εξοπλισμό ή κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό για τη διενέργεια εξειδικευμένων δοκιμασιών (Basic & Shanley, 2015). Ως αποτέλεσμα εφαρμόζεται όλο και συχνότερα για την εκτίμηση της ευπάθειας των νοσηλευόμενων κυρίως σε μονάδες γηριατρικής και καρδιολογίας, αλλά και σε πλήθος άλλων ασθενών και ηλικιωμένων ατόμων της κοινότητας (Church et al., 2020). Η CFS έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως μέσο διαλογής των ηλικιωμένων κατά την αρχική αξιολόγηση τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, εμφανίζοντας ωστόσο, σύμφωνα με έρευνα, μειωμένη ικανότητα πρόβλεψης της κλινικής τους έκβασης (Shrier et al., 2021).

Κύρια χαρακτηριστικά των ατόμων που εμφανίζουν υψηλότερα σκορ στη συγκεκριμένη κλίμακα φαίνεται να είναι η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η παρουσία γνωστικής έκπτωσης, η μειωμένη κινητικότητα και λειτουργικότητα, καθώς και ο αυξημένος αριθμός συνοδών νοσημάτων, ενώ διαθέτουν παράλληλα και υψηλότερες τιμές του δείκτη ευπάθειας (FI). Η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ του μαθηματικά υπολογιζόμενου FI και της βασιζόμενης στην κριτική ικανότητα CFS, είναι ενδεικτική της αξιοπιστίας τους για την εκτίμηση της ευπάθειας. Στη μελέτη των Rockwood et al. (2005), η προγνωστική αξία της κλίμακας αναφορικά με τον κίνδυνο θανάτου και ιδρυματοποίησης των ηλικιωμένων, αλλά και η εγκυρότητα της, ελέγχθηκαν σε βάθος πενταετίας, με τα αποτελέσματα να εμφανίζονται παρόμοια με αυτά άλλων εργαλείων εκτίμησης. Μάλιστα, η CFS φαίνεται ότι υπερείχε συγκριτικά με άλλες κλίμακες όσο αφορά τον υπολογισμό του κινδύνου ιδρυματοποίησης (περίπου 23.9%). Σύμφωνα με τα δεδομένα μεταγενέστερης ανασκόπησης, το CFS σκορ ταυτίστηκε με τα αποτελέσματα άλλων κλιμάκων σε ποσοστό 94%. Επίσης, η CFS προέβλεψε τον κίνδυνο θνητότητας σε ποσοστό 87%, ενώ η παρουσία υψηλού σκορ συνδέθηκε με συννοσηρότητα στο 73%, με επιπλοκές στο 100%, με παρατεταμένη νοσηλεία στο 75%, με πτώσεις στο 71%, με γνωστική έκπτωση στο 94% και με επιδείνωση της λειτουργικότητας στο 91% των περιπτώσεων (Church et al., 2020). Σε μελέτη των Basic & Shanley (2015) που πραγματοποιήθηκε με χρήση της κλίμακας CFS 7 σημείων, παρατηρήθηκε προοδευτική αύξηση της θνητότητας ανάλογα με το εκτιμώμενο στάδιο ευπάθειας. Ειδικότερα, για τις κατηγορίες 5, 6 και 7 της συγκεκριμένης κλίμακας, τα αντίστοιχα ποσοστά θνητότητας ήταν 3.4%, 6.5% και 27.4%. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι με σκορ 6 ή 7 εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο ιδρυματοποίησης, καθώς και παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας. Σε έρευνα των Shrier et al. (2021), άτομα με CFS σκορ >5 παρέμειναν

για νοσηλεία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών, αν και το συγκεκριμένο σκορ δεν ήταν προγνωστικό της πιθανότητας επανεισαγωγής τους στο νοσοκομείο.

**-Κλίμακα ευπάθειας Edmonton (Edmonton Frail Scale/ EFS):** Πρόκειται για ένα πολυδιάστατο εργαλείο αξιολόγησης των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας σε 9 τομείς, με ανώτατο σκορ το 17, το οποίο αντιπροσωπεύει και το μέγιστο βαθμό ευπάθειας. Η EFS, όπως φαίνεται και στην εικόνα που ακολουθεί, συνδυάζει την εκτίμηση της κινητικότητας και της ισορροπίας του ηλικιωμένου, με τη βοήθεια του timed-up-and-go τεστ, τον έλεγχο για τυχόν παρουσία γνωστικής εξασθένησης, με το τεστ ρολογιού (clock draw test), καθώς και ερωτήσεις που αφορούν 7 τομείς που τυπικά ελέγχονται κατά τη γηριατρική αξιολόγηση και είναι: το επίπεδο υγείας, η λειτουργική ανεξαρτησία, η κοινωνική υποστήριξη, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής, η διατροφή, η διάθεση του ηλικιωμένου και η τυχόν παρουσία ακράτειας ούρων. Ειδικότερα, κατά τη δοκιμασία timed-up-and-go καταγράφεται ο απαιτούμενος χρόνος για την έγερση του ατόμου από μια καρέκλα, το περπάτημα απόστασης 3 μέτρων, την επιστροφή στην καρέκλα και το κάθισμα σ' αυτήν, με φυσιολογικές τιμές <10 δευτερόλεπτα. Επίσης, για την εκτίμηση της γνωστικής του λειτουργίας με τη βοήθεια του clock draw τεστ, το άτομο καλείται να τοποθετήσει αριθμούς σε έναν προκαθορισμένο κύκλο προκειμένου να σχηματίσει ένα ρολόι, και στη συνέχεια να σχεδιάσει τους δείκτες του ρολογιού ώστε να υποδεικνύουν κάποια συγκεκριμένη ώρα, η οποία του ζητείται από τον εξεταστή (Rolfson et al., 2006).

The Edmonton Frail Scale: Score: \_\_\_/17

Frailty domain	Item	0 point	1 point	2 points
Cognition	Please imagine that this pre-drawn circle is a clock. I would like you to place the numbers in the correct positions then place the hands to indicate a time of 'ten after eleven'	No errors	Minor spacing errors	Other errors
General health status	In the past year, how many times have you been admitted to a hospital? In general, how would you describe your health?	0 'Excellent', 'Very good', 'Good'	1-2 'Fair'	≥2 'Poor'
Functional independence	With how many of the following activities do you require help? (meal preparation, shopping, transportation, telephone, housekeeping, laundry, managing money, taking medications)	0-1	2-4	5-8
Social support	When you need help, can you count on someone who is willing and able to meet your needs?	Always	Sometimes	Never
Medication use	Do you use five or more different prescription medications on a regular basis? At times, do you forget to take your prescription medications?	No	Yes	
Nutrition	Have you recently lost weight such that your clothing has become looser?	No	Yes	
Mood	Do you often feel sad or depressed?	No	Yes	
Continence	Do you have a problem with losing control of urine when you don't want to?	No	Yes	
Functional performance	I would like you to sit in this chair with your back and arms resting. Then, when I say 'GO', please stand up and walk at a safe and comfortable pace to the mark on the floor (approximately 3 m away), return to the chair and sit down'	0-10 s	11-20 s	One of >20 s patient unwilling, or requires assistance
Totals	Final score is the sum of column totals			

**Εικόνα 5: Κλίμακα Ευπάθειας Edmonton. Rolfson, D. B., et al. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age and ageing, 35(5), 526-529.**

Η συγκεκριμένη κλίμακα συνιστά ένα απλό και σχετικά γρήγορο κλινικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από μη ειδικούς χωρίς τη χρήση ειδικού εξοπλισμού (Clegg et al., 2013). Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της συγκριτικά με άλλα εργαλεία αξιολόγησης, αποτελεί το γεγονός ότι περιλαμβάνει και τη διερεύνηση του τομέα της κοινωνικής υποστήριξης, ενισχύοντας τον κοινωνική συνιστώσα της ευπάθειας σύμφωνα με το δυναμικό μοντέλο. Η χρήση της EFS φαίνεται να εμφανίζει καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα, αν και απαραίτητη κρίνεται η διεξαγωγή πρόσθετων ερευνών για την αποσαφήνιση του ρόλου της (Rolfson et al., 2006).

**-Δείκτης FRAIL (FRAIL Index):** Πρόκειται για ένα σύντομο εργαλείο προληπτικού ελέγχου των ηλικιωμένων, που εξετάζει 5 τομείς με στόχο την αναγνώριση των ατόμων με κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας. Εκτιμάται σε λιγότερο από 10 λεπτά και μπορεί εύκολα να εφαρμοστεί από κλινικούς ιατρούς, τους επαγγελματίες υγείας ή ακόμα και από τους ίδιους τους φροντιστές των ατόμων. Οι συνιστώσες που λαμβάνονται υπόψη για το δείκτη FRAIL είναι: 1. Η παρουσία κόπωσης (Fatigue), 2. Η αντοχή του ατόμου – ικανότητα ανάβασης

σκάλας (Resistance), 3. Η κινητοποίηση – ικανότητα βάρδισης (Ambulation), 4. Η συννοσηρότητα – παρουσία > 5 νοσημάτων (Illnesses) και 5. Η απώλεια βάρους >5% (Loss of weight). Η εγκυρότητα του συγκεκριμένου δείκτη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ενώ τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια ευπάθειας θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικούς για τη διενέργεια λεπτομερούς γηριατρικής αξιολόγησης, με στόχο την εφαρμογή κατάλληλων παρεμβάσεων πρόληψης των ανεπιθύμητων εκβάσεων που συνεπάγεται η ευπάθεια για την υγεία τους (Abellan van Kan et al., 2008).

**-Ερωτηματολόγιο INTER-FRAIL:** Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο 11 αντικειμένων αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 2009 στα πλαίσια έρευνας που χρηματοδοτήθηκε από το Ιταλικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, με στόχο τη διαμόρφωση ενός εργαλείου προληπτικού ελέγχου για την έγκαιρη ανίχνευση της ευπάθειας και την εφαρμογή παρεμβάσεων αναχαίτισης της περαιτέρω εξέλιξης της σε αναπηρία. Η κλίμακα INTER-FRAIL περιλαμβάνει 11 ερωτήσεις τύπου “ναι ή όχι”, 10 αναφορικά με την ευπάθεια και 1 που σχετίζεται με την αναπηρία, ενώ απαιτεί περίπου 10 λεπτά για να ολοκληρωθεί. Η συμπλήρωση του μπορεί να πραγματοποιηθεί και εξ’ αποστάσεως κατόπιν αποστολής του, ενώ αφορά και άτομα χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου. Η παράμετρος που εκτιμάται για τον έλεγχο της παρουσίας ανικανότητας, είναι η αυτονομία του ατόμου ως προς την ένδυση. Για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας, τα 10 αντικείμενα που αξιολογούνται είναι: η ικανότητα για αυτόνομη διαβίωση, οι διαταραχές όρασης, η αυτοαναφερόμενη κόπωση, οι διαταραχές μνήμης, τυχόν περιστατικά πτώσεων ή νοσηλείας κατά το τελευταίο έτος, η δυσκολία βάρδισης απόστασης 400 μέτρων, η πολυφαρμακία, η ακούσια απώλεια βάρους και η παρουσία φροντιστών. Ηλικιωμένοι που εμφανίζουν σκορ μεγαλύτερο από 5 στη συγκεκριμένη κλίμακα, θεωρούνται ευπαθείς και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με την εφαρμογή ολοκληρωμένης γηριατρικής αξιολόγησης. Σύμφωνα με τους Di Bari et al., η ικανότητα του ερωτηματολογίου INTER-FRAIL για πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας κρίνεται επαρκής, με αναφερόμενα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας ίσα με 71% και 58% αντίστοιχα. Η χρήση του θα μπορούσε λοιπόν να συμβάλλει σημαντικά στη διενέργεια ευρείας κλίμακας προληπτικών ελέγχων για τον εντοπισμό των ευπαθών ατόμων του γηριατρικού πληθυσμού, προκειμένου να επωφεληθούν από τις κατάλληλες προληπτικές παρεμβάσεις (Di Bari et al., 2014).

**-Ερωτηματολόγιο PRISMA-7 (Program on Research for Integrating Services for the Maintenance of Autonomy-7):** Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποτελεί ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο εκτίμησης της ευπάθειας από μη ειδικούς, που διενεργείται σε χρονικό διάστημα περίπου 5 λεπτών. Όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα, το ηλικιωμένο άτομο καλείται να απαντήσει σε 7 ερωτήσεις τύπου “ναι ή όχι”, σχετικά με την ηλικία, το φύλο του, την παρουσία περιορισμών στη φυσική του δραστηριότητα και την κινητικότητα του, καθώς και την ανάγκη υποστήριξης στην καθημερινότητα του από κάποιο φροντιστή (Raiche et al., 2008).

The PRISMA-7 tool

Questions	Answers	
1. Are you more than 85 years old?	Yes	No
2. Male?	Yes	No
3. In general, do you have any health problems that require you to limit your activities?	Yes	No
4. Do you need someone to help you on a regular basis?	Yes	No
5. In general, do you have any health problems that require you to stay at home?	Yes	No
6. In case of need, can you count on someone close to you?	Yes	No
7. Do you regularly use a cane, a walker or a wheelchair to move about?	Yes	No

**Εικόνα 6: Ερωτηματολόγιο PRISMA-7. Raïche, M., Hébert, R., & Dubois, M. F. (2008). PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. Archives of gerontology and geriatrics, 47(1), 9–18.**

Κρίσιμο όριο για την εκδήλωση ευπάθειας θεωρείται η παρουσία τουλάχιστον 3 θετικών απαντήσεων. Το εργαλείο PRISMA-7 διαθέτει ευαισθησία και ειδικότητα ίσες με 78.3% και 74.7% αντίστοιχα. Φαίνεται λοιπόν ότι αποτελεί ένα αξιόπιστο μέσο ανίχνευσης των ευπαθών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας, και ιδιαίτερα εκείνων που εμφανίζουν μέτρια έως σοβαρή ανικανότητα (Raiche et al., 2008).

**-Ερωτηματολόγιο Sherbrooke (Sherbrooke Postal Questionnaire):** Πρόκειται για ερωτηματολόγιο 6 αντικειμένων που αναπτύχθηκε με στόχο τη διευκόλυνση της ανίχνευσης των ηλικιωμένων μελών της κοινότητας που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της λειτουργικότητας τους. Είναι απλό, εύκολο στην εφαρμογή, ενώ καθίσταται δυνατή η αποστολή και συμπλήρωση του εξ' αποστάσεως. Αρχικά διαμορφώθηκε με τη μορφή 21 ερωτήσεων, ενώ μετά από στατιστική ανάλυση αναγνωρίστηκαν 6 ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του κινδύνου λειτουργικής έκπτωσης, στους οποίους ανήκουν: τα προβλήματα ακοής και όρασης, οι διαταραχές κινητικότητας, η πολυφαρμακία, οι διαταραχές μνήμης και η ικανότητα του ατόμου για

αυτόνομη διαβίωση. Το ερωτηματολόγιο Sherbrooke έλαβε λοιπόν τη μορφή 6 ερωτήσεων τύπου “ναι ή όχι” για τη διερεύνηση των παραπάνω παραγόντων, όπως παρουσιάζεται στην ακόλουθη εικόνα (Hebert et al., 1996).

*Appendix. The Sherbrooke Postal Questionnaire  
(answer in parenthesis indicates the risk)*

---

Do you live alone? (No)  
Do you take more than three different medications every day?  
(Yes)  
Do you regularly use a cane, a walker or a wheelchair to move  
about? (Yes)  
Do you see well? (No)  
Do you hear well? (No)  
Do you have problems with your memory? (Yes)  
Individual is at risk of functional decline if:  
he/she presents more than one risk factor  
or  
he/she does not return the questionnaire

---

**Εικόνα 7: Ερωτηματολόγιο Sherbrooke. Hébert, R., et al. (1996). Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline. Age and ageing, 25(2), 159–167.**

Σε περίπτωση που το άτομο δεν επιστρέψει συμπληρωμένο το ερωτηματολόγιο ή αν εμφανίζει τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου βάσει των απαντήσεων του, τότε θεωρείται ότι βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο λειτουργικής έκπτωσης.

Σύμφωνα με τους Hebert et al., το παρόν ερωτηματολόγιο εντόπισε την παρουσία λειτουργικής έκπτωσης στο 56% του εξεταζόμενου πληθυσμού, με αναφερόμενη ευαισθησία 75% και ειδικότητα ίση με 52%. Η εφαρμογή του θα μπορούσε λοιπόν να λειτουργήσει ως ένα έγκυρο αρχικό μέτρο εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης των ηλικιωμένων, για την ένταξη των ευπαθών ατόμων σε προγράμματα στοχευμένων μέτρων και παρεμβάσεων (Hebert et al., 1996).

**-Σύντομη Εξέταση Φυσικής Κατάστασης (Short Physical Performance Battery/ SPPB):**

Η εκτίμηση της φυσικής απόδοσης και της παρουσίας ανικανότητας αποτελεί απαραίτητο συστατικό στοιχείο της διαδικασίας αξιολόγησης των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας και μπορεί να συμβάλει στην ανίχνευση της ευπάθειας. Μάλιστα, ο έλεγχος της φυσικής κατάστασης των ατόμων μέσω τυποποιημένων σύντομων δοκιμασιών φαίνεται να υπερέρχει

της χρήσης ερωτηματολογίων αυτοαξιολόγησης ως προς την εγκυρότητα, την ευαισθησία αλλά και την ικανότητα αναπαραγωγής σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο. Βασισμένη στο παραπάνω πλαίσιο, η Συνοπτική Εξέταση Φυσικής Κατάστασης διαμορφώθηκε για τον έλεγχο της ισορροπίας, της ταχύτητας βάδισης και της μυϊκής ισχύος των κάτω άκρων των ηλικιωμένων με τη βοήθεια σύντομων τεστ, συνολικής διάρκειας 10-15 λεπτών. Η SPPB αξιολογήθηκε σε 3 μεγάλες μελέτες κοόρτης με πληθυσμό μεγαλύτερο των 5.000 ατόμων και αποδείχθηκε πρακτική στην εφαρμογή της, αποτελεσματική και ασφαλής, αν και η διενέργεια της απαιτεί την παρουσία κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού (Guralnik et al., 1994).

Στην SPPB, η κατάσταση ισορροπίας των ηλικιωμένων εκτιμάται αρχικά με τη βοήθεια της δοκιμασίας semi-tandem, για την οποία η πτέρνα του ενός ποδιού τοποθετείται στο πλάι του μεγάλου δακτύλου του άλλου. Εφόσον το άτομο είναι ικανό να διατηρήσει τη συγκεκριμένη στάση για 10 δευτερόλεπτα τότε υποβάλλεται σε δοκιμασία tandem (“μύτη-πτέρνα”), ενώ διαφορετικά καλείται να σταθεί με τα δυο πέλματα το ένα δίπλα στο άλλο (side-by-side position). Στη συνέχεια, διανύεται απόσταση περίπου 2.5 μέτρων για τον προσδιορισμό της ταχύτητας βάδισης. Ακολουθεί ο έλεγχος της μυϊκής ισχύος των κάτω άκρων, κατά τον οποίο ζητείται από το άτομο να σηκωθεί από μια καρέκλα έχοντας τα χέρια διπλωμένα στο στήθος, και να επαναλάβει τη συγκεκριμένη δοκιμασία 5 φορές όσο το δυνατόν γρηγορότερα (chair stand test). Με βάση την ηλικία, το φύλο και την επίδοση τους κατά την εκτέλεση των παραπάνω δοκιμασιών, οι ηλικιωμένοι ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες, ενδεικτικές της φυσικής τους κατάστασης, με μέγιστο συνολικό σκορ το 12. Πραγματοποιείται λοιπόν αντικειμενική αξιολόγηση για τον εντοπισμό τυχόν λειτουργικών περιορισμών, αν και η πιθανότητα εξέλιξης τους σε ανικανότητα είναι αδύνατο να προβλεφθεί με ακρίβεια. Είναι ωστόσο ιδιαίτερα σημαντικό το γεγονός ότι μια κλίμακα εκτίμησης της φυσικής απόδοσης των κάτω άκρων, φαίνεται να παρέχει έγκυρες πληροφορίες αναφορικά με το συνολικό επίπεδο λειτουργικότητας του ατόμου, αλλά και να εμφανίζει προγνωστική αξία σχετικά με τον κίνδυνο θανάτου και ιδρυματοποίησης (Guralnik et al., 1994).

**-Δείκτης της Μελέτης Οστεοπορωτικών Καταγμάτων (Study of Osteoporotic Fractures Index/ SOF Index):** Ο συγκεκριμένος δείκτης εφαρμόστηκε σε προοπτική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 6701 γυναικών της κοινότητας, ηλικίας άνω των

69 ετών, με στόχο τον έλεγχο της εγκυρότητας και της προγνωστικής του αξίας όσο αφορά τον κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας, συγκριτικά με τη χρήση του φαινοτύπου ευπάθειας (FP). Ο δείκτης SOF, σύμφωνα και με την παρακάτω εικόνα, περιλαμβάνει τον έλεγχο 3 αντικειμένων και συγκεκριμένα: της απώλειας βάρους (ακούσια απώλεια βάρους >5% σε χρονικό διάστημα 2 ετών), της ανικανότητας έγερσης από καρέκλα 5 φορές χωρίς στήριξη στα άνω άκρα, και της παρουσίας χαμηλών επιπέδων ενέργειας (αρνητική απάντηση στην ερώτηση “Αισθάνεστε γεμάτος ενέργεια;” της Γηριατρικής Κλίμακας Κατάθλιψης/ GDS). Γυναίκες που παρουσιάζουν τουλάχιστον 2 από τα 3 παραπάνω χαρακτηριστικά αντιμετωπίζονται ως ευπαθείς, ενώ εκείνες που διαθέτουν μόνο 1 στοιχείο θεωρείται ότι βρίσκονται σε στάδιο προ-ευπάθειας (Ensrud et al., 2008).

<b>SOF Scale</b>
<b>Reduced energy level (“Do you feel full of energy?”)</b>
<b>Inability to complete 5 chair rises</b>
<b>Weight loss (≥ 5% over 2 years)</b>
<b>≥ 2 = frail / 1 = pre-frail / 0 = robust</b>

**Εικόνα 8:** Δείκτης SOF. Ensrud, K. E., et al. (2008). Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. Archives of internal medicine, 168(4), 382–389.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο απλός δείκτης SOF φάνηκε αξιόπιστος ως προς την ικανότητα πρόβλεψης του κινδύνου πτώσεων, ανικανότητας, καταγμάτων αλλά και θανάτου, εμφανίζοντας παρόμοια αποτελέσματα με τον πιο πολύπλοκο και χρονοβόρο FP, σε ποσοστό περίπου 74% των ασθενών. Θα μπορούσε λοιπόν να αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο αξιολόγησης της ευπάθειας σε ηλικιωμένες γυναίκες, εύκολα εφαρμόσιμο στην κλινική πράξη, συμβάλλοντας στην έγκαιρη ανίχνευση εκείνων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων και αρνητικών συμβαμάτων αναφορικά με την υγεία τους (Ensrud et al., 2008).

Πέρα από τα προαναφερόμενα σταθμισμένα εργαλεία, για την εκτίμηση της ευπάθειας έχει επίσης προταθεί η εφαρμογή μεμονομένων δοκιμασιών, χωρίς αυτές ωστόσο να διαθέτουν

επιβεβαιωμένη διαγνωστική ακρίβεια όταν δε διενεργούνται ως μέρος μιας κατάλληλα σχεδιασμένης κλίμακας. Για παράδειγμα, έχει χρησιμοποιηθεί το timed-up-and-go τεστ, η δοκιμασία ισχύος δραγμού που πραγματοποιείται με τη βοήθεια ενός δυναμόμετρου χειρός, ή και δοκιμασίες για τον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας (Clegg et al., 2013).

Τέλος, η παρουσία ευπάθειας μπορεί να ελεγχθεί και στα πλαίσια της διενέργειας ολοκληρωμένης γηριατρικής αξιολόγησης (comprehensive geriatric assessment/ CGA), η οποία σύμφωνα με μελέτες εμφανίζει τη μεγαλύτερη αξιοπιστία και ευαισθησία στην αναγνώριση του συνδρόμου. Πρόκειται για μια λεπτομερή διεργασία εκτίμησης της ιατρικής, ψυχολογικής και λειτουργικής κατάστασης του ηλικιωμένου, με στόχο τη διαμόρφωση του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου, που πραγματοποιείται από μια διεπιστημονική ομάδα στην οποία κεντρικό ρόλο κατέχει ο γηγίατρος. Παρά την αποτελεσματικότητα της όμως, ως ανασταλτικός παράγοντας για την ευρύτερη χρήση της, δρα το γεγονός ότι είναι μια χρονοβόρα διαδικασία που πραγματοποιείται αποκλειστικά από ειδικούς (Clegg et al., 2013). Γι' αυτό το λόγο, η διενέργεια CGA προτείνεται για τη διάγνωση της ευπάθειας σε περίπτωση που προκύπτει θετικό αποτέλεσμα σε κάποια από τις προαναφερόμενες κλίμακες αξιολόγησης (Gabrovec et al., 2019).

### 1.5.3 Διαγνωστικός αλγόριθμος

Σύμφωνα με την κοινή Ευρωπαϊκή δράση Advantage, συστήνεται η διενέργεια προληπτικού ελέγχου για τυχόν παρουσία ευπάθειας σε όλα τα άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών που επισκέπτονται δομές παροχής υπηρεσιών υγείας, με μια προσέγγιση 2 σταδίων. Αρχικά θα πρέπει να εφαρμόζεται κάποια από τις προαναφερόμενες κλίμακες αξιολόγησης της ευπάθειας: CFS, EFS, FRAIL Index, Inter-Frail, Prisma-7, Sherbrooke Postal Questionnaire, SPPB, SOF Index. Εφόσον το άτομο κριθεί ότι είναι υγιές και σε καλή φυσική κατάσταση, τότε απλώς ενθαρρύνεται να ακολουθήσει κοινά μέτρα πρόληψης της ευπάθειας και αναβάθμισης της ποιότητας ζωής του, δηλαδή αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, βελτίωση των διατροφικών του συνηθειών, διακοπή του καπνίσματος και περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία ευπάθειας, τότε προτείνεται η εφαρμογή κάποιου από τα δύο διαθέσιμα μοντέλα ευπάθειας, του κλινικού φαινοτύπου FP ή του δείκτη συσσώρευσης ελλειμάτων FI, καθώς και η διενέργεια ολοκληρωμένης γηριατρικής αξιολόγησης (CGA). Η τελική διάγνωση του συνδρόμου

ευπάθειας θα πρέπει ιδανικά να τίθεται από ειδικό γηγίατρο (Morley et al., 2013), και έπειτα να διαμορφώνεται το κατάλληλο εξατομικευμένο πλάνο διαχείρισης για τον ηλικιωμένο (ADVANTAGE JA, 2018).

## 1.6 Η σημασία εκτίμησης της γηριατρικής ευπάθειας

### 1.6.1 Κλινική χρησιμότητα

Αν και η ευπάθεια δεν παύει να συνιστά μια δυναμική και δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση, η μετάβαση σε ένα στάδιο επιδείνωσης είναι συχνότερη από τις περιπτώσεις βελτίωσης (Clegg et al., 2013). Με δεδομένο μάλιστα ότι περιγράφει μια κατάσταση ευαλωτότητας που συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας μετά την έκθεση του οργανισμού σε κάποιο στρεσογόνο παράγοντα, το συγκεκριμένο σύνδρομο μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο κλινικό εργαλείο για την εκτίμηση της πρόγνωσης και την κατηγοριοποίηση του ετερογενούς πληθυσμού των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας βάσει του κινδύνου που αντιμετωπίζουν (Chen et al., 2014). Το γεγονός αυτό προκύπτει από τα δεδομένα μεγάλων μελετών κοόρτης, όπου η παρουσία ευπάθειας φαίνεται να συνδέεται με υψηλό κίνδυνο πτώσεων, καταγμάτων, ιδρυματοποίησης, νοσηλείας, εξάρτησης, κακής ποιότητας ζωής, καθώς και με αύξηση της πιθανότητας θανάτου (Chen et al., 2014. Clegg et al., 2013. Fried et al., 2001. Basic et al., 2015. Ensrud et al., 2008. Kojima et al., 2018). Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Kojima et al. (2018), ο υψηλότερος βαθμός ευπάθειας, προσδιοριζόμενος με αυξημένες τιμές του δείκτη FI, σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας. (35) Σε μελέτη των Fried et al. (2001) τα παρατηρούμενα ποσοστά θνητότητας σε διάστημα 7 ετών ήταν 12%, 23% και 43% για τους υγιείς, προ-ευπαθείς και ευπαθείς ηλικιωμένους αντίστοιχα, δηλαδή η ευπάθεια οδήγησε σε περισσότερο από τριπλάσια αύξηση της θνητότητας του συγκεκριμένου γηριατρικού πληθυσμού. Σύμφωνα με έρευνα των Song et al. (2010), η παρουσία ευπάθειας βάσει του δείκτη FI, αύξησε στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου κατά 1.57 φορές. Αλλά και οι πιθανότητες εισαγωγής σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας υγείας εμφανίστηκαν σχεδόν διπλάσιες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ήπια ή σοβαρή ευπάθεια σε σχέση με υγιή άτομα (Clegg et al., 2013). Σε μελέτη των Ensrud et al. (2008), οι ευπαθείς γυναίκες, οι οποίες ανιχνεύθηκαν με χρήση του δείκτη SOF, παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων πτώσεων κατά 2.4 φορές. Εμφάνισαν ακόμη, συγκριτικά με τις υγιείς ηλικιωμένες, υψηλά ποσοστά ανικανότητας εκτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (ADLs) (49% έναντι 27%), υψηλό

κίνδυνο καταγμάτων ισχίου (15% έναντι 9%), καθώς και αυξημένη θνητότητα κατά 2.4 με 2.7 φορές. Σε έρευνα των Wood et al. (2005), η παρουσία ευπάθειας σε πληθυσμό ηλικιωμένων γυναικών συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου καταγμάτων ισχίου κατά 1.57 φορές, αλλά και με αύξηση της θνητότητας κατά 1.71 φορές. Η έγκαιρη αναγνώριση της ευπάθειας μπορεί λοιπόν να καταστήσει εφικτή την εφαρμογή των κατάλληλων παρεμβάσεων για την πρόληψη των ανεπιθύμητων κλινικών εκβάσεων και τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων, συμβάλλοντας ταυτόχρονα και στην αποτελεσματικότερη χρήση των πόρων του συστήματος υγείας (Chen et al., 2014). Όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει προταθεί η διενέργεια προληπτικού ελέγχου για τυχόν παρουσία ευπάθειας σε όλα τα άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών, και ειδικά σε περιπτώσεις χρόνιων ασθενών με μεγάλη απώλεια βάρους (>5% ΣΒ ανά έτος). Η αξιολόγηση της ευπάθειας των ηλικιωμένων αποτελεί ταυτόχρονα και μια μέθοδο εκτίμησης της βιολογικής τους ηλικίας, δηλαδή του ενεργού ρυθμού γήρανσης του οργανισμού. Πρόκειται για παράμετρο που διαφέρει από την χρονολογική ηλικία και σχετίζεται άμεσα με το προσδόκιμο επιβίωσης και το επίπεδο υγείας (Morley et al., 2013). Καθίσταται επομένως ιδιαίτερα σημαντική η ύπαρξη ενός σαφούς ορισμού της ευπάθειας αλλά και ενός αξιόπιστου εργαλείου για τη διάγνωση της, το οποίο θα είναι ταυτόχρονα και εύκολα εφαρμόσιμο στην κλινική πράξη (Clegg et al., 2013).

Λόγω της μεγάλης προγνωστικής της αξίας, η εκτίμηση της ευπάθειας πρέπει επίσης να αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της διαδικασίας αξιολόγησης των ηλικιωμένων πριν από κάθε επεμβατική διαδικασία, καθώς και πριν από τη χορήγηση ενός δυνητικά επιβλαβούς φαρμακευτικού σκευάσματος. Με αυτόν τον τρόπο, οι επαγγελματίες υγείας διευκολύνονται στον υπολογισμό της σχέσης κόστους – οφέλους και οι ασθενείς λαμβάνουν ορθότερες αποφάσεις που βασίζονται σε σωστή πληροφόρηση (Clegg et al., 2013. Church et al., 2020). Έτσι, άτομα που εκτιμάται ότι βρίσκονται στο τελικό στάδιο ευπάθειας και εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο θανάτου, ενθαρρύνονται να λάβουν παρηγορική ανακουφιστική φροντίδα αντί για επιθετικές θεραπείες με αμφίβολα αποτελέσματα (Basic et al., 2015). Από την άλλη, αποφεύγεται ο αποκλεισμός των μη ευπαθών ατόμων από ορισμένες θεραπευτικές επιλογές, αποκλειστικά και μόνο λόγω της προχωρημένης ηλικίας τους (Rolfson et al., 2006).

Ειδικότερα, σύμφωνα με έρευνες η ευπάθεια αποτελεί χρήσιμο εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου όταν εφαρμόζεται κατά την προεγχειρητική εκτίμηση ασθενών μεγαλύτερης

ηλικίας. Τόσο ο κλινικός φαινότυπος ευπάθειας FP όσο και ο δείκτης FI, διαθέτουν προγνωστική αξία και συνδέονται με τον κίνδυνο εκδήλωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Ιδιαίτερα, οι ευπαθείς ηλικιωμένοι που υποβάλλονται σε καρδιολογικές επεμβάσεις, εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας σε σύγκριση με τον υγιή γηριατρικό πληθυσμό (Chen et al., 2014). Ακόμη, σε ηλικιωμένους που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, η παρουσία ευπάθειας είναι προγνωστική του υψηλού κινδύνου πρώιμης επανεισαγωγής στο νοσοκομείο ανεξαρτήτως ηλικίας (McAdams – DeMarco et al., 2013). Αλλά και μετά τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης λόγω κατάγματος ισχίου σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, ο κίνδυνος εκδήλωσης μετεγχειρητικών επιπλοκών, παράτασης της διάρκειας νοσηλείας ή ιδρυματοποίησης εμφανίζεται σημαντικά αυξημένος στα ευπαθή και προ-ευπαθή άτομα (Makary et al., 2010).

Επίσης, η χρήση του FP φαίνεται να συμβάλλει στον εντοπισμό των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας που εμφανίζουν ανεπαρκή ανοσοαπόκριση στον εμβολιασμό τους κατά της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου, και επομένως βρίσκονται εκτεθειμένα απέναντι στα νοσήματα αυτά αλλά και τις πιθανές επιπλοκές τους (Clegg et al., 2013). Αλλά και στους ηλικιωμένους ασθενείς που πάσχουν από λοίμωξη με τον ιό επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), η παρουσία φαινοτύπου ευπάθειας συνδέεται με υψηλή θνητότητα και ταχεία επιδείνωση της αμυντικής ικανότητας του οργανισμού. Το σύνδρομο ευπάθειας λοιπόν ενδέχεται να λειτουργεί ως κλινικός δείκτης μιας γενικότερης λειτουργικής έκπτωσης του ανοσοποιητικού συστήματος (Chen et al., 2014).

Η ευπάθεια συνιστά ζήτημα κρίσιμης σημασίας και για την γηριατρική ογκολογία. Λαμβάνοντας υπόψη την ευαλωτότητα των ηλικιωμένων και την ελάττωση των φυσιολογικών εφεδρειών τους, υπερέχει ως προγνωστικός δείκτης έναντι άλλων παραδοσιακών εργαλείων που αξιολογούν κυρίως τη χρονολογική ηλικία και τη λειτουργική απόδοση των ατόμων (Chen et al., 2014). Για παράδειγμα, σε μελέτη των Courtney-Brooks et al. (2012), η οποία αφορούσε δείγμα 37 γυναικών ηλικίας άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω γυναικολογικής κακοήθειας, φάνηκε ότι τα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών σε διάστημα 30 ημερών ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ευπαθείς ηλικιωμένες. Ακόμη, έρευνα των Aaldriks et al. ανέδειξε τη σχέση μεταξύ ευπάθειας και αυξημένων ποσοστών θνητότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου που έλαβαν χημειοθεραπεία. Σύμφωνα και με πρόσθετες μελέτες, η εκτίμηση της ευπάθειας θα

μπορούσε λοιπόν να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης του κινδύνου επιπλοκών και θνητότητας για τους ογκολογικούς ασθενείς, συμβάλλοντας στη βελτίωση της παρεχόμενης συμβουλευτικής προς τα ηλικιωμένα άτομα και στην ορθότερη λήψη αποφάσεων (Chen et al., 2014).

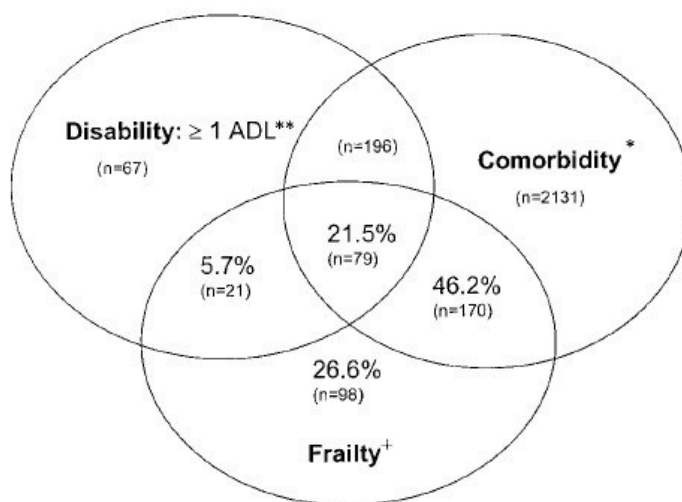
### **1.6.2 Συσχέτιση ευπάθειας & συννοσηρότητας (comorbidity) – αναπηρίας (disability)**

Αν και μεγάλο μέρος του γηριατρικού πληθυσμού μπορεί να εμφανίζεται υγιές, σύμφωνα με μελέτες το 75% των ατόμων άνω των 65 ετών πάσχει από ένα ή περισσότερα χρόνια νοσήματα (Morley et al., 2013), το 40% ζει με κάποια ανικανότητα – αναπηρία και το 23% εκδηλώνει ευπάθεια (Theou et al., 2012).

Ως συννοσηρότητα ορίζεται η ταυτόχρονη ύπαρξη τουλάχιστον 2 χρόνιων νοσημάτων στο ίδιο άτομο, με συχνότερα τα ακόλουθα 9 νοσήματα: στεφανιαία νόσος, στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαλείπουσα χωλότητα, αρθρίτιδα, καρκίνος, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Clegg et al., 2013). Πρόκειται για μια κατάσταση που αφορά το 55-98% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών (Vetrano et al., 2019) και συνδέεται με αυξημένα ποσοστά σωματικής ανικανότητας, δυσλειτουργίας, καθώς και με υψηλότερη θνητότητα συγκριτικά με άλλα υγιή άτομα, είτε σε βραχυπρόθεσμο είτε σε μακροπρόθεσμο στάδιο. Η ευπάθεια και η συννοσηρότητα μπορεί να συνυπάρχουν σε ποσοστό έως και 46.2% του γηριατρικού πληθυσμού (Clegg et al., 2013). Σε κάθε περίπτωση ο υψηλός αριθμός συνοδών νοσημάτων, αλλά και η μη αποτελεσματική αντιμετώπιση τους, αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας. Ωστόσο, η παρουσία συννοσηρότητας δε συνεπάγεται τον χαρακτηρισμό ενός ηλικιωμένου ατόμου ως ευπαθές, εφόσον δεν πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις (Chen et al., 2014). Από την άλλη, και η ίδια η ευπάθεια προδιαθέτει τους ηλικιωμένους στην εκδήλωση ποικίλων ασθενειών. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση των Vetrano et al. (2019), η σχέση των δύο κλινικών καταστάσεων φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η αναφερόμενη συχνότητα ευπάθειας ήταν ίση με 16% στα άτομα με συνοδά νοσήματα, ενώ το ποσοστό συννοσηρότητας βρέθηκε ίσο με 72% μεταξύ των ευπαθών ηλικιωμένων της κοινότητας. Επομένως, η πλειοψηφία των ευπαθών ατόμων εμφάνιζε και συννοσηρότητα, ενώ λίγα από τα άτομα με συννοσηρότητα ήταν ταυτόχρονα και ευπαθή, γεγονός που πιθανώς ερμηνεύεται από το διαφορετικό χρονικό πλαίσιο εκδήλωσης των δύο παραπάνω καταστάσεων.

Επίσης, σύμφωνα με έρευνες, η ευπάθεια συχνά συνυπάρχει με αναπηρία, δηλαδή με δυσκολία στην εκτέλεση τουλάχιστον μιας βασικής δραστηριότητας της καθημερινής ζωής του ατόμου (ADL) (π.χ. προσωπική υγιεινή, ένδυση, σίτιση, βάδιση), χωρίς την υποστήριξη κάποιου φροντιστή (WHO,2017). Στη μελέτη NHANES, ιδιαίτερα με τη χρήση του κλινικού φαινοτύπου (FP), παρατηρήθηκαν πολύ υψηλά ποσοστά συνύπαρξης της ευπάθειας με ανικανότητα εκτέλεσης βασικών (ADLs) (97.8%) αλλά και πολύπλοκων (iADLs) (95%) δραστηριοτήτων της καθημερινότητας, ενώ αυξημένα ήταν και τα αντίστοιχα ποσοστά που καταγράφηκαν με τη χρήση του δείκτη FI (56.6% και 85.6%) (Blodgett et al., 2015).

Αν και η ευπάθεια διαφοροποιείται από τη συννοσηρότητα και την αναπηρία, πρόκειται για καταστάσεις που μπορεί να εντοπίζονται ταυτόχρονα σε ένα ευπαθές ηλικιωμένο άτομο σε ποσοστό έως και 21.5% (Clegg et al., 2013). Σε μελέτη των Fried et al. (2001) παρατηρήθηκε ότι το 46.2% των ευπαθών ατόμων εμφάνιζε συννοσηρότητα, το 5.7% αντιμετώπιζε δυσκολία στην εκτέλεση απλών δραστηριοτήτων της καθημερινότητας (ADLs), ενώ σε ποσοστό 26.6% των ευπαθών ηλικιωμένων δεν εκδηλώθηκε καμία από τις δυο καταστάσεις, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 9: Ευπάθεια & συννοσηρότητα – αναπηρία. Fried, L. P., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156.

Σε μελέτη του Wong et al., που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 740 μελών της κοινότητας στον Καναδά, φάνηκε ότι το 29.1% και το 92.7% των ευπαθών ηλικιωμένων βάσει του FP,

παρουσίαζαν δυσκολία στην εκτέλεση των ADLs και IADLs αντίστοιχα, ενώ το 81.8% εμφάνιζε συννοσηρότητα (Wong et al., 2010).

Ακόμη, η συσχέτιση της ευπάθειας με τη συννοσηρότητα και την αναπηρία, μελετήθηκε και σε έρευνα των Theou et al. (2012), που αφορούσε 2305 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, τα οποία συμμετείχαν στο δεύτερο μέρος της Καναδικής Μελέτης Υγείας και Γήρανσης (CSHA). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, μόνο το 3.6% των ατόμων που χαρακτηρίστηκαν ευπαθή βάσει του FP και μόλις το 8.6% των ευπαθών ηλικιωμένων βάσει του FI ( $FI > 0.25$ ), δεν εμφάνιζε ταυτόχρονα και συννοσηρότητα ή αναπηρία. Επίσης, η παρουσία συνοδών νοσημάτων και η δυσκολία στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων φάνηκε να αφορά κυρίως ηλικιωμένους με υψηλότερο βαθμό ευπάθειας, με τις πρωτίστως επηρεαζόμενες ADLs να είναι η προσωπική υγιεινή, και ιδιαίτερα το μπάνιο, η ορθή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής, η μαγειρική, αλλά και η διαχείριση των οικονομικών, δημιουργώντας κίνδυνο εξάρτησης περίπου στο 25% των ευπαθών ηλικιωμένων με  $FI > 0.22$ . Εξάρτηση σε τουλάχιστον μια βασική ή εργαλειακή ADL, καταγράφηκε μάλιστα σε ποσοστό 98% των ατόμων με  $FI > 0.52$ . Παρατηρήθηκαν λοιπόν υψηλά ποσοστά αλληλοεπικάλυψης της ευπάθειας με τη συννοσηρότητα και την αναπηρία, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι πρόκειται για ταυτόσημες κλινικές καταστάσεις.

### 1.6.3 Συσχέτιση ευπάθειας & πολυφαρμακίας (polypharmacy)

Η παρουσία ευπάθειας φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη λήψη αυξημένου αριθμού φαρμακευτικών σκευασμάτων από τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Μάλιστα, η πολυφαρμακία συμπεριλαμβάνεται ως παράμετρος σε ορισμένα εργαλεία εκτίμησης της ευπάθειας, όπως η Κλίμακα Ευπάθειας Edmonton (Edmonton Frail Scale/ EFS), καθώς και σε ορισμένες εκδοχές του FI. Ο όρος πολυφαρμακία χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει την κατανάλωση από το άτομο τουλάχιστον 5 διαφορετικών φαρμάκων, και συνιστά γηριατρικό σύνδρομο, ιδιαίτερα συχνό στο γηριατρικό πληθυσμό. Η παρουσία πολυφαρμακίας συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων, πτώσεων, λειτουργικής ανικανότητας, παράτασης του χρόνου νοσηλείας, καθώς και με σημαντική αύξηση της θνητότητας (Gutierrez-Valencia et al., 2018). Σύμφωνα με έρευνα, κάθε προσθήκη φαρμάκου σε ηλικιωμένο ασθενή συνοδεύεται από 22% αύξηση του κινδύνου θανάτου (Jansen et al., 2016). Παρά τα υψηλά ποσοστά

συνύπαρξης της πολυφαρμακίας με την ευπάθεια, οι ακριβείς μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των δύο κλινικών συνδρόμων παραμένουν ασαφείς, ενώ η μεταξύ τους αιτιολογική σχέση εμφανίζεται πολύπλοκη και αμφίδρομη. Από τη μία, η παρουσία ευπάθειας συνδέεται με την εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων, τα οποία επιβάλλουν τη λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες πολυφαρμακίας. Παράλληλα, η ευπάθεια επηρεάζει τη φαρμακοκινητική (ιδιαίτερα το μεταβολισμό και την απέκκριση) και φαρμακοδυναμική των ηλικιωμένων, αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης τοξικότητας και τροποποιώντας το θεραπευτικό εύρος των διάφορων φαρμάκων. Από την άλλη, οι ίδιοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες ενδέχεται να εμπλέκονται στην παθογένεση του συνδρόμου ευπάθειας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης, στην πλειοψηφία των εξεταζόμενων μελετών παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα πολυφαρμακίας στους ευπαθείς ηλικιωμένους, ενώ και αντίστροφα οι πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας ήταν υψηλότερες σε άτομα με χρήση αυξημένου αριθμού φαρμάκων (Gutierrez-Valencia et al., 2018). Απαιτείται λοιπόν ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συνταγογράφηση φαρμακευτικών ουσιών σε ευπαθή άτομα. Με δεδομένη την αλληλοεξάρτηση των δύο κλινικών φαινομένων, ο περιορισμός της πολυφαρμακίας θα μπορούσε να εφαρμοστεί ως στρατηγική πρόληψης και διαχείρισης της ευπάθειας (WHO, 2017).

## **1.7 Διαχείριση γηριατρικής ευπάθειας – Τεχνικές πρόληψης & αντιμετώπισης**

Οι διάφορες στρατηγικές παρέμβασης κατά της γηριατρικής ευπάθειας εμφανίζουν τεράστια οφέλη για τα ίδια τα άτομα, το οικογενειακό τους περιβάλλον αλλά και το κοινωνικό σύνολο. Δυνητικούς στόχους αποτελούν η πρόληψη, επιβράδυνση, αναστροφή ή ελάττωση της σοβαρότητας της ευπάθειας, είτε η μείωση ή και αποφυγή των επιπλοκών για την υγεία του ατόμου, σε περιπτώσεις που η ευπάθεια καθίσταται μη αναστρέψιμη. Με δεδομένη την πολύπλοκότητα του συγκεκριμένου γηριατρικού συνδρόμου, καμία μεμονωμένη παρέμβαση δεν αναμένεται να έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Αντιθέτως, για την ορθή διαχείριση φαίνεται να απαιτούνται πολυσυστηματικές τεχνικές πρόληψης και αντιμετώπισης, ικανές να στοχεύσουν τους πιθανούς βιολογικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια του συνδρόμου. Η καλύτερη κατανόηση της βιολογικής βάσης της ευπάθειας πρόκειται να οδηγήσει με τη

σειρά της στην εφαρμογή βελτιωμένων και στοχευμένων παρεμβάσεων, με συνέπεια την ανάπτυξη καινοτόμων μοντέλων γηριατρικής φροντίδας (Chen et al., 2014. Basic et al., 2015).

Ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη του συνδρόμου ευπάθειας εμφανίζει πρώτα απ' όλα η προώθηση και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής (άσκηση, σωστή διατροφή, αποφυγή καπνίσματος, αλκοόλ) από τα ίδια τα άτομα μέσης και προχωρημένης ηλικίας, αλλά και από τις διάφορες δομές παροχής φροντίδας, με στόχο τη διατήρηση του βέλτιστου δυνατού επιπέδου ανεξαρτησίας και λειτουργικότητας. Γι' αυτό το λόγο, καθίσταται αναγκαία η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας σχετικά με το συγκεκριμένο φαινόμενο. Επίσης, απαραίτητη για τον έλεγχο της ευπάθειας είναι και η ορθή διαχείριση της συννοσηρότητας και πολυφαρμακίας από τους επαγγελματίες υγείας, με επανεξέταση των συνοδών νοσημάτων από τα οποία συχνά πάσχουν οι ευπαθείς ηλικιωμένοι, αλλά και με αναθεώρηση της αναγκαιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας χορήγησης των διάφορων φαρμακευτικών ουσιών στα πλαίσια της ευπάθειας με τη βοήθεια και των κριτηρίων Beers και STOPP/START. Πολλά υποσχόμενη είναι και η αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών για την επίτευξη των παραπάνω στόχων και την προώθηση της παρακολούθησης και θεραπείας των ευπαθών ατόμων εξ' αποστάσεως (Gabrovec et al., 2019). Οι νέες τεχνολογίες επικοινωνίας και πληροφόρησης θα μπορούσαν επίσης να συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην προώθηση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, της άσκησης, της σωστής διατροφής και της διαρκούς ενημέρωσης και υποστήριξης των ατόμων στην καθημερινότητα τους, αν και στην πράξη η χρήση τους παραμένει προβληματική (Morley et al., 2013).

### **1.7.1 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις**

Τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις και τα αποτελέσματα της εφαρμογής διάφορων φαρμακευτικών παρεμβάσεων ως θεραπεία του συνδρόμου ευπάθειας καθίστανται ανεπαρκή. Η ορμονοθεραπεία, με τη χορήγηση για παράδειγμα τεστοστερόνης, φαίνεται να βελτιώνει τη μυϊκή ισχύ των ηλικιωμένων, προκαλώντας ωστόσο σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα. Προβλήματα εμφανίζονται και κατά τη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων επίσης συνοδεύεται από αυξημένη επικινδυνότητα, ειδικά όταν πρόκειται για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με

υποκείμενα νοσήματα, ενώ η αποτελεσματικότητα τους ως προς την αντιμετώπιση του συνδρόμου ευπάθειας δεν έχει εξακριβωθεί με τη διεξαγωγή σχετικών κλινικών δοκιμών. Απουσία επαρκούς αριθμού ερευνών παρατηρείται και όσο αφορά τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) στο σύνδρομο ευπάθειας, ουσιών που θεωρητικά εμφανίζουν ένα ασφαλέστερο φαρμακευτικό προφίλ (Chen et al., 2014). Έχει αποδειχθεί ότι οι αΜΕΑ βελτιώνουν τη δομή και τη βιοχημική λειτουργία των σκελετικών μυών, και επομένως αποτελούν ουσίες που θα μπορούσαν να αναστείλουν την απώλεια της μυϊκής ισχύος, αυξάνοντας την ικανότητα του ατόμου για άσκηση και αναβαθμίζοντας την ποιότητα ζωής του (Clegg et al., 2013). Όσο αφορά το ρόλο τους βιταμίνης D, είναι γεγονός ότι εμφανίζει ευεργετική δράση στη νευρομυϊκή λειτουργία, ενώ η χορήγηση της σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που παρουσιάζουν έλλειψη φαίνεται να μειώνει τον αριθμό των πτώσεων και τον κίνδυνο καταγμάτων, ελαττώνοντας παράλληλα τη θνητότητα (Morley et al., 2013). Συστήνεται λοιπόν η χορήγηση 20-25 μg βιταμίνης D την ημέρα, σε ευπαθείς ηλικιωμένους με επίπεδα 25-OH βιταμίνης D <30 ng/ml, οι οποίοι αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο πτώσεων ή καταγμάτων (Gabrovec et al., 2019). Ωστόσο, η γενικευμένη χρήση της βιταμίνης D ως θεραπεία κατά της ευπάθειας παραμένει αμφιλεγόμενη (Clegg et al., 2013). Επίσης, αν και οι αυξητικοί παράγοντες επιδρούν άμεσα στο μυοσκελετικό σύστημα, μελέτη των Friedlander et al. (2001) υποστηρίζει ότι η χορήγηση IGF-1 σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για διάστημα ενός έτους δεν οδήγησε σε βελτίωση της οστικής πυκνότητας, της μυϊκής ισχύος ή της λειτουργικότητας των ηλικιωμένων γυναικών, γεγονός που καθιστά απίθανη τη χρήση του ως θεραπεία κατά της ευπάθειας, παρά το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στην παθογένεση του συνδρόμου.

Μια καινοτόμα προσέγγιση που στηρίχθηκε στα αποτελέσματα κλινικών ερευνών σε ευπαθή πειραματόζωα, αφορά τη χρήση μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων που επάγουν εκλεκτικά την απόπτωση των γηρασμένων κυττάρων του οργανισμού. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η έκκριση των σχετιζόμενων με τη γήρανση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και άλλων βλαπτικών παραγόντων που διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην παθογένεση της γήρανσης και της ευπάθειας. Μεταξύ των φαρμάκων που μελετώνται και τα οποία στοχεύουν τον “εκκριτικό φαινότυπο που σχετίζεται με τη γήρανση” (senescence-associated secretory phenotype/ SASP) ανήκει και η μετοφομίνη που χρησιμοποιείται ευρέως ως φάρμακο 1<sup>ης</sup> γραμμής στην αγωγή κατά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Πρόσθετες μελέτες διεξάγονται και σχετικά με τα σηματοδοτικά μόρια αλληλεπίδρασης του μιτοχονδριακού με το πυρηνικό DNA των γηρασμένων κυττάρων, τα οποία επίσης αποτελούν δυναμικούς θεραπευτικούς στόχους (Rockwood et al., 2018).

### 1.7.2 Μη φαρμακευτικές μέθοδοι

Η πιο αποτελεσματική και ταυτόχρονα ασφαλής σύγχρονη πρακτική καταπολέμησης της ευπάθειας και των επιπτώσεων της φαίνεται να είναι η άσκηση (Gabrovec et al., 2019). Είναι γεγονός ότι η άσκηση ασκεί ευεργετικές επιδράσεις σχεδόν στο σύνολο των βιολογικών συστημάτων του οργανισμού, και ειδικά στο μυοσκελετικό, το ενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό αλλά και το νευρικό σύστημα (Clegg et al., 2013). Μελέτες έχουν αναδείξει τα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας, και ιδιαίτερα των ασκήσεων δύναμης και ισορροπίας, αναφορικά με ορισμένες βασικές συνιστώσες της ευπάθειας, όπως είναι η μυϊκή ισχύς, η κινητικότητα και η λειτουργικότητα, ειδικά όταν εφαρμόζονται σε πρώιμο στάδιο του συνδρόμου (Chen et al., 2014. Morley et al., 2013). Σε έρευνα των Yamada et al. (2012), με τη συμμετοχή 610 ευπαθών ηλικιωμένων της κοινότητας, αναδείχθηκε η σημασία της άσκησης για την παρεμπόδιση της περαιτέρω εξέλιξης της ευπάθειας και την πρόληψη εμφάνισης αναπηρίας. Σε μετα-ανάλυση των Theou et al. (2012), φάνηκε ότι συνδυαστικά προγράμματα άσκησης διάρκειας 45 με 60 λεπτών, με συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα και για διάστημα τουλάχιστον 5 μηνών, είχαν θετικές επιδράσεις στα ευπαθή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Ακόμη, στην κλινική δοκιμή LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders) που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ με τη συμμετοχή 1635 ηλικιωμένων, παρατηρήθηκε ότι η εφαρμογή προγράμματος συνδυαστικής άσκησης μέτριας έντασης για διάστημα 24 μηνών μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο επιδείνωσης της ευπάθειας και απώλειας της κινητικότητας (WHO, 2017). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν κατέγραψαν μεγάλο βαθμό βελτίωσης των παραμέτρων ευπάθειας, με αναφερόμενη αύξηση κατά 0.18 φορές για την κινητικότητα και κατά 0.27 φορές για τη λειτουργικότητα των ατόμων. Αβέβαιη παραμένει επίσης η ακριβής ένταση, η διάρκεια και η συχνότητα της άσκησης που απαιτείται, ώστε να καθίσταται αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου γηριατρικού συνδρόμου (Clegg et al., 2013). Σύμφωνα με τη δράση Advantage, το προτεινόμενο πρόγραμμα προπόνησης περιλαμβάνει ασκήσεις αντοχής, ευελιξίας, ισορροπίας και αντίστασης, χαμηλής έως μέτριας έντασης και διάρκειας περίπου 30-45 λεπτών, σε συνεδρίες που επαναλαμβάνονται 3 φορές την εβδομάδα. Ακολουθεί

πρόγραμμα ασκήσεων ενδυνάμωσης 8-12 επαναλήψεων, μέτριας έως υψηλής έντασης, για διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων. Έρευνες δείχνουν ότι η μέτριας ή υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα είναι ικανή να αναστείλει την εξέλιξη της ευπάθειας, ενώ η ήπια άσκηση συνήθως κρίνεται ανεπαρκής. Πρόσθετες μελέτες παρέχουν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία αναφορικά με τη σημασία της φυσικοθεραπείας και εργοθεραπείας για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Τα διάφορα προγράμματα αποκατάστασης φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην πρόληψη εκδήλωσης ευπάθειας, αλλά και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των επιπτώσεων της σε άτομα που ήδη χαρακτηρίζονται ευπαθή (Gabrovec et al., 2019).

Επιπλέον, η ανεπαρκής θερμιδική πρόσληψη αποτελεί άλλον ένα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. Το ποσοστό υποθρεψίας στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας κυμαίνεται μεταξύ 2-60%, αυξάνοντας σημαντικά τις πιθανότητες εκδήλωσης ευπάθειας (Gabrovec et al., 2019). Οι κατάλληλες ποσοτικές αλλά και ποιοτικές διατροφικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν λοιπόν να συμβάλλουν στην πρόληψη και στον έλεγχο του συνδρόμου, εξασφαλίζοντας την επαρκή κατανάλωση θερμίδων, πρωτεϊνών και ιχνοστοιχείων, διορθώνοντας τα παρατηρούμενα διατροφικά ελλείμματα και καταπολεμώντας την απώλεια βάρους (Chen et al., 2014). Σε έρευνα των Goisser et al. (2016) η υιοθέτηση μεσογειακής διατροφής εμφάνισε θετικά αποτελέσματα τόσο σε ευπαθή όσο και σε προ-ευπαθή άτομα. Παρατηρείται ωστόσο έλλειψη επαρκών δεδομένων σχετικά με το ρόλο των διάφορων διατροφικών παρεμβάσεων, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διεξαγωγή πρόσθετων κλινικών ερευνών. Ακόμη, σύμφωνα με μελέτες, ιδανικά ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) των ηλικιωμένων θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 25 και 29.9, καθώς το συγκεκριμένο εύρος τιμών έχει συνδεθεί με καλύτερο επίπεδο υγείας και μειωμένη θνητότητα. Άτομα ηλικίας 65-80 ετών με BMI>30, θα πρέπει να ενθαρρύνονται για απώλεια 8-10% του σωματικού βάρους τους σε διάστημα όχι μικρότερο των 6 μηνών και πάντα σε συνδυασμό με άσκηση για διατήρηση της μυϊκής τους μάζας. Συστήνεται επίσης υψηλή ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, ίση με 1.5 g ανά kg βάρους του ατόμου, η οποία φαίνεται να συμβάλλει στην πρόληψη και επιβράδυνση της σαρκοπενίας και της ευπάθειας (Gabrovec et al., 2019. Morley et al., 2013).

Επιπλέον, τα διάφορα συνδυαστικά προγράμματα άσκησης και διατροφής, ενδεχομένως να εμφανίζουν μεγαλύτερο όφελος συγκριτικά με τα μεμονωμένα μέτρα (Gabrovec et al., 2019). Μια σχετική τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη διερεύνησε τις επιδράσεις της άσκησης

σε συνδυασμό με την εφαρμογή διατροφικών παρεμβάσεων σε 100 ευπαθείς ηλικιωμένους που διέμεναν σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας, για διάστημα 10 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ωστόσο ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη δεν οδήγησαν σε βελτίωση της μυϊκής ισχύος, της ταχύτητας βάδισης, της ικανότητας για ανάβαση σκάλας ή της φυσικής δραστηριότητας των ηλικιωμένων. Αντίθετα, η υψηλής έντασης προπόνηση με αντιστάσεις αποδείχθηκε ευεργετική, συμβάλλοντας στην καταπολέμηση της μυϊκής αδυναμίας και της ευπάθειας (Fried et al., 2001).

Έμφαση δίνεται τέλος στην εφαρμογή πολύπλοκων παρεμβάσεων κατά της ευπάθειας, που στηρίζονται στη διεξαγωγή μιας ολοκληρωμένης γηριατρικής αξιολόγησης και σε μια διεπιστημονική προσέγγιση, με σκοπό τη βελτίωση της φυσικής και ψυχικής κατάστασης των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας, την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων νοσηλείας και των ιατρικών επιπλοκών, την ανάπτυξη στρατηγικών διαχείρισης της αναπηρίας και βελτίωσης της ποιότητας ζωής, καθώς και τη μείωση των ποσοστών θνητότητας. Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων απαραίτητη είναι δράση μιας κατάλληλα διαμορφωμένης διεπιστημονικής ομάδας, η οποία συγκροτείται από γηριάτρους, εκπαιδευμένους νοσηλευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, φαρμακοποιούς, εργοθεραπευτές και φυσικοθεραπευτές. Μέσω της συλλογής λοιπόν δεδομένων από το ιατρικό ιστορικό του ασθενή, τη φυσική εξέταση, την εργαστηριακή εκτίμηση, καθώς και μέσω συζήτησης με το άτομο αλλά και το περιβάλλον του, καθίσταται εφικτή η διαμόρφωση του κατάλληλου πλάνου παρεμβάσεων με τη συμμετοχή του ίδιου του ηλικιωμένου και των φροντιστών του (Chen et al., 2014).

## 2. Ερευνητικό μέρος

### 2.1 Σκοπός μελέτης

Η διαρκώς αυξανόμενη γήρανση του πληθυσμού αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προκλήσεις των σύγχρονων κοινωνιών, καθιστώντας αναγκαία την καλύτερη κατανόηση και κάλυψη των πολύπλοκων αναγκών της συγκεκριμένης πληθυσμιακής ομάδας με έναν ολιστικό και εξατομικευμένο τρόπο (Clegg et al., 2013). Η γηριατρική ευπάθεια αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα των ηλικιωμένων απειλώντας την ευημερία των ίδιων αλλά και του κοινωνικού συνόλου, ενώ υπολογίζεται ότι αφορά περίπου 1 στα 10 άτομα άνω των 65 ετών στην Ευρώπη (ADVANTAGE JA, 2018). Πρόκειται για μια πολυδιάστατη και διακριτή κλινική κατάσταση αυξημένης ευαλωτότητας, λόγω της ανεπάρκειας των φυσιολογικών εφεδρειών και των ομοιοστατικών μηχανισμών του οργανισμού, με αποτέλεσμα η επίδραση στρεσογόνων παραγόντων να οδηγεί σε ποικίλες ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις για τα άτομα, καθώς και σε σημαντική αύξηση της θνητότητας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για νοσηλευόμενους ασθενείς (Chen et al., 2014). Παρ' όλα αυτά, η γηριατρική ευπάθεια δεν θα πρέπει να θεωρείται ως αναπόφευκτη συνέπεια της γήρανσης, γι' αυτό και η πρόληψη αλλά και η έγκαιρη αναγνώριση της καθίστανται ιδιαίτερα σημαντικές (WHO, 2017). Η αξιολόγηση της ευπάθειας και η συνεκτίμηση της με τις λοιπές κλινικές πληροφορίες του ασθενούς μπορεί να είναι καθοριστική για την κλινική του πορεία (ADVANTAGE JA, 2018). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο εργαλείο εκτίμησης της στη βιβλιογραφία φαίνεται να είναι ο φαινότυπος ευπάθειας (FP), ακολουθούμενος από το δείκτη συσσώρευσης ελλειμμάτων (FI) (Buta et al., 2016), ενώ μια από τις πιο εύχρηστες κλίμακες στην κλινική πράξη είναι και η Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (CSF) με αναφερόμενο ποσοστό εφαρμογής έως και 34.3% (Shrier et al., 2021). Κατά την τελευταία εικοσαετία έχουν αναπτυχθεί δεκάδες εργαλεία αξιολόγησης της ευπάθειας, τα περισσότερα από τα οποία θεωρούνται σταθμισμένα, ώστε να αναδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ ευπάθειας και αρνητικών εκβάσεων υγείας στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, υπάρχει ασυμφωνία σχετικά με την καταλληλότητα εφαρμογής τους σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη διεξαγωγή πρόσθετων ερευνών (Buta et al., 2016). Ειδικότερα στην Ελλάδα, μια χώρα με έντονο δημογραφικό πρόβλημα και αυξημένο ποσοστό ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας, η ειδικότητα της γηριατρικής δεν υφίσταται, η ευπάθεια σπάνια αξιολογείται κατά την κλινική εκτίμηση των ηλικιωμένων ατόμων, ενώ

παρατηρείται μεγάλη έλλειψη κλινικών δεδομένων σχετικά με το συγκεκριμένο γηριατρικό σύνδρομο.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι λοιπόν να πραγματοποιηθεί καταγραφή του επιπολασμού της ευπάθειας σε δεδομένο πληθυσμό νοσηλευόμενων ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας, χρησιμοποιώντας ως κλινικό εργαλείο εκτίμησης την Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale/ CFS). Επίσης, πρόκειται να διερευνηθεί η συσχέτιση της ευπάθειας με δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία) των ατόμων, καθώς και με διάφορες κλινικές παραμέτρους (συννοσηρότητα, πολυφαρμακία, μεμονωμένα νοσήματα). Τέλος, επιχειρείται να μελετηθεί η σχέση του βαθμού ευπάθειας με τη διάρκεια και την έκβαση της νοσηλείας των ηλικιωμένων, καθώς και οι παράγοντες που επηρέασαν τη θνητότητα.

## 2.2 Υλικά & μέθοδος

Για τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης συγχρονικής έρευνας προσεγγίστηκαν αρχικά 65 άτομα, από τα οποία τα 5 δε δέχθηκαν να συμμετάσχουν. Χρησιμοποιήθηκε λοιπόν δείγμα 60 ηλικιωμένων ασθενών, ανδρών και γυναικών, ηλικίας άνω των 65 ετών. Πρόκειται για άτομα που νοσηλεύθηκαν λόγω κάποιου παθολογικού προβλήματος υγείας που παρουσίασαν σε Ιδιωτική Γενική Κλινική στη Χίο, έστω και για μια ημέρα, κατά το χρονικό διάστημα πραγματοποίησης της μελέτης (01/03/2022 – 04/05/2022). Η δειγματοληψία ήταν συνεχής και μη τυχαιοποιημένη κατά τη διάρκεια του παραπάνω διαστήματος. Για τους ασθενείς αυτούς έγινε εκτίμηση της κατάστασης γηριατρικής ευπάθειας κατά την εισαγωγή, με χρήση της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale/ CFS) και καταγράφηκε το αντίστοιχο CFS score από το 1 έως και το 9. Επίσης, μέσω της κλινικής εξέτασης και της λήψης ιστορικού είτε από τους ίδιους τους ασθενείς είτε από τους φροντιστές τους, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, τα συνοδά κλινικά νοσήματα, καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ηλικιωμένοι κατ' οίκον. Ακόμη, επιχειρήθηκε να γίνει συσχέτιση του βαθμού ευπάθειας των ατόμων με το χρονικό διάστημα νοσηλείας τους αλλά και με την κλινική τους πορεία (επιπλοκές, εξιτήριο, θάνατος). Όλοι οι συμμετέχοντες διαβεβαιώθηκαν για την τήρηση του απορρήτου σχετικά με τις πληροφορίες που παρείχαν, αλλά και για την προστασία των προσωπικών τους δεδομένων, και συμμετείχαν στη μελέτη αφού προηγουμένως παρείχαν αυτοί ή οι οικείοι τους τη συναίνεση τους.

Τα παρακάτω κλινικά δεδομένα: α/α ασθενών, φύλο, ηλικία, CFS score, συννοσηρότητα – συνοδά νοσήματα, κλινική έκβαση, επιπλοκές, διάρκεια νοσηλείας, πολυφαρμακία – φαρμακευτική αγωγή, συγκεντρώθηκαν και καταγράφηκαν σε φύλλα εργασίας της Microsoft Excel, ενώ στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με τη βοήθεια του προγράμματος IBM SPSS (v.22). Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD), οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range), ενώ για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney, ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/\kappa$  ( $\kappa$ = αριθμός των συγκρίσεων). Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (rho). Επίσης, η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με το σκορ στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας, καθώς και με τη θνητότητα των ασθενών, από την οποία προέκυψαν οι συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έγινε με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών. Τα επίπεδα σημαντικότητας που εφαρμόστηκαν είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0.05 ( $p<0.05$ ). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν περιγράφονται στη συνέχεια.

### 3. Αποτελέσματα

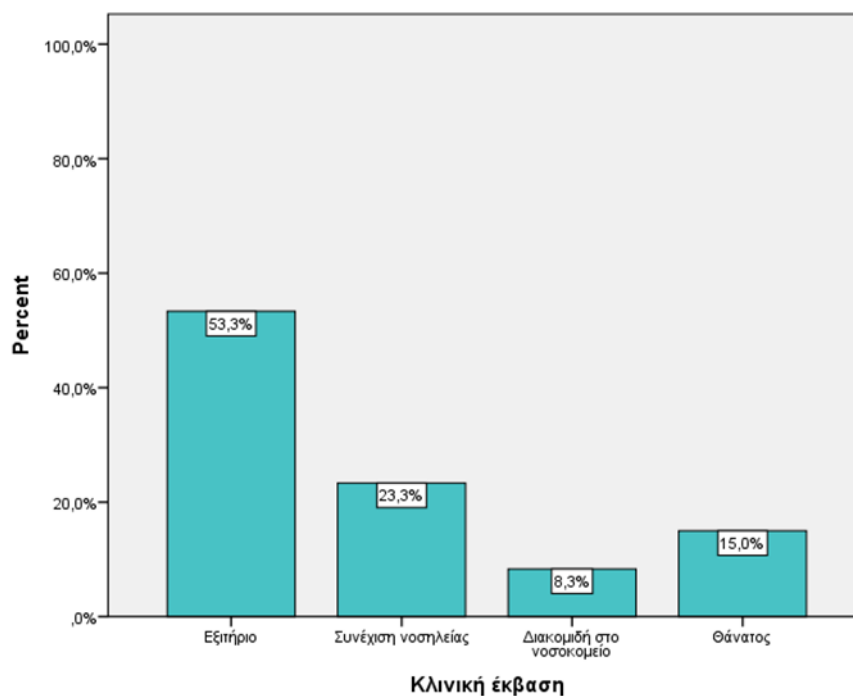
Κατά το χρονικό διάστημα διενέργειας της έρευνας (01/03/2022 – 04/05/2022) έγινε συλλογή δείγματος συνολικά 60 ατόμων, ηλικίας άνω των 65 ετών, τα οποία χρειάστηκε να νοσηλευθούν στην κλινική, έστω και για μια ημέρα. Στις πιθανές αιτίες εισόδου ανήκαν παθολογικά αίτια, όπως λοιμώξεις, πτώσεις εξ' ιδίου ύψους, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οιδήματα, επίταση καρδιακής ανεπάρκειας, κατάγματα και άλλα. Από τα παραπάνω άτομα, τα 27 (45%) ήταν άνδρες και τα 33 (55%) γυναίκες, με μέση ηλικία τα 85 έτη και εύρος ηλικιακών τιμών από 69 έως και 101 έτη. Ειδικότερα, το 11.7% (N=7) των ατόμων ήταν μεταξύ 65 και 74 ετών, το 15% (N=9) ήταν ηλικίας 75 έως και 79 ετών και επίσης το 15% (N=9) ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των 80 έως και 84 ετών. Ακόμη, το 58.3% των ηλικιωμένων ήταν άνω των 85 ετών και συγκεκριμένα 18 ασθενείς (30%) είχαν ηλικία έως και 89 έτη, ενώ συνολικά 17 ασθενείς (28.3%) ήταν άνω των 90 ετών. Η μέση διάρκεια παραμονής τους στην κλινική ήταν 26,6 ημέρες (SD=26,1 ημέρες). Κατά την περίοδο πραγματοποίησης της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν επανεισαγωγές. Όσο αφορά την κλινική πορεία των ηλικιωμένων, το 38.3% (N=23) των ατόμων εμφάνισε επιπλοκές (π.χ. ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λοιμώξεις, γαστρεντερικές διαταραχές, οξεία νεφρική ανεπάρκεια) κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Η πλειοψηφία των ασθενών βελτιώθηκε και έλαβε εξιτήριο (N=32, 53.3%), 5 άτομα (8.3%) εμφάνισαν επιδείνωση της κατάστασης τους και μεταφέρθηκαν στο νοσοκομείο, ενώ 14 άτομα (23.3%) έχρηζαν περαιτέρω νοσηλείας. Η θνητότητα των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν 15% (N=9). Πολυφαρμακία, οριζόμενη ως η λήψη περισσότερων από 5 φαρμάκων, διαπιστώθηκε στο 71.7% (N=43).

Τα προαναφερόμενα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα.

		N	%
<b>Φύλο</b>	Άντρες	27	45,0
	Γυναίκες	33	55,0
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		85,0 (8,0)	
<b>Ηλικιακές ομάδες</b>	65-74	7	11,7
	75-79	9	15,0
	80-84	9	15,0
	85-89	18	30,0
	>89	17	28,3
<b>Πολυφαρμακία</b>	Όχι	17	28,3
	Ναι	43	71,7
<b>Διάρκεια νοσηλείας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. Εύρος)</b>		26,6 (26,1)	13 (6 – 49)
<b>Κλινική έκβαση</b>	Εξιτήριο	32	53,3
	Συνέχιση νοσηλείας	14	23,3
	Διακομιδή στο νοσοκομείο	5	8,3
	Θάνατος	9	15,0
<b>Επιπλοκές</b>	Όχι	37	61,7
	Ναι	23	38,3

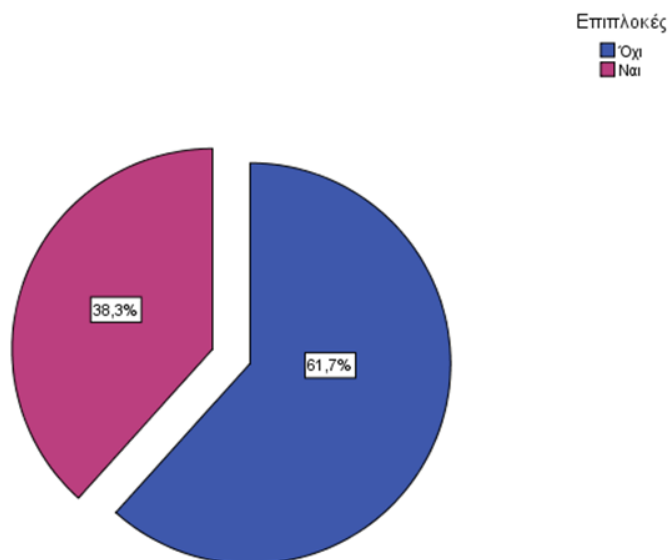
**Πίνακας 1: Δημογραφικά & Κλινικά στοιχεία ασθενών**

Η κλινική έκβαση των ασθενών δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



**Σχήμα 1: Κλινική έκβαση ασθενών**

Το ποσοστό ασθενών με επιπλοκές δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.

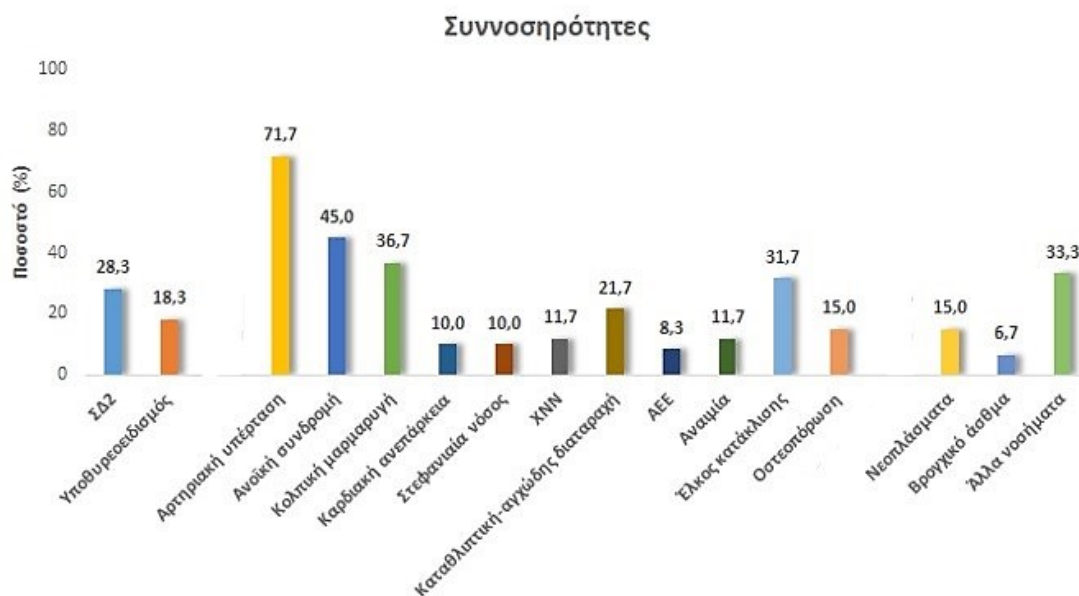


**Σχήμα 2: Ποσοστό επιπλοκών**

Επιπλέον, συννοσηρότητα, οριζόμενη ως η ταυτόχρονη παρουσία τουλάχιστον 2 συνοδών νοσημάτων, παρατηρήθηκε στο 93.3% (N=56) των ηλικιωμένων ασθενών. Τα συχνότερα συνοδά νοσήματα από τα οποία έπασχαν τα άτομα σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική τους εξέταση ήταν τα εξής: αρτηριακή υπέρταση (71.7%, N=43), ανοϊκή συνδρομή (45%, N=27), κολπική μαρμαρυγή (36.7%, N=22), έλκος κατάκλισης (31.7%, N=19), σακχαρώδης διαβήτης (28.3%, N=17), καταθλιπτική διαταραχή (21.7%, N=13), υποθυρεοειδισμός (18.3%, N=11), οστεοπόρωση (15%, N=9), νεοπλάσματα (15%, N=9), αναιμία (11.7%, N=7), χρόνια νεφρική νόσος (11.7%, N=7), στεφανιαία νόσος (10%, N=6), καρδιακή ανεπάρκεια (10%, N=6), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (8.3%, N=5) και βρογχικό άσθμα (6.7%, N=4). Ακόμη, το 33.3% (N=20) των ηλικιωμένων εμφάνισε με μικρότερη συχνότητα άλλα συνοδά νοσήματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν οφθαλμολογικές διαταραχές, ορθοστατική υπόταση, νευρολογικές διαταραχές (π.χ. επιληψία, νευροπάθειες, μυασθένεια, νόσος Parkinson), αναπνευστικά προβλήματα (π.χ. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), αυτοάνοσα νοσήματα, βαλβιδοπάθειες, ηπατοπάθειες, χολοκυστοπάθειες, ακράτεια ούρων. Τα συνοδά νοσήματα των ασθενών δίνονται στον παρακάτω πίνακα, καθώς και στο γράφημα που ακολουθεί.

Συννοσηρότητα & Συνοδά Νοσήματα	
Συννοσηρότητα ( $\geq 2$ νοσήματα)	93.3%
Αρτηριακή υπέρταση	71.7%
Ανοϊκή συνδρομή	45%
Κολπική μαρμαρυγή	36.7%
Έλκος κατάκλισης	31.7%
Σακχαρώδης διαβήτης	28.3%
Καταθλιπτική διαταραχή	21.7%
Υποθυρεοειδισμός	18.3%
Οστεοπόρωση	15%
Νεοπλάσματα	15%
Αναμία	11.7%
Χρόνια νεφρική νόσος	11.7%
Καρδιακή ανεπάρκεια	10%
Στεφανιαία νόσος	10%
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	8.3%
Βρογχικό άσθμα	6.7%

Πίνακας 2: Ποσοστά συννοσηρότητας & συνοδών νοσημάτων



Σχήμα 3: Ποσοστά συνοδών νοσημάτων

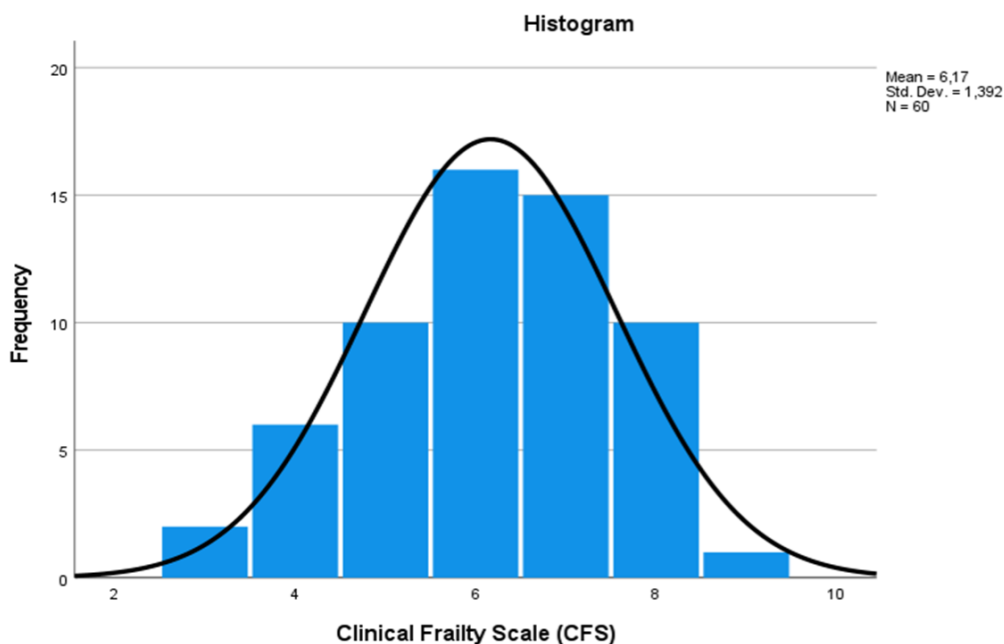
Όσο αφορά την αξιολόγηση της ευπάθειας, μετά την εφαρμογή της Κλίμακας Κλινικής Ευπάθειας (CFS) 9 σημείων κατά την εισαγωγή των ηλικιωμένων ασθενών, προέκυψε ότι

η μέση τιμή του CFS score ήταν ίση με 6.2 μονάδες (SD=1,4 μονάδες) και η διάμεσος ήταν 6 μονάδες (ενδ. Εύρος: 5-7 μονάδες), όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα.

	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. Εύρος)
Clinical Frailty Scale (CFS)	3	9	6,2 (1,4)	6 (5 -7)

Πίνακας 3: Τιμές CFS

Όλα τα άτομα του δείγματος εμφάνισαν σκορ μεγαλύτερο του 3. Συνολικά 2 ηλικιωμένοι (3.3%) είχαν σκορ 3, γεγονός που βάσει της δεδομένης κλίμακας σημαίνει ότι δε χαρακτηρίζονται ευπαθείς, τα καταφέρνουν καλά και τα ιατρικά τους προβλήματα είναι επαρκώς ελεγχόμενα, αν και περιστασιακά μπορεί να είναι συμπτωματικοί, ενώ συχνά δεν είναι συστηματικά δραστήριοι. Το 10% (N=6) των ασθενών είχε σκορ ίσο με 4, φάνηκε δηλαδή να αντιμετωπίζει πολύ ήπια ευθραυστότητα. Η κατηγορία αυτή αντιπροσωπεύει το σημείο μετάβασης από την πλήρη ανεξαρτησία και περιλαμβάνει άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα περιοριστικά για τις δραστηριότητες τους, χωρίς όμως να εξαρτώνται από τρίτους σε καθημερινή βάση. Το 16.7% των ατόμων (N=10) είχαν σκορ 5, εμφάνιζαν δηλαδή ήπια ευπάθεια, ενώ το 26.7% (N=16) σημείωσε 6 στην CFS, σκορ που υποδηλώνει την παρουσία μέτριας ευπάθειας. Ως άτομα με μέτρια ευπάθεια χαρακτηρίζονται εκείνα που χρειάζονται υποστήριξη σε όλες τις εξωτερικές τους δραστηριότητες και στο νοικοκυριό, ενώ συχνά δυσκολεύονται στο πλύσιμο και την ένδυση χωρίς βοήθεια. Σκορ ίσο με 7 είχε το 25% των ηλικιωμένων, δηλαδή 15 συνολικά άτομα ήταν αντιμετώπιση με σοβαρού βαθμού ευπάθεια και βρίσκονταν σε κατάσταση πλήρους εξάρτησης για την ατομική τους φροντίδα και για όλες τις δραστηριότητες τους. Ποσοστό 16.7% (N=10) σημείωσε σκορ 8, δηλωτικό της ύπαρξης πολύ σοβαρού βαθμού ευπάθειας. Πρόκειται για επίσης πλήρως εξαρτημένα άτομα που επιπλέον αδυνατούν να αναρρώσουν ακόμα και από ήπια νοσήματα, αντιμετωπίζοντας υψηλό κίνδυνο θανάτου. Τέλος, ένας ασθενής (1.7%) έλαβε σκορ ίσο με 9, το οποίο χαρακτηρίζει άτομα με προσδόκιμο επιβίωσης <6 μήνες που διαφορετικά δεν αντιμετωπίζουν υψηλού βαθμού ευπάθεια (Rockwood et al., 2005). Με βάση τα παραπάνω, το ποσοστό ευπάθειας (ήπιας έως πολύ σοβαρής, CFS score  $\geq$  5) στο συγκεκριμένο δείγμα ήταν ίσο με 86.7% (N=52). Η συχνότητα με την οποία καταγράφηκαν τα διάφορα σκορ ευπάθειας παρουσιάζεται και στο παρακάτω γράφημα.



Σχήμα 4: Κατανομή CFS score ασθενών

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η βαθμολογία που σημείωσαν οι ασθενείς στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (CFS) ανάλογα με τα δημογραφικά και κλινικά τους χαρακτηριστικά.

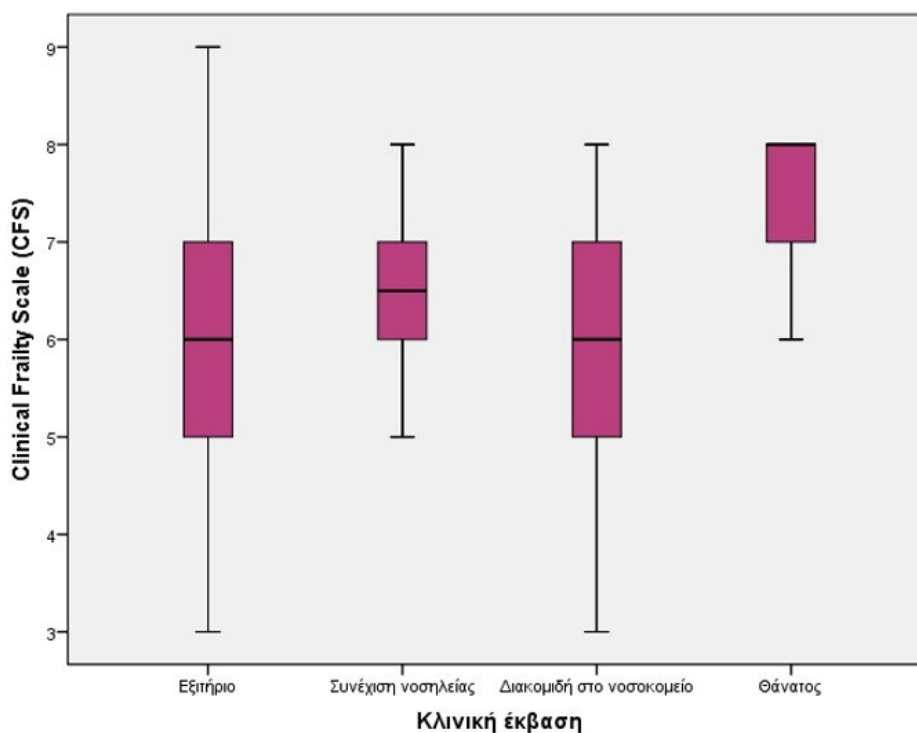
		Clinical Frailty Scale (CFS)		P
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. Εύρος)	
Φύλο	Άντρες	6,11 (1,58)	6 (5 – 7)	0,927+
	Γυναίκες	6,21 (1,24)	6 (5 – 7)	
Ηλικιακές ομάδες	65-84	5,8 (1,47)	6 (5 – 7)	0,021++
	85-89	5,94 (1,39)	6 (5 – 7)	
	>89	6,94 (0,97)	7 (6 – 8)	
Πολυφαρμακία	Όχι	6,06 (1,3)	6 (6 – 7)	0,814+
	Ναι	6,21 (1,44)	6 (5 – 7)	
Κλινική έκβαση	Εξιτήριο	5,69 (1,38)	6 (5 – 7)	0,005++
	Συνέχιση νοσηλείας	6,64 (0,93)	6,5 (6-7)	
	Διακομιδή στο νοσοκομείο	5,8 (1,92)	6 (5 – 7)	
	Θάνατος	7,33 (0,87)	8 (7 – 8)	
Επιπλοκές	Όχι	6 (1,37)	6 (5 – 7)	0,208+
	Ναι	6,43 (1,41)	6 (6 – 8)	

+Mann-Whitney test, ++Kruskal-Wallis test

Πίνακας 4: CFS score & δημογραφικά – κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

Η βαθμολογία των νοσηλευόμενων ασθενών στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (CFS) φάνηκε να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία και την κλινική τους έκβαση. Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βαθμού ευπάθειας των ατόμων με το φύλο τους, την πολυφαρμακία ή την παρουσία επιπλοκών. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που ήταν άνω των 89 ετών είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν 65-84 ετών ( $p=0.008$ ), γεγονός που υποδηλώνει και αυξημένο βαθμό ευπάθειας. Ακόμη, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ευπάθειας σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο ( $p=0.002$ ).

Το CFS score των ηλικιωμένων ασθενών ανάλογα με την κλινική τους έκβαση δίνεται στο γράφημα που ακολουθεί.



Σχήμα 5: CFS score & κλινική έκβαση

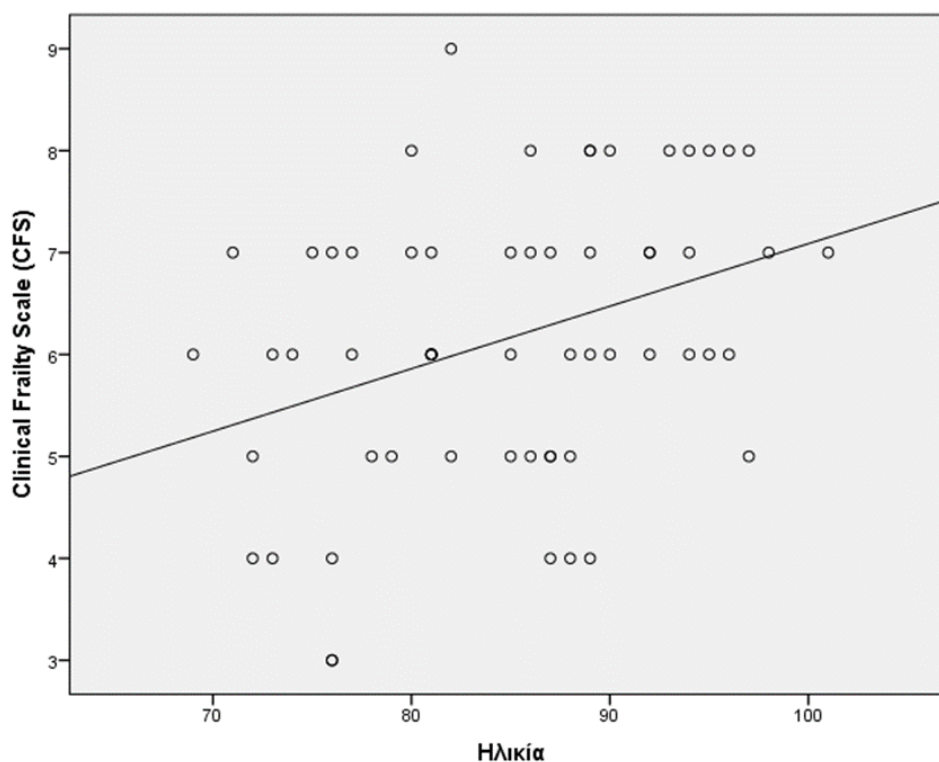
Για τον έλεγχο της συσχέτισης του σκορ των ασθενών στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας με τις συνεχείς μεταβλητές: ηλικία και διάρκεια νοσηλείας, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman, όπως περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα.

		Clinical Frailty Scale (CFS)
Ηλικία	rho	0,35
	P	<b>0,006</b>
Διάρκεια νοσηλείας	rho	0,33
	P	<b>0,011</b>

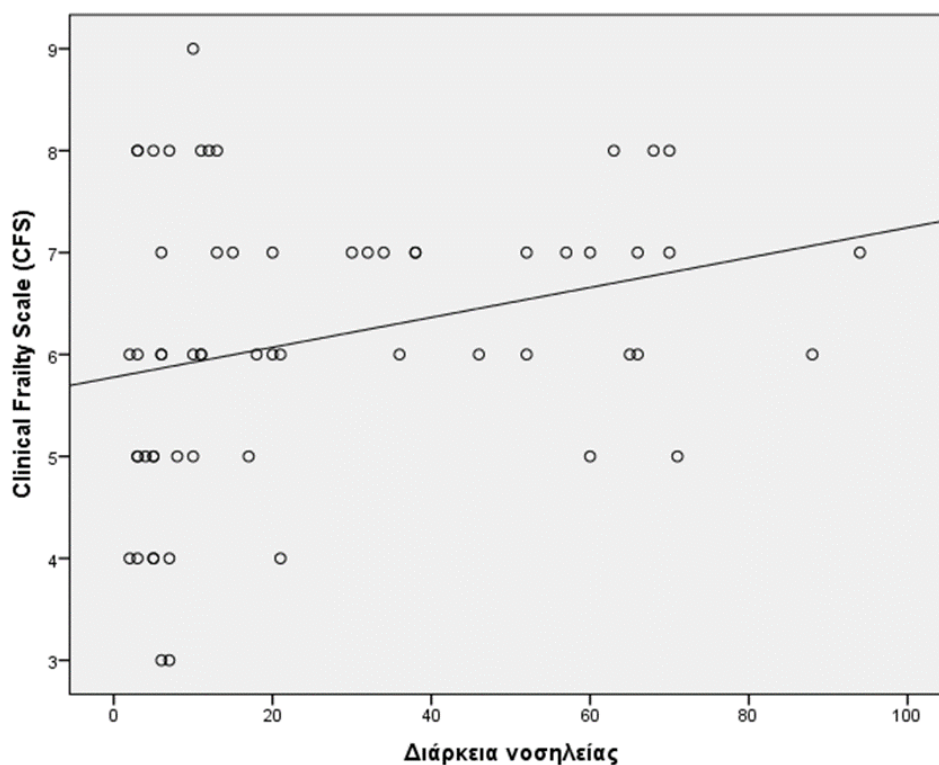
Πίνακας 5: CFS score & ηλικία – διάρκεια νοσηλείας

Παρατηρήθηκε λοιπόν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του σκορ στην κλίμακα ευπάθειας (CFS) και της ηλικίας ( $p=0.006$ ) καθώς και της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών ( $p=0.011$ ). Οπότε, όσο μεγαλύτερο ήταν το CFS score των ατόμων, τόσο μεγαλύτερη ήταν η ηλικία ή η διάρκεια νοσηλείας τους.

Η συσχέτιση του βαθμού ευπάθειας με την ηλικία και τη διάρκεια νοσηλείας των ατόμων δίνεται στα δύο ακόλουθα γραφήματα.



Σχήμα 6: CFS score & ηλικία



Σχήμα 7: CFS score & διάρκεια νοσηλείας

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η βαθμολογία των ασθενών στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας σε συνάρτηση με την παρουσία συννοσηρότητας και τα συνοδά νοσήματα που εμφάνιζαν.

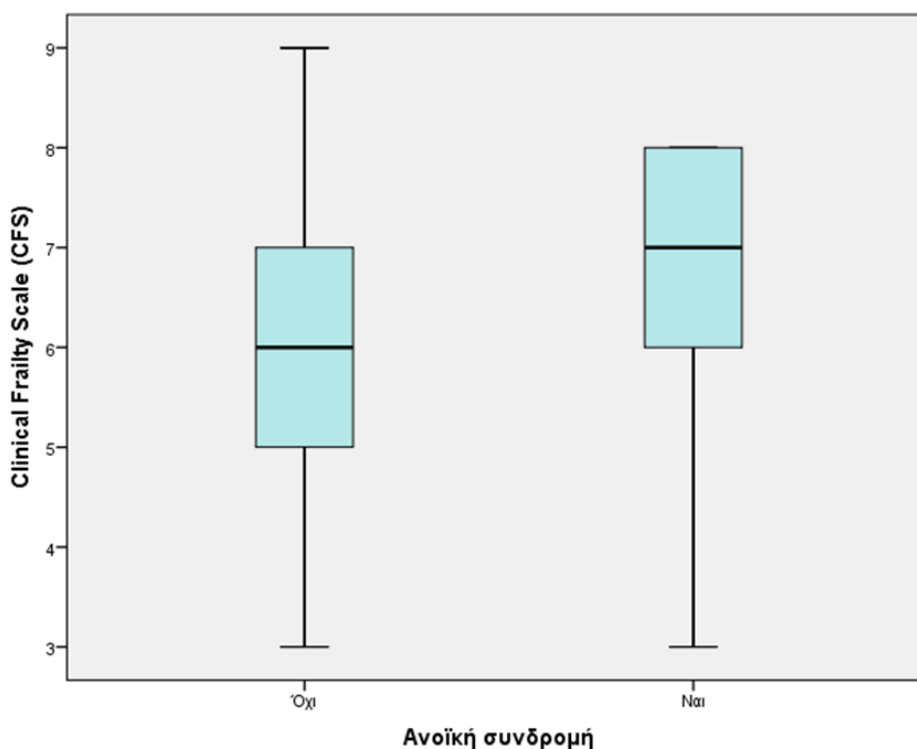
		Clinical Frailty Scale (CFS)		P +
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. Εύρος)	
Συννοσηρότητα	Όχι	4,75 (1,5)	5 (3,5 – 6)	0,060
	Ναι	6,27 (1,34)	6 (5 – 7)	
ΣΔ2	Όχι	6,23 (1,39)	6 (5 – 7)	0,535
	Ναι	6 (1,41)	6 (5 – 7)	
Υποθυρεοειδισμός	Όχι	6,27 (1,3)	6 (6 – 7)	0,353
	Ναι	5,73 (1,74)	5 (4 – 7)	
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	6 (1,22)	6 (6 – 7)	0,656
	Ναι	6,23 (1,46)	6 (5 – 8)	
Ανοϊκή συνδρομή	Όχι	5,79 (1,22)	6 (5 – 7)	<b>0,008</b>
	Ναι	6,63 (1,47)	7 (6 – 8)	
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι	6,18 (1,39)	6 (5 – 7)	0,760
	Ναι	6,14 (1,42)	6 (5 – 7)	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι	6,17 (1,42)	6 (5 – 7)	0,870
	Ναι	6,17 (1,17)	6 (5 – 7)	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	6,19 (1,42)	6 (5 – 7)	0,623
	Ναι	6 (1,26)	5,5 (5 – 7)	
XNN	Όχι	6,17 (1,41)	6 (5 – 7)	0,944
	Ναι	6,14 (1,35)	6 (5 – 7)	
Καταθλιπτική διαταραχή	Όχι	6,34 (1,32)	6 (5 – 7)	0,093
	Ναι	5,54 (1,51)	6 (4 – 7)	
ΑΕΕ	Όχι	6,07 (1,41)	6 (5 – 7)	0,055
	Ναι	7,2 (0,45)	7 (7 – 7)	
Αναιμία	Όχι	6,15 (1,39)	6 (5 – 7)	0,823
	Ναι	6,29 (1,5)	6 (5 – 8)	
Έλκος κατάκλισης	Όχι	5,8 (1,4)	6 (5 – 7)	<b>0,002</b>
	Ναι	6,95 (1,03)	7 (6 – 8)	
Οστεοπόρωση	Όχι	6,16 (1,38)	6 (5 – 7)	0,941
	Ναι	6,22 (1,56)	6 (5 – 8)	
Νεοπλάσματα	Όχι	6,27 (1,36)	6 (5 – 7)	0,172
	Ναι	5,56 (1,51)	6 (5 – 6)	
Βρογχικό άσθμα	Όχι	6,2 (1,42)	6 (5 – 7)	0,422
	Ναι	5,75 (0,96)	5,5 (5 – 6,5)	

+Mann-Whitney test

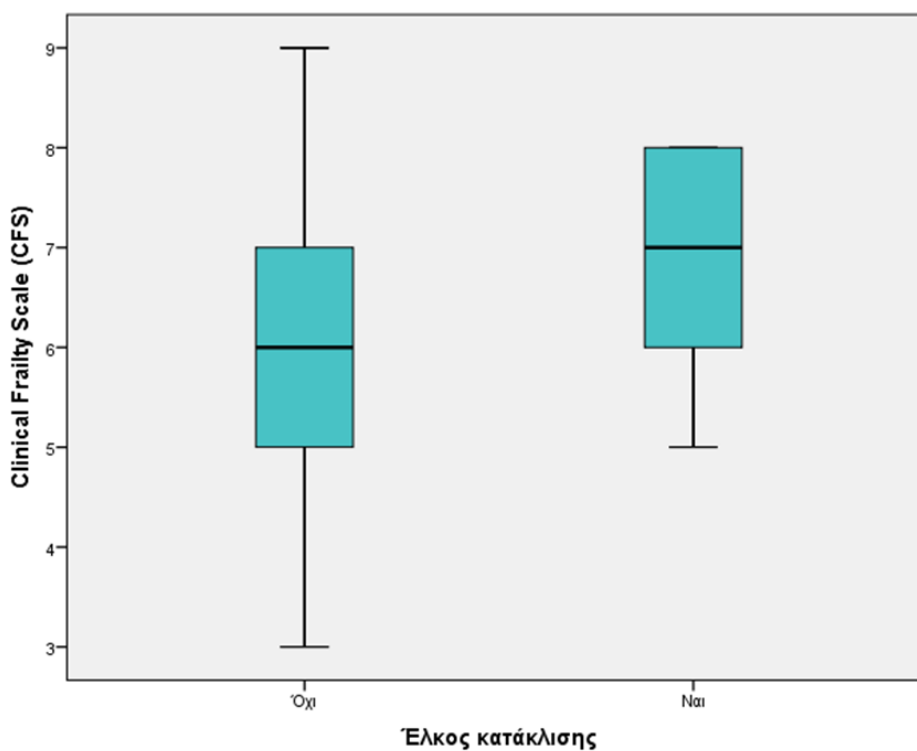
#### Πίνακας 6: CFS score & συννοσηρότητα – συνοδά νοσήματα

Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ευπάθειας αντιμετώπιζαν μόνο οι συμμετέχοντες που έπασχαν από ανοϊκή συνδρομή ( $p=0.008$ ) ή έλκος κατάκλισης ( $p=0.002$ ). Η παρουσία άλλων μεμονωμένων νοσημάτων ή συννοσηρότητας δε συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το CFS score των νοσηλευόμενων ασθενών.

Η βαθμολογία των ηλικιωμένων στην CFS ανάλογα με το αν έπασχαν ή όχι από ανοϊκή συνδρομή και έλκος κατάκλισης δίνεται στα δύο ακόλουθα γραφήματα.



Σχήμα 8: CFS score & παρουσία ανοϊκής συνδρομής



Σχήμα 9: CFS score & παρουσία έλκους κατάκλισης

Επίσης, στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα ποσοστά θνητότητας των ασθενών ανάλογα με τα συνοδά νοσήματα που εμφάνιζαν:

		Κλινική έκβαση=Θάνατος			
		ΌΧΙ		ΝΑΙ	
		N	%	N	%
Συννοσηρότητα	Όχι	4	100,0	0	,0
	Ναι	47	83,9	9	16,1
ΣΔ2	Όχι	35	81,4	8	18,6
	Ναι	16	94,1	1	5,9
Υποθυρεοειδισμός	Όχι	40	81,6	9	18,4
	Ναι	11	100,0	0	,0
Αρτηριακή υπέρταση	Όχι	15	88,2	2	11,8
	Ναι	36	83,7	7	16,3
Ανοϊκή συνδρομή	Όχι	29	87,9	4	12,1
	Ναι	22	81,5	5	18,5
Κολπική μαρμαρυγή	Όχι	33	86,8	5	13,2
	Ναι	18	81,8	4	18,2
Καρδιακή ανεπάρκεια	Όχι	45	83,3	9	16,7
	Ναι	6	100,0	0	,0
Στεφανιαία νόσος	Όχι	46	85,2	8	14,8
	Ναι	5	83,3	1	16,7
ΧΝΝ	Όχι	45	84,9	8	15,1
	Ναι	6	85,7	1	14,3
Καταθλιπτική διαταραχή	Όχι	41	87,2	6	12,8
	Ναι	10	76,9	3	23,1
ΑΕΕ	Όχι	48	87,3	7	12,7
	Ναι	3	60,0	2	40,0
Αναμία	Όχι	45	84,9	8	15,1
	Ναι	6	85,7	1	14,3
Έλκος κατάκλισης	Όχι	40	97,6	1	2,4
	Ναι	11	57,9	8	42,1
Οστεοπόρωση	Όχι	43	84,3	8	15,7
	Ναι	8	88,9	1	11,1
Νεοπλάσματα	Όχι	44	86,3	7	13,7
	Ναι	7	77,8	2	22,2
Βρογχικό άσθμα	Όχι	47	83,9	9	16,1
	Ναι	4	100,0	0	,0

**Πίνακας 7: Θνητότητα & συννοσηρότητα – συνοδά νοσήματα**

Μετά από στατιστική ανάλυση, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου βρέθηκαν στα άτομα που έπασχαν από έλκος κατάκλισης ( $p < 0.001$ ).

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας και ανεξάρτητες τα δημογραφικά (φύλο, ηλικία), κλινικά στοιχεία (διάρκεια νοσηλείας, κλινική έκβαση, επιπλοκές, πολυφαρμακία) καθώς και τις συννοσηρότητες των ασθενών. Η ανάλυση έγινε με τη χρήση λογαριθμικών μετασχηματισμών και με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method) και τα αποτελέσματα που προέκυψαν περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

		<b>β+</b>	<b>SE++</b>	<b>P</b>
<b>Ηλικία</b>		0,004	0,001	<b>0,003</b>
<b>Διάρκεια νοσηλείας</b>		0,001	0,000	<b>0,009</b>
<b>Έλκος κατάκλισης</b>	Όχι (αναφορά)			
	Ναι	0,074	0,024	<b>0,003</b>

[β+συντελεστής εξάρτησης, SE ++τυπικό σφάλμα]

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης (Συσχέτιση του CFS score με την ηλικία, τη διάρκεια νοσηλείας και το έλκος κατάκλισης)**

Μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση λοιπόν η ηλικία των ασθενών, η διάρκεια νοσηλείας τους καθώς και η παρουσία έλκους κατάκλισης, βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με το βαθμό των ηλικιωμένων στην Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας. Συγκεκριμένα φάνηκε ότι:

- Όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται η ευπάθεια των ασθενών.
- Όσο αυξάνεται η διάρκεια νοσηλείας, τόσο αυξάνεται η ευπάθεια των ασθενών.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν έλκος κατάκλισης έχουν σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό ευπάθειας σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς έλκος κατάκλισης.

Πραγματοποιήθηκε επίσης πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης, με εξαρτημένη μεταβλητή το θάνατο και ανεξάρτητες τα δημογραφικά (φύλο, ηλικία), κλινικά στοιχεία (διάρκεια νοσηλείας, κλινική έκβαση, επιπλοκές, πολυφαρμακία), τις συννοσηρότητες καθώς και το CFS score των ασθενών. Όπως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα, μόνο το CFS score βρέθηκε ότι προβλέπει το θάνατο

και συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι αύξηση του Clinical Frailty Scale score κατά μια μονάδα συσχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας θανάτου κατά 2.7 φορές.

	OR	95% C.I. for OR		P
		Lower	Upper	
CFS	2,71	1,24	5,89	<b>0,012</b>

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης (Συσχέτιση της πιθανότητας θανάτου με το CFS score)**

## 4. Συζήτηση

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας ήταν να γίνει αξιολόγηση και καταγραφή του βαθμού ευπάθειας του δεδομένου πληθυσμού ηλικιωμένων νοσηλευόμενων ασθενών (n=60), χρησιμοποιώντας ως κλινικό εργαλείο εκτίμησης την CFS 9 σημείων, καθώς και να διερευνηθεί η τυχόν ύπαρξη συσχέτισης του βαθμού ευπάθειας με δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων (φύλο, ηλικία), με συγκεκριμένες κλινικές παραμέτρους (πολυφαρμακία, συννοσηρότητα, μεμονωμένα νοσήματα) αλλά και με την κλινική τους έκβαση (επιπλοκές, διάρκεια νοσηλείας, θνητότητα).

Ο επιπολασμός της ευπάθειας βάσει της CFS (CFS score  $\geq 5$ ) στο δεδομένο πληθυσμό προσδιορίστηκε στο 86.7%. Πρόκειται για αρκετά υψηλή τιμή με δεδομένο ότι βιβλιογραφικά συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 4 και 59.1%, ανάλογα με τα κριτήρια ένταξης και τα κλινικά εργαλεία εκτίμησης που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες (Clegg et al., 2013). Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι σε έρευνες που αφορούν νοσηλευόμενα άτομα, το ποσοστό ευπάθειας συχνά υπερβαίνει το 50% (Gabrovec et al., 2019). Έτσι, και στη συγκεκριμένη περίπτωση η αξιολόγηση της ευπάθειας πραγματοποιήθηκε αποκλειστικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς, τη χρονική στιγμή της εισαγωγής τους, χωρίς να συμπεριλαμβάνονται ηλικιωμένα μέλη της κοινότητας. Η νοσηλεία αποτελεί έναν από τους κυριότερους στρεσογόνους παράγοντες που δύναται να επιδεινώσουν την κατάσταση ευπάθειας των ατόμων. Πράγματι, παρατηρείται ότι και στο συγκεκριμένο δείγμα οι περισσότεροι ασθενείς (51.7%) σημείωσαν CFS score = 6 ή 7, δηλωτικό της παρουσίας μέτριας ή σοβαρής ευπάθειας αντίστοιχα. Σύμφωνα με μελέτες, η συχνότητα ευπάθειας των νοσηλευόμενων ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας συνήθως κυμαίνεται από 48.8 έως και 80% (Rezaei et al., 2020), ενώ μπορεί να αγγίζει μέχρι και το 92.5%, ανάλογα και με το χρησιμοποιούμενο εργαλείο αξιολόγησης του συνδρόμου (Gomez Jimenez et al., 2021). Για παράδειγμα, σε έρευνα των Chen et al., η οποία βασίστηκε στη χρήση του κλινικού φαινοτύπου FP, το ποσοστό των ευπαθών νοσηλευόμενων ηλικιωμένων ήταν ίσο με 40% (Rezaei et al., 2020). Σε μελέτη των Han et al. (2021) με στόχο την αξιολόγηση της ευπάθειας σε πληθυσμό νοσηλευόμενων ασθενών με χρήση της CFS, η συχνότητα ευπάθειας (CFS score  $\geq 5$ ) ήταν ίση με 45.1%. Ακόμη, μετα-ανάλυση που αναφέρει τη χρήση ποικίλων κλινικών εργαλείων μεταξύ των διάφορων ερευνητών, προσδιόρισε το αντίστοιχο ποσοστό στο 84% (Ligthart – Malis et al., 2020).

Όσο αφορά το φύλο, σύμφωνα με την πλειοψηφία των βιβλιογραφικών αναφορών, οι γυναίκες φαίνεται να αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου ευπάθειας συγκριτικά με τους άνδρες (Blodgett et al., 2015. Kane et al., 2021), με αναφερόμενα ποσοστά στις διάφορες μελέτες 8% έναντι 5% (Chen et al., 2014), 9.6% έναντι 5.2% (Clegg et al., 2013), 21% έναντι 11.9% (Santos-Eggimann et al., 2009) και 25.3% έναντι 18.3% αντίστοιχα (Song et al., 2010). Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη, ενώ πιθανώς εμπλέκονται βιολογικοί, κοινωνικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, οι γυναίκες είναι πιθανότερο να αναφέρουν την ύπαρξη προβλημάτων υγείας και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, ενώ μεταξύ των δύο φύλων εξακολουθούν να υφίστανται σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές ανισότητες. Επιπλέον, ρόλο παίζουν γενετικοί παράγοντες και επιγενετικές αλλαγές, ορμονικές μεταβολές, φλεγμονώδεις διεργασίες και διαταραχές της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Παρ' όλα αυτά, παρατηρούνται επίσης και περιπτώσεις ερευνών που δεν κατέγραψαν διαφορές στη συχνότητα ευπάθειας μεταξύ των δύο φύλων, ή ακόμα και μικρός αριθμός μελετών στις οποίες οι άνδρες φάνηκε να εκδηλώνουν υψηλότερα ποσοστά ευπάθειας από τις γυναίκες (Kane et al., 2021). Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά του βαθμού ευπάθειας μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $p=0.927$ ).

Καταγράφηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του CFS score και της ηλικίας των συμμετεχόντων ( $\rho=0.35$ ,  $p=0.006$ ). Και μετά τη διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης, φάνηκε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνεται και η ευπάθεια των ασθενών ( $p=0.003$ ), ανεξάρτητα από την επίδραση άλλων παραγόντων. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 89 ετών είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα ευπάθειας, συγκριτικά με τα άτομα που ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα των 65-84 ετών ( $p=0.008$ ). Με βάση και τη βιβλιογραφία, η αυξημένη ηλικία αποτελεί παράγοντα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ευπάθειας, με δεδομένο ότι η γήρανση συμβάλλει στην παθογένεια και στην εκδήλωση των χαρακτηριστικών του συνδρόμου (Woods et al., 2005). Πράγματι, με την πάροδο των ετών παρατηρείται επιβράδυνση του μεταβολισμού, καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, γνωστική έκπτωση και γενικότερη επιδείνωση της λειτουργίας όλων των οργανικών συστημάτων, τα οποία εμφανίζονται ιδιαίτερα ευάλωτα στην επίδραση εξωγενών παραγόντων (Tabue-Teguo et al., 2017). Έρευνες επισημαίνουν την προοδευτική άνοδο της συχνότητας ευπάθειας με την πάροδο

των ετών, η οποία αγγίζει το 25% για άτομα άνω των 85 ετών, ενώ αφορά περίπου το 16% των ηλικιωμένων 80-84 ετών και το 9% των ατόμων 75-79 ετών (Clegg et al., 2013).

Επίσης, το ποσοστό πολυφαρμακίας στο συγκεκριμένο δείγμα προσδιορίστηκε ίσο με 71.7%. Πράγματι, η πολυφαρμακία συνιστά πολύ συχνό φαινόμενο στο γηριατρικό πληθυσμό, με συχνότητα που κυμαίνεται μεταξύ 26.3% και 39.9% σύμφωνα με τη μελέτη SHARE (Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe). Άλλες έρευνες σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς αναφέρουν ποσοστά πολυφαρμακίας από 46% έως και 84% (Midgo et al., 2018). Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $p=0.814$ ) μεταξύ του βαθμού ευπάθειας και της λήψης αυξημένου αριθμού φαρμακευτικών σκευασμάτων από τα άτομα. Σύμφωνα με μελέτες, πρόκειται για δύο παραμέτρους με σχέση πολύπλοκη και αμφίδρομη (Gutierrez et al., 2018). Είναι γεγονός ότι η πολυφαρμακία έχει συνδεθεί με υψηλό κίνδυνο απώλειας βάρους, παρουσίας συννοσηροτήτων, με αυξημένες πιθανότητες νοσηλείας, με χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης των ατόμων στην αγωγή τους, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες συντελούν στην εμφάνιση ευπάθειας. Πράγματι, σε έρευνα 4402 συμμετεχόντων, η πολυφαρμακία συνδέθηκε με υψηλότερη συχνότητα ευπάθειας σε διάστημα δετούς παρακολούθησης. Ειδικότερα, ασθενείς που λάμβαναν 4-6 φαρμακευτικές ουσίες εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης του συνδρόμου κατά 55%, ενώ εκείνοι που χρησιμοποιούσαν περισσότερα από 7 διαφορετικά φάρμακα κατά 2.5 φορές (Veronese et al., 2017). Ακόμη, σε μελέτη 1662 ηλικιωμένων ανδρών για διάστημα 2 ετών, η κατανάλωση περισσότερων από 5 φαρμάκων αύξησε τον κίνδυνο ευπάθειας κατά 2.45 φορές (Gnjidic et al., 2012). Συσχέτιση μεταξύ πολυφαρμακίας και προ-ευπάθειας παρατηρήθηκε και σε έρευνα των Jansen et al. (2016) με τη συμμετοχή 1705 ηλικιωμένων ανδρών. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ορισμένες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η καλύτερη συμμόρφωση των ευπαθών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, δυνητικά θα μπορούσε να ελαττώσει το ποσοστό θνητότητας, ακόμα κι αν αυτό συνεπάγεται τη λήψη αυξημένου αριθμού φαρμάκων (Veronese et al., 2017).

Η συννοσηρότητα του συγκεκριμένου δείγματος νοσηλευόμενων ασθενών ήταν ίση με 93.3%, αφού μόνο 4 ήταν τα άτομα που δεν εμφάνιζαν τουλάχιστον δύο συνοδά χρόνια νοσήματα. Και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η συννοσηρότητα φαίνεται να αφορά την πλειοψηφία των ηλικιωμένων ατόμων, με αναφερόμενη συχνότητα από 55 έως και 98%

(Vetrano et al., 2019). Ωστόσο, μεταξύ ευπάθειας και συννοσηρότητας δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $p=0.06$ ). Πρόκειται πράγματι για δύο διακριτές κλινικές καταστάσεις που συχνά αλληλοεπικαλύπτονται και συνυπάρχουν, χωρίς ωστόσο να ταυτίζονται (Clegg et al., 2013). Η συχνότητα της ευπάθειας και προ-ευπάθειας μεταξύ των ατόμων με συνοδά νοσήματα εμφανίζεται αυξημένη. Σε έρευνα των Hanlon et al. (2018), παρατηρήθηκε ότι η παρουσία ευπάθειας ήταν στενά συνδεδεμένη με τη συννοσηρότητα. Συγκεκριμένα, το 72% των ευπαθών ατόμων που συμμετείχαν, εμφάνιζαν παράλληλα και συννοσηρότητα, ενώ μόλις το 25% των μη ευπαθών. Παρόμοιο ποσοστό συννοσηρότητας προσδιορίστηκε και μεταξύ των ευπαθών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας που έλαβαν μέρος σε μελέτη των Vetrano et al. (2019).

Από τα παρατηρούμενα συνοδά νοσήματα του δεδομένου δείγματος ασθενών, το συχνότερο ήταν η αρτηριακή υπέρταση, με ποσοστό εκδήλωσης 71.7% ( $N=43$ ), ενώ η σχέση της με το βαθμό ευπάθειας των ηλικιωμένων αποδείχθηκε στατιστικά μη σημαντική ( $p=0.656$ ). Αν και θεωρητικά η χρόνια παρουσία υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να συμβάλλει στην εκδήλωση ευπάθειας μέσω των αρνητικών επιδράσεων που ασκεί στην καρδιαγγειακή λειτουργία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, η ακριβής σχέση μεταξύ ευπάθειας και υπέρτασης καθίσταται ασαφής. Συγκεκριμένα, 13 από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες ανέφεραν στατιστικά σημαντική αύξηση της πιθανότητας ανίχνευσης του συνδρόμου ευπάθειας σε υπερτασικούς ασθενείς, ενώ σε 10 έρευνες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η συχνότητα της υπέρτασης στα ευπαθή άτομα προσδιορίστηκε στο 72%, ενώ το ποσοστό ευπάθειας μεταξύ των υπερτασικών ηλικιωμένων ήταν ίσο με 14%. Φαίνεται λοιπόν ότι η συνύπαρξη της ευπάθειας με αρτηριακή υπέρταση συνιστά συχνό και πολύπλοκο κλινικό φαινόμενο, γεγονός που καθιστά αναγκαία την αξιολόγηση του συνδρόμου σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με δεδομένη και την επίδραση που ασκεί στον υπολογισμό της σχέσης κόστους/οφέλους κατά την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Η παρουσία ευπάθειας ενδέχεται για παράδειγμα να οδηγεί σε σημαντική ελάττωση του προσδόκιμου ζωής, έτσι ώστε να μην επαρκεί για την εκδήλωση του θεραπευτικού οφέλους του φαρμάκου. Είναι ακόμη γεγονός ότι οι ευπαθείς ηλικιωμένοι κατά κανόνα αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες ελέγχου της αποτελεσματικότητας των διάφορων αντιυπερτασικών παραγόντων, με συνέπεια την απουσία σαφών κλινικών οδηγιών για τον έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης. Αυξημένος εμφανίζεται επίσης και ο κίνδυνος εκδήλωσης ανεπιθύμητων

φαρμακευτικών ενεργειών. Καθίσταται λοιπόν απαραίτητη η διεξαγωγή πρόσθετων κλινικών ερευνών για την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ ευπάθειας και υπέρτασης, αλλά και για τη διασφάλιση της ορθής σύγχρονης διαχείρισης των δύο κλινικών καταστάσεων (Vetrano et al., 2018).

Υψηλό ήταν και το ποσοστό ανοϊκής συνδρομής που καταγράφηκε μεταξύ των νοσηλεύομενων ηλικιωμένων ασθενών βάσει των κλινικών πληροφοριών που συλλέχθηκαν, το οποίο άγγιξε το 45% (N=27). Η παρουσία άνοιας φάνηκε να συνδέεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό ευπάθειας ( $p=0.008$ ), αν και η σχέση αυτή δε διατηρήθηκε μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση. Παρά τη σημασία και τα διαρκώς αυξανόμενα ποσοστά των δύο κλινικών συνδρόμων στους ηλικιωμένους, τα δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση τους κρίνονται ανεπαρκή. Με βάση βιβλιογραφικές αναφορές, η συχνότητα εκδήλωσης ευπάθειας εμφανίζεται αυξημένη μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από διάφορες μορφές άνοιας, όπως μη ειδική ανοϊκή συνδρομή, νόσο Alzheimer's (AD), άνοια Lewy body, αγγειακή άνοια ή άνοια που οφείλεται σε νόσο του Parkinson (Waite et al., 2021). Σε έρευνα των Shimada et al. (2018), παρατηρήθηκε ότι τα ευπαθή άτομα με γνωστική έκπτωση εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ανοϊκής συνδρομής συγκριτικά με τα υγιή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, υποδηλώνοντας την παρουσία κοινών παθογενετικών μηχανισμών. Στην πλειοψηφία των μελετών επιβεβαιώνεται η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ ευπάθειας και άνοιας. Η ευπάθεια συχνά προηγείται της διάγνωσης ανοϊκής συνδρομής, αυξάνοντας την ευαλωτότητα των ηλικιωμένων και πυροδοτώντας μηχανισμούς που συμβάλλουν στην έκπτωση της νοητικής λειτουργίας, μεταξύ των οποίων σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή (Waite et al., 2021). Υποστηρίζεται ωστόσο από ορισμένους ερευνητές ότι η ευπάθεια δε φαίνεται να αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης νόσου Alzheimer, καθώς και ότι οι ηλικιωμένοι με άνοια Lewy body εμφανίζονται περισσότερο ευπαθείς από ότι εκείνοι με AD (Borda et al., 2019).

Το τρίτο συχνότερο συνοδό νόσημα που καταγράφηκε στο δεδομένο γηριατρικό πληθυσμό ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή, με ποσοστό εμφάνισης 36.7% (N=22). Μεταξύ της συγκεκριμένης αρρυθμίας και της ευπάθειας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $p=0.760$ ). Είναι γεγονός ότι τόσο η συχνότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής όσο και της ευπάθειας αυξάνονται παράλληλα με την ηλικία, ενώ συχνά τα δύο νοσήματα συνυπάρχουν επιβαρύνοντας την πρόγνωση των ηλικιωμένων, χωρίς ωστόσο η μεταξύ τους

σχέση να έχει αποσαφηνιστεί. Η συχνότητα ευπάθειας στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή εμφανίζει μεγάλη διακύμανση, από 4.4% έως και 75.4%, ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα εργαλεία εκτίμησης στις διάφορες μελέτες (Guo et al., 2020). Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι πιθανότερο να εμφανίσουν εκ νέου ή να παρουσιάσουν επιδείνωση του ήδη υπάρχοντος βαθμού ευπάθειας συγκριτικά με τα υγιή άτομα (Wilkinson et al., 2019). Από την άλλη, η παρουσία ευπάθειας φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση αλλά και τη διαχείριση των ηλικιωμένων με τη συγκεκριμένη αρρυθμία (Guo et al., 2020). Οι ευπαθείς νοσηλευόμενοι με κοιλιακή μαρμαρυγή συχνά αποθαρρύνονται από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής, αν και το αντίθετο παρατηρείται όταν πρόκειται για ευπαθείς ηλικιωμένους της κοινότητας. Η βέλτιστη διαχείριση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών εμφανίζεται αμφιλεγόμενη (Wilkinson et al., 2019). Από τη μια, η συνύπαρξη των δύο νοσημάτων αυξάνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τη συνολική θνητότητα και οδηγεί σε υψηλότερο CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, το οποίο εφαρμόζεται ως κριτήριο για την αναγκαιότητα χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων, αν και δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς στον ευπαθή γηριατρικό πληθυσμό. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες αναφέρουν και υψηλότερες τιμές του HAS-BLED score, γεγονός που δηλώνει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Guo et al., 2020).

Όσο αφορά την παρουσία πρόσθετων καρδιολογικών παθήσεων, οι νοσηλευόμενοι ασθενείς παρουσίαζαν καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσο σε ποσοστό 10% για την κάθε ασθένεια (N=6). Τα παραπάνω νοσήματα δε φάνηκε να αυξάνουν στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο ευπάθειας στα ηλικιωμένα άτομα (p=0.870 και p=0.623 αντίστοιχα). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η συχνότητα ευπάθειας μεταξύ των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλλει ευρέως. Στη μελέτη FRAGILE-HF, η οποία αφορούσε 1180 νοσηλευόμενα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με καρδιακή ανεπάρκεια, η συχνότητα ευπάθειας που καταγράφηκε ήταν ίση με 56.1% (Matsue et al., 2020). Σε μετα-ανάλυση 26 μελετών που περιλάμβαναν 6896 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παγκοσμίως, το ποσοστό ευπάθειας υπολογίστηκε στο 44.5%. Η αλληλοεπικάλυψη και συσχέτιση των δύο κλινικών συνδρόμων υποδηλώνει την ύπαρξη κοινών παθογενετικών μηχανισμών, όπως είναι η νευρο-ορμονική απορρύθμιση, η φλεγμονή και η μυϊκή δυσλειτουργία. Ο βαθμός ευπάθειας που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να καθορίζεται από την αλληλεπίδραση ποικίλων παραγόντων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται: η ηλικία των ατόμων, το κλάσμα εξώθησης, ο τύπος και η βαρύτητα

της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και η τυχόν παρουσία συνοδών νοσημάτων (Denfeld et al., 2017). Επιπλέον, είναι γεγονός ότι η παρουσία ευπάθειας έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αντίστροφα. Σύμφωνα με έρευνα, η συχνότητα ευπάθειας μεταξύ των στεφανιαίων ασθενών ήταν ίση με 3% και η συχνότητα προ-ευπάθειας με 37%, ενώ σε διάστημα 5 ετών τα ποσοστά αυξήθηκαν σε 10% και 40% αντίστοιχα. Η σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ενώ καθοριστικός σε αυτή θεωρείται ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής (Gharacholou et al., 2021).

Επίσης, οι νοσηλευόμενοι του δείγματος εμφάνιζαν έλκη κατάκλισης σε ποσοστό 31.7% (N=19), ενώ τα συγκεκριμένα άτομα παρουσίαζαν και σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου σε σχέση με άλλους ασθενείς ( $p < 0.001$ ). Ο συγκεκριμένος όρος αναφέρεται σε τραύματα του δέρματος ή και των υποκείμενων ιστών, τα οποία εντοπίζονται πάνω σε οστικές προεξοχές, και δημιουργούνται ως αποτέλεσμα παρατεταμένης πίεσης σε συνδυασμό με την επίδραση πρόσθετων παραγόντων, όπως ο υποσιτισμός, η μειωμένη κινητικότητα και η ανεπαρκής αιμάτωση των ιστών (Campbell et al., 2009). Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι οι ασθενείς με κατακλίσεις είχαν στατιστικά σημαντικά ( $p = 0.002$ ) μεγαλύτερο βαθμό ευπάθειας συγκριτικά με τους άλλους ασθενείς. Η παρουσία ελκών κατάκλισης φάνηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με το CFS score των ηλικιωμένων και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση ( $p = 0.003$ ). Παρόλο που βιβλιογραφικά συνήθως μελετώνται ξεχωριστά σαν δύο ασύνδετες καταστάσεις, είναι γεγονός ότι η ευπάθεια και τα έλκη κατάκλισης συχνά συνυπάρχουν στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με μελέτες, τα ευπαθή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας διαθέτουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ελκών από πίεση συγκριτικά με τον υγιή γηριατρικό πληθυσμό (Barry et al., 2015). Αν και η ακριβής σχέση μεταξύ τους δεν έχει αποσαφηνιστεί, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, η κακή διατροφή, η απώλεια βάρους, η υπολευκωματιναιμία, η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, η γνωστική έκπτωση, η μειωμένη λειτουργικότητα, η ακράτεια ούρων, καθώς και η παρουσία καρδιακής νόσου, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, αναιμίας, σακχαρώδη διαβήτη ή κακοήθειας (Campbell et al., 2009). Η ορθή διαχείριση των παραπάνω τροποποιήσιμων ενδογενών και εξωγενών παραγόντων καθίσταται απαραίτητη για την πρόληψη του σχηματισμού ελκών αλλά και για την ελάττωση των πιθανοτήτων εκδήλωσης ευπάθειας από τα ηλικιωμένα άτομα (Barry et al., 2015).

Μεταξύ των συχνότερων συνοδών νοσημάτων που καταγράφηκαν ήταν και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, με ποσοστό 28.3% (N=17). Υπολογίζεται ότι 122.8 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 65-99 ετών παγκοσμίως πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ αναμένεται να αγγίξουν τα 253.4 εκατομμύρια έως το 2045. Πρόκειται για μια ιδιαίτερα συχνή χρόνια ενδοκρινική διαταραχή που αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά ανικανότητας και θνητότητας των ηλικιωμένων (Assar et al., 2019). Στο δεδομένο δείγμα, η συσχέτιση του με το βαθμό ευπάθειας των νοσηλευόμενων ασθενών φάνηκε στατιστικά μη σημαντική ( $p=0.535$ ). Ωστόσο, σε μελέτη των Thein et al. (2018), με τη συμμετοχή 2696 ατόμων της κοινότητας, ο σακχαρώδης διαβήτης φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης ευπάθειας, ανεξάρτητα από την παρουσία επιπλέον παραγόντων κινδύνου. Πρόσθετες έρευνες επισημαίνουν την αυξημένη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη που παρατηρείται μεταξύ των ευπαθών ατόμων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η γλυκαιμική απορρύθμιση, η απουσία φυσικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία συνιστούν κοινούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι φαίνεται να διαταράσσουν τη φυσιολογική ενδοκρινική, μυϊκή, νευρική και αγγειακή λειτουργία του οργανισμού, ενδεχομένως συμβάλλοντας στην εκδήλωση τόσο του σακχαρώδη διαβήτη όσο και της ευπάθειας (Assar et al., 2019).

Άλλο ένα ενδοκρινικό νόσημα που καταγράφηκε στους νοσηλευόμενους ασθενείς με συχνότητα 18.3% (N=11) ήταν ο υποθυρεοειδισμός, ενώ η σχέση του με το βαθμό ευπάθειας των ατόμων αποδείχθηκε στατιστικά μη σημαντική ( $p=0.353$ ). Η παρουσία κλινικού ή υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αρκετά συχνή στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, εξαιτίας της δυσλειτουργίας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδικού αδένου κατά συνέπεια της γήρανσης, που εκδηλώνεται με χαμηλές τιμές T3, T4 και αυξημένα επίπεδα TSH. Σε έρευνα των Liu et al. (2021), η οποία πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 146 ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ευπάθειας και των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών (TSH, T3) που ανιχνεύθηκαν στον ορό των ατόμων, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την παρουσία θετικών αντισωμάτων TPOAb και TgAb. Οι ηλικιωμένοι με αυξημένες τιμές TSH, εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας σε σχέση με εκείνους που είχαν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία. Το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνεύεται από τη συσχέτιση που έχει καταγραφεί μεταξύ των υψηλών επιπέδων TSH και CRP, ενδεικτική της συνύπαρξης υποθυρεοειδισμού και φλεγμονής, καθώς και από τις αρνητικές επιδράσεις που ασκεί ο υποθυρεοειδισμός στο καρδιαγγειακό σύστημα και

γενικότερα στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Επιπλέον, η μεταβολική επιβράδυνση που προκαλείται λόγω της ανεπάρκειας θυρεοειδικών ορμονών εκδηλώνεται κλινικά με κόπωση, αδυναμία και καταθλιπτική διάθεση, συμπτώματα που χαρακτηρίζουν και το σύνδρομο ευπάθειας. Απαιτούνται ωστόσο πρόσθετες μελέτες για την επιβεβαίωση των παραπάνω αποτελεσμάτων και την αποσαφήνιση της επίδρασης της TSH στην ευπάθεια.

Ακόμη, το 15% (N=9) των ηλικιωμένων ασθενών παρουσίαζε οστεοπόρωση, η οποία δε φάνηκε να συνδέεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό ευπάθειας ( $p=0.941$ ). Ωστόσο, με βάση τη βιβλιογραφία, το σύνδρομο ευπάθειας σχετίζεται με την παρουσία οστεοπόρωσης και αποτελεί προγνωστικό δείκτη του κινδύνου εκδήλωσης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Πρόκειται πράγματι για δύο κλινικές καταστάσεις με παρόμοια βιολογικά μονοπάτια, που εμφανίζουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα, η απώλεια βάρους και η γνωστική έκπτωση (Li et al., 2017). Στη μελέτη SOF (Study of Osteoporotic Fractures), στην οποία συμμετείχαν 6724 γυναίκες ηλικίας άνω των 69 ετών, καταγράφηκε αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ισχίου καθώς και άλλων τύπων οστεοπορωτικών καταγμάτων για τα ευπαθή άτομα συγκριτικά με τα υγιή, μετά από διάστημα 9ετούς παρακολούθησης (Ensrud et al., 2008). Επιπλέον, σε έρευνα που χρησιμοποίησε δεδομένα από τη μελέτη CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), η εφαρμογή ενός δείκτη ευπάθειας 30 αντικειμένων σε 9423 ενήλικες, έδειξε ότι ο κίνδυνος καταγμάτων ισχίου και σπονδυλικών καταγμάτων αυξανόταν κατά 1.18 και 1.30 φορές αντίστοιχα, για κάθε αύξηση του δείκτη ευπάθειας κατά 0.1 (Kennedy et al., 2014). Αλλά και αντίστροφα, το ποσοστό ευπάθειας των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας φαίνεται να αυξάνεται στατιστικά σημαντικά μετά από ένα μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα. Παρά την εμφανή συσχέτιση μεταξύ τους, δεν έχει λοιπόν αποσαφηνιστεί αν η ευπάθεια αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα της οστεοπόρωσης, καθιστώντας αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση των δύο φαινομένων (Li et al., 2017).

Με συχνότητα 15% (N=9) καταγράφηκε στο δείγμα των νοσηλευόμενων η παρουσία νεοπλασμάτων (Ca σιγμοειδούς, ενδομητρίου, προστάτη, μαστού, ωοθηκών, ουροδόχου κύστης, πνεύμονα). Η συσχέτιση της νεοπλασματικής νόσου με το βαθμό ευπάθειας των ατόμων δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική ( $p=0.172$ ). Όπως προκύπτει ωστόσο από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η πλειοψηφία των διαγνώσεων κακοήθειας αφορά κατά κύριο λόγο ηλικιωμένα άτομα. Οι πολύπλοκες ενδογενείς βιολογικές αλλαγές της γήρανσης, η

παρουσία φλεγμονής, ανοσοκαταστολής, η ύπαρξη χρόνιων συνοδών νοσημάτων, αλλά και η επίδραση εξωγενών περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων, διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση νεοπλασμάτων, συντελώντας παράλληλα στην εξάντληση των φυσιολογικών εφεδρειών του οργανισμού και στην εμφάνιση ευπάθειας (Zhang et al., 2017). Το ποσοστό ευπάθειας μεταξύ των καρκινοπαθών, όπως καταγράφηκε σε συστηματική ανασκόπηση, κυμαινόταν μεταξύ 9.1% και 59%, ήταν δηλαδή διπλάσιο έως και τετραπλάσιο του αντίστοιχου ποσοστού ευπάθειας στον υγιή πληθυσμό (Ness et al., 2020). Επίσης, σε έρευνα των Bennet et al. (2013), παρατηρήθηκε ότι η ευπάθεια εκδηλώθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα και σε μικρότερη ηλικία σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Πρόσθετες μελέτες υποστηρίζουν ότι ορισμένες μορφές καρκίνου ενδεχομένως να συνδέονται αιτιολογικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας (Zhang et al., 2017).

Τέταρτο σε συχνότητα συνοδό νόσημα που παρατηρήθηκε στο δείγμα των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν η καταθλιπτική διαταραχή, με ποσοστό 21.7% (N=13). Η αξιολόγηση της στηρίχθηκε στην κλινική εκτίμηση και τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν τα άτομα, και όχι στη χρήση κάποιας σταθμισμένης κλίμακας. Η παρουσία κατάθλιψης δε συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με το βαθμό ευπάθειας των ατόμων ( $p=0.093$ ). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης, η ευπάθεια και η κατάθλιψη συνιστούν δύο ιδιαίτερα συνήθη νοσήματα στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με αναφερόμενη συχνότητα 10-20%, καθώς και με υψηλά ποσοστά συνύπαρξης. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί και στο γεγονός ότι διαθέτουν ορισμένα κοινά διαγνωστικά κριτήρια, αν και η μεταξύ τους σχέση παραμένει ασαφής. Στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες παρατηρήθηκε ότι οι ευπαθείς συμμετέχοντες εμφάνιζαν τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης καταθλιπτικής διαταραχής, και αντιστρόφως τα άτομα με κατάθλιψη είχαν 4 φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ευπάθεια. Η συσχέτιση μεταξύ ευπάθειας και καταθλιπτικής διαταραχής αποδείχθηκε αμφίδρομη και στατιστικά σημαντική και μετά τον έλεγχο για την επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Πράγματι, η ευπάθεια αποτελεί ένα γηριατρικό σύνδρομο που μεταξύ άλλων χαρακτηρίζεται από αδυναμία, μειωμένη αντοχή, διαταραχές βάρδισης και χρόνια πόνος, παράγοντες που μπορεί να επάγουν την ανικανότητα και εξάρτηση των ατόμων, και τελικά την εμφάνιση καταθλιπτικής διαταραχής. Αλλά και η κατάθλιψη, με το έντονο αίσθημα θλίψης και ανηδονίας που διακατέχει τα άτομα, ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπεριφορές ενδεικτικές υψηλού κινδύνου εκδήλωσης ευπάθειας, όπως η

κακή διατροφή, η απώλεια βάρους, η καθιστική ζωή και η κοινωνική απομόνωση, ενώ έχει συνδεθεί και με γνωστική έκπτωση. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών, δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την ύπαρξη αιτιακής σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και ευπάθειας (Soysal et al., 2017).

Από αναιμία έπασχαν συνολικά 7 άτομα (11.7%) από το συγκεκριμένο δείγμα ασθενών, ενώ η συσχέτιση του δεδομένου νοσήματος με την κατάσταση ευπάθειας των ηλικιωμένων δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική ( $p=0.823$ ). Σύμφωνα όμως με τα αποτελέσματα έρευνας σε πληθυσμό 13175 ατόμων, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (όπως ορίστηκαν οι τιμές  $<13\text{g/dL}$  για τους άνδρες και  $<12\text{g/dL}$  για τις γυναίκες) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία ευπάθειας. Η αναιμία φάνηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ευπάθειας, ακόμη και μετά τον έλεγχο για τυχόν επίδραση συγχυτικών παραγόντων. Παρατηρήθηκε μάλιστα ότι κάθε αύξηση των τιμών αιμοσφαιρίνης κατά  $1\text{g/dL}$  συνδεόταν με ελάττωση της πιθανότητας εκδήλωσης ευπάθειας κατά 4% (Ruan et al., 2019). Η συσχέτιση αναιμίας και ευπάθειας επιβεβαιώθηκε και σε μετα-ανάλυση 19 μελετών, με εξαίρεση 2 από τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, οι οποίες εμφάνισαν αντιφατικά αποτελέσματα. Με βάση την πλειοψηφία των ερευνών φάνηκε ότι οι ηλικιωμένοι με αναιμία αντιμετωπίζουν περισσότερο από διπλάσιο κίνδυνο ευπάθειας συγκριτικά με τον υγιή γηριατρικό πληθυσμό (Palmer et al., 2018). Ως κοινό παθοφυσιολογικό μονοπάτι των δύο νοσημάτων ενδέχεται να δρα η σχετιζόμενη με τη γήρανση χρόνια φλεγμονή, καθώς και η χρόνια επίδραση του οξειδωτικού στρες στον οργανισμό. Επιπλέον, είναι γεγονός ότι η αναιμία οδηγεί σε μειωμένη οξυγόνωση των ιστών, με συνέπεια την αύξηση των επιπέδων κόπωσης, μυϊκής αδυναμίας, αλλά και του κινδύνου γνωστικής έκπτωσης των ατόμων, συμπτώματα που χαρακτηρίζουν και την παρουσία ευπάθειας (Ruan et al., 2019. Palmer et al., 2018).

Οι ηλικιωμένοι νοσηλευόμενοι ασθενείς εμφάνισαν χρόνια νεφρική νόσο επίσης σε ποσοστό 11.7 % ( $N=7$ ), χωρίς ωστόσο να συμπεριλαμβάνονται στο δείγμα αιμοκαθαιρόμενα άτομα ή άτομα με μεταμόσχευση νεφρού. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας δε συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας ( $p=0.944$ ). Βιβλιογραφικά, λίγες είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ ευπάθειας και νεφροπάθειας. Στην πλειοψηφία τους οι αναφορές επισημαίνουν την αυξημένη συχνότητα ευπάθειας που παρατηρείται μεταξύ των ασθενών με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), ιδιαίτερα για τιμές  $<45\text{ ml/min}$ ,

γεγονός που οδηγεί σε σημαντική άνοδο της θνητότητας και του κινδύνου πτώσεων και νοσηλείας (Chowdhury et al., 2017). Σε μελέτη των Dalrymple et al. (2013), ασθενείς με  $15 < eGFR < 45$  είχαν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν ευπάθεια κατά τα επόμενα 4 έτη, συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Σύμφωνα με τα δεδομένα μετα-ανάλυσης, το ποσοστό ευπάθειας σε πληθυσμό μη αιμοκαθαιρόμενων ασθενών κυμαινόταν από 7% έως και 42.6%, ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής νόσου. Ακόμη πιο υψηλή ήταν η συχνότητα ευπάθειας που καταγράφηκε στα αιμοκαθαιρόμενα άτομα, με εύρος τιμών από 14% έως 73%. Παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση της κατάστασης ευπάθειας των ασθενών με σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η αιτιολογική σχέση των δύο κλινικών νοσημάτων βρίσκεται υπό διερεύνηση, ενώ ως μια κοινή παθοφυσιολογική οδός πιθανολογείται η χρόνια φλεγμονή με δεδομένες και τις υψηλές συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών που ανευρίσκονται στο ορό νεφροπαθών ατόμων (Chowdhury et al., 2017).

Η συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) στο δείγμα των νοσηλευόμενων ασθενών προσδιορίστηκε στο 8.3% (N=5), ενώ δε φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό ευπάθειας των ηλικιωμένων ( $p=0.055$ ). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σε μελέτη 234 ηλικιωμένων ασθενών που είχαν υποστεί οξύ ΑΕΕ, η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ευπάθειας ή προ-ευπάθειας και της βαρύτητας των επεισοδίων αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική. Το ποσοστό προϋπάρχουσας ευπάθειας που καταγράφηκε μεταξύ των ασθενών που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν ίσο με 12.4%, ενώ σε άλλες μελέτες το αντίστοιχο ποσοστό άγγιξε έως και το 28%. Μια πιθανή ερμηνεία για τα αποτελέσματα αυτά αποτελεί το γεγονός ότι το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας πριν το ΑΕΕ επιδρά στη νευροπροστασία και τη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Έτσι, η παρουσία ευπάθειας που συνοδεύεται από μείωση της ικανότητας του ατόμου για άσκηση και ελάττωση των φυσιολογικών εφεδρειών του οργανισμού, συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ αυξημένης βαρύτητας καθώς και δυσμενέστερη πρόγνωση για τον ασθενή. Υπάρχουν ωστόσο και ερευνητές που υποστήριξαν ότι η ευπάθεια δε φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο ως προς τη βαρύτητα του ΑΕΕ. Πρόσθετες έρευνες απαιτούνται λοιπόν για την αποσαφήνιση της σχέσης της ευπάθειας με τα εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς και για την καλύτερη κατανόηση των επιδράσεων που ασκεί στην κλινική έκβαση της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών (Kanai et al., 2020).

Ποσοστό 6.7% των ηλικιωμένων (N=4) έπασχε από βρογχικό άσθμα, αν και δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική σχέση ( $P=0.422$ ) με τον κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας για τους ασθενείς. Βιβλιογραφικά η συσχέτιση της ευπάθειας με το άσθμα ή άλλα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σε έρευνα των Marengoni et al. (2018), αναφέρεται ότι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) εμφάνισαν αύξηση του κινδύνου ευπάθειας κατά 50%. Ακόμη, σύμφωνα με τη μελέτη GAZEL, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 12345 ενήλικων μελών της κοινότητας, μετά από διάστημα παρακολούθησης 26 ετών, το άσθμα φάνηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης ευπάθειας και προ-ευπάθειας, ανεξαρτήτως των ερωτήσεων που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθματικών ασθενών. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό ευπάθειας ήταν ίσο με 13% μεταξύ των ατόμων με άσθμα, ενώ αφορούσε μόλις το 6% των υγιών συμμετεχόντων. Ως κύριο κοινό βιολογικό μονοπάτι της ευπάθειας και της ΧΑΠ ή του άσθματος θεωρείται η χρόνια φλεγμονή, ενώ ερευνάται επίσης ο ρόλος της παχυσαρκίας αλλά και της συννοσηρότητας. Η καλύτερη κατανόηση της παραπάνω σχέσης ενδέχεται να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολύτιμων στρατηγικών βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ευπαθών ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (Landre et al., 2020).

Ακόμη, ο βαθμός ευπάθειας φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά ( $rho=0.33$ ,  $p=0.011$ ) τη διάρκεια νοσηλείας των ατόμων, αλλά όχι τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών ( $p=0.208$ ). Ακόμα, οι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν σημαντικά περισσότερη ευπάθεια σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εξιτήριο ( $p=0.002$ ). Αλλά και μετά τη διενέργεια πολυπαραγοντικής ανάλυσης, μόνο το CFS score των ασθενών βρέθηκε ότι προβλέπει το θάνατο ( $p=0.012$ ) και συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι αύξηση του βαθμού ευπάθειας κατά μια μονάδα συσχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας θανάτου κατά 2.7 φορές. Σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία, ο υψηλός βαθμός ευπάθειας σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της θνητότητας. (35,61) Σε μελέτη των Flaatten et al. (2017) παρατηρήθηκε σχεδόν γραμμική σχέση ανάμεσα στα ποσοστά θανάτου και στο CFS score που σημείωσαν νοσηλεύόμενοι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε έρευνα των Brummel et al. (2017) που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 1040 ασθενών, τα άτομα με υψηλότερα score στην CFS εμφάνισαν και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας σε διάστημα 3 και 12 μηνών. Ειδικότερα, οι ασθενείς με CFS score =5 είχαν κατά 50% αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με τα άτομα με CFS score =3. Σε μελέτη των Hanlon

et al. (2018), η παρουσία ευπάθειας (βάσει του FP) συνδέθηκε με διπλασιασμό του κινδύνου θανάτου των ατόμων κατά το διάστημα παρακολούθησης τους, διάρκειας 7 ετών. Πρόσθετες μελέτες επίσης τονίζουν το γεγονός ότι η ευπάθεια οδηγεί σε διπλάσια έως και τριπλάσια αύξηση της πιθανότητας θανάτου του γηριατρικού πληθυσμού (Clegg et al., 2013. Song et al., 2010. Fried et al., 2001. Ensrud et al., 2008. Woods et al., 2005). Επιπλέον, το σύνδρομο ευπάθειας φαίνεται να συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών και αρνητικών εκβάσεων (π.χ. πτώσεων, καταγμάτων) για την υγεία των ηλικιωμένων (Ensrud et al., 2008), κάτι που ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε με βάση τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου δείγματος ασθενών. Ασυμφωνία παρατηρείται και στη βιβλιογραφία, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη για διεξαγωγή πρόσθετων μελετών (Elsamadicy et al., 2021). Σε έρευνα των Weaver et al. (2019), η ευπάθεια αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της εκδήλωσης οποιασδήποτε επιπλοκής καθώς και της πιθανότητας επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, γεγονός που αναφέρεται και από άλλους ερευνητές. Ωστόσο, σε μελέτη που αφορούσε 5296 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης, η παρουσία ευπάθειας δε φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών ή παράτασης του χρόνου νοσηλείας των ατόμων, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση (Elsamadicy et al., 2021). Αναφορικά με τη σχέση του βαθμού ευπάθειας με τη διάρκεια νοσηλείας των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας, στη μελέτη των Flaatten et al. (2017) δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα. Αλλά και στη μελέτη των Schuijt et al. (2021), η σχέση που καταγράφηκε, μεταξύ του δείκτη ευπάθειας (FI) και της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο δείγματος 313 ηλικιωμένων με κάταγμα ισχίου, ήταν πολύ ασθενής και στατιστικά μη σημαντική. Στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών, η σχέση μεταξύ ευπάθειας και ημερών νοσηλείας των ηλικιωμένων παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά την πολυπαραγοντική ανάλυση ( $p=0.009$ ). Θα πρέπει ωστόσο να ληφθεί υπόψη ότι πρόκειται για συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

## 5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά λοιπόν, η εφαρμογή της κλίμακας CFS οδήγησε στην καταγραφή υψηλού ποσοστού ευπάθειας στο δεδομένο δείγμα νοσηλευόμενων ηλικιωμένων. Μετά και τη συλλογή και ανάλυση συγκεκριμένων δημογραφικών και κλινικών πληροφοριών, προέκυψε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του βαθμού ευπάθειας των ατόμων με την ηλικία, τη διάρκεια νοσηλείας, την κλινική τους έκβαση καθώς και με τυχόν παρουσία ανοϊκής συνδρομής ή έλκους κατάκλισης. Μάλιστα, η ηλικία, η διάρκεια νοσηλείας και η διάγνωση έλκους κατάκλισης φάνηκε να συνδέονται ανεξάρτητα με το CFS score των ασθενών μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση. Διαπιστώθηκε επίσης ότι το CFS score σχετίζεται με τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών, ανεξάρτητα από την επίδραση πρόσθετων παραγόντων.

Αν και οι βιβλιογραφικές αναφορές επισημαίνουν την αυξημένη συχνότητα του συνδρόμου ευπάθειας στο γηριατρικό πληθυσμό, καθώς και την ιδιαίτερη κλινική του σημασία, είναι γεγονός ότι ειδικά στη χώρα μας, η παρουσία του σπάνια αξιολογείται, ενώ οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες. Η ευαισθητοποίηση αλλά και η κατάλληλη εκπαίδευση σχετικά με την ευπάθεια καθίσταται λοιπόν αδήριτη ανάγκη, με στόχο την ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Ειδικότερα, η αύξηση της καταγραφής του βαθμού ευπάθειας μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών και η λεπτομερής μελέτη των παραμέτρων που την επηρεάζουν, αναμένεται να συμβάλλουν στην πληρέστερη κατανόηση του συνδρόμου, στην αξιοποίηση του στην κλινική πράξη, καθώς και στη λήψη των κατάλληλων μέτρων πρόληψης και αντιμετώπισης του, ικανών να συμβάλλουν στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των γηριατρικών ασθενών (Ruan et al., 2019).

## Βιβλιογραφία

Abellan van Kan, G., Rolland, Y. M., Morley, J. E., & Vellas, B. (2008). Frailty: toward a clinical definition. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(2), 71–72. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.11.005>

ADVANTAGE JA. (2018). State of the Art report on frailty prevention and management. Available at: <https://www.advantageja.eu/images/Parusiase.pdf>

Assar, M. E., Laosa, O., & Rodríguez Mañas, L. (2019). Diabetes and frailty. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 22(1), 52–57. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000535>

Barry, M., & Nugent, L. (2015). Pressure ulcer prevention in frail older people. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*, 30(16), 50–60. <https://doi.org/10.7748/ns.30.16.50.s46>

Basic, D., & Shanley, C. (2015). Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *Journal of aging and health*, 27(4), 670–685. <https://doi.org/10.1177/0898264314558202>

Bennett, J. A., Winters-Stone, K. M., Dobek, J., & Nail, L. M. (2013). Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors. *Oncology nursing forum*, 40(3), E126–E134. <https://doi.org/10.1188/13.ONF.E126-E134>

Blaum, C. S., Xue, Q. L., Michelon, E., Semba, R. D., & Fried, L. P. (2005). The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(6), 927–934. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53300.x>

Blodgett, J., Theou, O., Kirkland, S., Andreou, P., & Rockwood, K. (2015). Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. *Archives of gerontology and geriatrics*, 60(3), 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.016>

Borda, M. G., Soennesyn, H., Steves, C. J., Osland Vik-Mo, A., Pérez-Zepeda, M. U., & Aarsland, D. (2019). Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 9(1), 176-183. <https://doi.org/10.1159/000496537>

- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2010). Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 248–255. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x>
- Brummel, N. E., Bell, S. P., Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Jackson, J. C., Morandi, A., Thompson, J. L., Chandrasekhar, R., Bernard, G. R., Dittus, R. S., Gill, T. M., & Ely, E. W. (2017). Frailty and Subsequent Disability and Mortality among Patients with Critical Illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(1), 64–72. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0939OC>
- Buta, B. J., Walston, J. D., Godino, J. G., Park, M., Kalyani, R. R., Xue, Q. L., Bandeen-Roche, K., & Varadhan, R. (2016). Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing research reviews*, 26, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.003>
- Campbell K. E. (2009). A new model to identify shared risk factors for pressure ulcers and frailty in older adults. *Rehabilitation nursing : the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, 34(6), 242–247. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.2009.tb00258.x>
- Cesari, M., Leeuwenburgh, C., Lauretani, F., Onder, G., Bandinelli, S., Maraldi, C., Guralnik, J. M., Pahor, M., & Ferrucci, L. (2006). Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *The American journal of clinical nutrition*, 83(5), 1142–1148. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1142>
- Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*, 9, 433–441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45300>
- Chowdhury, R., Peel, N. M., Krosch, M., & Hubbard, R. E. (2017). Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 68, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.007>
- Church, S., Rogers, E., Rockwood, K., & Theou, O. (2020). A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC geriatrics*, 20(1), 393. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01801-7>

Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)*, *381*(9868), 752–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)

Courtney-Brooks, M., Tellawi, A. R., Scalici, J., Duska, L. R., Jazaeri, A. A., Modesitt, S. C., & Cantrell, L. A. (2012). Frailty: an outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecologic oncology*, *126*(1), 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.019>

Dalrymple, L. S., Katz, R., Rifkin, D. E., Siscovick, D., Newman, A. B., Fried, L. F., Sarnak, M. J., Odden, M. C., & Shlipak, M. G. (2013). Kidney function and prevalent and incident frailty. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *8*(12), 2091–2099. <https://doi.org/10.2215/CJN.02870313>

Denfeld, Q. E., Winters-Stone, K., Mudd, J. O., Gelow, J. M., Kurdi, S., & Lee, C. S. (2017). The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*, *236*, 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.153>

Di Bari, M., Profili, F., Bandinelli, S., Salvioni, A., Mossello, E., Corridori, C., Razzanelli, M., Di Fiandra, T., & Francesconi, P. (2014). Screening for frailty in older adults using a postal questionnaire: rationale, methods, and instruments validation of the INTER-FRAIL study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *62*(10), 1933–1937. <https://doi.org/10.1111/jgs.13029>

Elsamadicy, A. A., Freedman, I. G., Koo, A. B., David, W. B., Reeves, B. C., Havlik, J., Pennington, Z., Kolb, L., Shin, J. H., & Sciubba, D. M. (2021). Modified-frailty index does not independently predict complications, hospital length of stay or 30-day readmission rates following posterior lumbar decompression and fusion for spondylolisthesis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, *21*(11), 1812–1821. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.05.011>

Ensrud, K. E., Ewing, S. K., Taylor, B. C., Fink, H. A., Cawthon, P. M., Stone, K. L., Hillier, T. A., Cauley, J. A., Hochberg, M. C., Rodondi, N., Tracy, J. K., & Cummings, S. R. (2008). Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in

older women. *Archives of internal medicine*, 168(4), 382–389.  
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.113>

Fiatarone, M. A., O'Neill, E. F., Ryan, N. D., Clements, K. M., Solares, G. R., Nelson, M. E., Roberts, S. B., Kehayias, J. J., Lipsitz, L. A., & Evans, W. J. (1994). Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England journal of medicine*, 330(25), 1769–1775. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406233302501>

Flaatten, H., De Lange, D. W., Morandi, A., Andersen, F. H., Artigas, A., Bertolini, G., Boumendil, A., Cecconi, M., Christensen, S., Faraldi, L., Fjølner, J., Jung, C., Marsh, B., Moreno, R., Oeyen, S., Öhman, C. A., Pinto, B. B., Soliman, I. W., Szczeklik, W., Valentin, A., ... VIP1 study group (2017). The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). *Intensive care medicine*, 43(12), 1820–1828. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4940-8>

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>

Friedlander, A. L., Butterfield, G. E., Moynihan, S., Grillo, J., Pollack, M., Holloway, L., Friedman, L., Yesavage, J., Matthias, D., Lee, S., Marcus, R., & Hoffman, A. R. (2001). One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(4), 1496–1503. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7377>

Gabrovec, B. & Antoniadou, E. (2019). European Guide for Management of Frailty at Individual Level Including Recommendations and Roadmap. *ADVANTAGE Project*. doi: ISBN 978-961-7002-88-1

Gharacholou, S. M., Slusser, J. P., Lennon, R. J., Flock, C. R., Cooper, L. T., Pellikka, P. A., Salazar, J. B., & Singh, M. (2021). Factors associated with change in frailty scores and long-term outcomes in older adults with coronary artery disease. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 18(3), 196–203. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.006>

Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Han, L., & Allore, H. G. (2010). Trajectories of disability in the last year of life. *The New England journal of medicine*, 362(13), 1173–1180. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909087>

Gnjidic, D., Hilmer, S. N., Blyth, F. M., Naganathan, V., Cumming, R. G., Handelsman, D. J., McLachlan, A. J., Abernethy, D. R., Banks, E., & Le Couteur, D. G. (2012). High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 91(3), 521–528. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.258>

Goisser, S., Guyonnet, S., & Volkert, D. (2016). The Role of Nutrition in Frailty: An Overview. *The Journal of frailty & aging*, 5(2), 74–77. <https://doi.org/10.14283/jfa.2016.87>

Gómez Jiménez, E., Avendaño Céspedes, A., Cortés Zamora, E. B., García Molina, R., & Abizanda, P. (2021). Frailty prevalence in hospitalized older adults. A systematic review. *Revista española de salud pública*, 95, e202110158

Guo, Q., Du, X., & Ma, C. S. (2020). Atrial fibrillation and frailty. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 17(2), 105–109. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.007>

Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., & Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of gerontology*, 49(2), M85–M94. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.2.m85>

Gutiérrez-Valencia, M., Izquierdo, M., Cesari, M., Casas-Herrero, Á., Inzitari, M., & Martínez-Velilla, N. (2018). The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 84(7), 1432–1444. <https://doi.org/10.1111/bcp.13590>

Han, S. J., Jung, H. W., Lee, J. H., Lim, J., Moon, S. D., Yoon, S. W., Moon, H., Lee, S. Y., Kim, H., Lee, S. R., & Jang, I. Y. (2021). Clinical Frailty Scale, K-FRAIL questionnaire, and clinical outcomes in an acute hospitalist unit in Korea. *The Korean journal of internal medicine*, 36(5), 1233–1241. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.677>

Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and

mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet. Public health*, 3(7), e323–e332. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30091-4)

Hébert, R., Bravo, G., Korner-Bitensky, N., & Voyer, L. (1996). Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline. *Age and ageing*, 25(2), 159–167. <https://doi.org/10.1093/ageing/25.2.159>

Hoover, M., Rotermann, M., Sanmartin, C., & Bernier, J. (2013). Validation of an index to estimate the prevalence of frailty among community-dwelling seniors. *Health reports*, 24(9), 10–17

Jansen, K. M., Bell, J. S., Hilmer, S. N., Kirkpatrick, C. M., Ilomäki, J., Le Couteur, D., Blyth, F. M., Handelsman, D. J., Waite, L., Naganathan, V., Cumming, R. G., & Gnjjidic, D. (2016). Effects of Changes in Number of Medications and Drug Burden Index Exposure on Transitions Between Frailty States and Death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(1), 89–95. <https://doi.org/10.1111/jgs.13877>

Kanai, M., Noguchi, M., Kubo, H., Nozoe, M., Kitano, T., Izawa, K. P., Mase, K., & Shimada, S. (2020). Pre-Stroke Frailty and Stroke Severity in Elderly Patients with Acute Stroke. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(12). <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105346>

Kane, A. E., & Howlett, S. E. (2021). Sex differences in frailty: Comparisons between humans and preclinical models. *Mechanisms of ageing and development*, 198, 111546. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111546>

Kennedy, C. C., Ioannidis, G., Rockwood, K., Thabane, L., Adachi, J. D., Kirkland, S., Pickard, L. E., & Papaioannou, A. (2014). A Frailty Index predicts 10-year fracture risk in adults age 25 years and older: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25(12), 2825–2832. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2828-9>

- Kojima, G., Iliffe, S., & Walters, K. (2018). Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 47(2), 193–200. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx162>
- Kojima, G., Walters, K., Iliffe, S., Taniguchi, Y., & Tamiya, N. (2020). Marital Status and Risk of Physical Frailty: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(3), 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.09.017>
- Landré, B., Nadif, R., Goldberg, M., Gourmelen, J., Zins, M., Ankri, J., & Herr, M. (2020). Asthma is associated with frailty among community-dwelling adults: the GAZEL cohort. *BMJ open respiratory research*, 7(1), e000526. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000526>
- Li, G., Thabane, L., Papaioannou, A., Ioannidis, G., Levine, M. A., & Adachi, J. D. (2017). An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC musculoskeletal disorders*, 18(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1403-x>
- Ligthart-Melis, G. C., Luiking, Y. C., Kakourou, A., Cederholm, T., Maier, A. B., & de van der Schueren, M. (2020). Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-)occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(9), 1216–1228. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.006>
- Liu, Y., Sun, Q., Zhang, M., Ren, M., Chen, P., & Liang, T. (2021). Association between thyroid hormone levels and frailty in an older inpatient cohort: a cross-sectional study. *Annals of palliative medicine*, 10(6), 6678–6686. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1102>
- Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Takenaga, R., Devgan, L., Holzmueller, C. G., Tian, J., & Fried, L. P. (2010). Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(6), 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028>
- Marengoni, A., Vetrano, D. L., Manes-Gravina, E., Bernabei, R., Onder, G., & Palmer, K. (2018). The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*, 154(1), 21–40. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.014>

Matsue, Y., Kamiya, K., Saito, H., Saito, K., Ogasahara, Y., Maekawa, E., Konishi, M., Kitai, T., Iwata, K., Jujo, K., Wada, H., Kasai, T., Nagamatsu, H., Ozawa, T., Izawa, K., Yamamoto, S., Aizawa, N., Yonezawa, R., Oka, K., Momomura, S. I., ... Kagiya, N. (2020). Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *European journal of heart failure*, 22(11), 2112–2119. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1926>

McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., Salter, M. L., Chow, E., Grams, M., Walston, J., & Segev, D. L. (2013). Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(8), 2091–2095. <https://doi.org/10.1111/ajt.12300>

Midão, L., Giardini, A., Menditto, E., Kardas, P., & Costa, E. (2018). Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Archives of gerontology and geriatrics*, 78, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>

Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2002). Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC geriatrics*, 2, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-2-1>

Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. (2013). Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>

Ness, K. K., & Wogksch, M. D. (2020). Frailty and aging in cancer survivors. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 221, 65–82. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.03.013>

Palmer, K., Vetrano, D. L., Marengoni, A., Tummolo, A. M., Villani, E. R., Acampora, N., Bernabei, R., & Onder, G. (2018). The Relationship between Anaemia and Frailty: A

Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(8), 965–974. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1049-x>

Raïche, M., Hébert, R., & Dubois, M. F. (2008). PRISMA-7: a case-finding tool to identify older adults with moderate to severe disabilities. *Archives of gerontology and geriatrics*, 47(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.06.004>

Rezaei-Shahsavarloo, Z., Atashzadeh-Shoorideh, F., Gobbens, R., Ebadi, A., & Ghaedamini Harouni, G. (2020). The impact of interventions on management of frailty in hospitalized frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*, 20(1), 526. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01935-8>

Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 173(5), 489–495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>

Rockwood, K., & Howlett, S. E. (2018). Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging. *BMC medicine*, 16(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1223-3>

Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., & Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*, 35(5), 526–529. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl041>

Ruan, Y., Guo, Y., Kowal, P., Lu, Y., Liu, C., Sun, S., Huang, Z., Zheng, Y., Wang, W., Li, G., Shi, Y., & Wu, F. (2019). Association between anemia and frailty in 13,175 community-dwelling adults aged 50 years and older in China. *BMC geriatrics*, 19(1), 327. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1342-5>

Santos-Eggimann, B., Cuénoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 64(6), 675–681. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp012>

Schuijt, H. J., Morin, M. L., Allen, E., & Weaver, M. J. (2021). Does the frailty index predict discharge disposition and length of stay at the hospital and rehabilitation facilities?. *Injury*, 52(6), 1384–1389. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.004>

- Shimada, H., Doi, T., Lee, S., Makizako, H., Chen, L. K., & Arai, H. (2018). Cognitive Frailty Predicts Incident Dementia among Community-Dwelling Older People. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 250. <https://doi.org/10.3390/jcm7090250>
- Shrier, W., Dewar, C., Parrella, P., Hunt, D., & Hodgson, L. E. (2021). Agreement and predictive value of the Rockwood Clinical Frailty Scale at emergency department triage. *Emergency medicine journal : EMJ*, 38(12), 868–873. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2019-208633>
- Song, X., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2010). Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(4), 681–687. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x>
- Soysal, P., Veronese, N., Thompson, T., Kahl, K. G., Fernandes, B. S., Prina, A. M., Solmi, M., Schofield, P., Koyanagi, A., Tseng, P. T., Lin, P. Y., Chu, C. S., Cosco, T. D., Cesari, M., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2017). Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, 36, 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.005>
- Tabue-Teguio, M., Simo, N., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Cesari, M., Avila-Funes, J. A., Féart, C., Amiéva, H., & Dartigues, J. F. (2017). Frailty in elderly: a brief review. *Fragilité de la personne âgée : mise au point. Geriatrie et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 15(2), 127–137. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0670>
- Thein, F. S., Li, Y., Nyunt, M., Gao, Q., Wee, S. L., & Ng, T. P. (2018). Physical frailty and cognitive impairment is associated with diabetes and adversely impact functional status and mortality. *Postgraduate medicine*, 130(6), 561–567. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1491779>
- Theou, O., Stathokostas, L., Roland, K. P., Jakobi, J. M., Patterson, C., Vandervoort, A. A., & Jones, G. R. (2011). The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *Journal of aging research*, 2011, 569194. <https://doi.org/10.4061/2011/569194>
- Theou, O., Rockwood, M. R., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2012). Disability and co-morbidity in relation to frailty: how much do they overlap?. *Archives of gerontology and geriatrics*, 55(2), e1–e8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.03.001>

- Varadhan, R., Walston, J., Cappola, A. R., Carlson, M. C., Wand, G. S., & Fried, L. P. (2008). Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 63(2), 190–195. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.2.190>
- Veronese, N., Stubbs, B., Noale, M., Solmi, M., Pilotto, A., Vaona, A., Demurtas, J., Mueller, C., Huntley, J., Crepaldi, G., & Maggi, S. (2017). Polypharmacy Is Associated With Higher Frailty Risk in Older People: An 8-Year Longitudinal Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(7), 624–628. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.009>
- Vetrano, D. L., Palmer, K. M., Galluzzo, L., Giampaoli, S., Marengoni, A., Bernabei, R., Onder, G., & Joint Action ADVANTAGE WP4 group (2018). Hypertension and frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 8(12), e024406. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024406>
- Vetrano, D. L., Palmer, K., Marengoni, A., Marzetti, E., Lattanzio, F., Roller-Wirnsberger, R., Lopez Samaniego, L., Rodríguez-Mañas, L., Bernabei, R., Onder, G., & Joint Action ADVANTAGE WP4 Group (2019). Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 74(5), 659–666. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly110>
- Vrettos, I., Voukelatou, P., Panayiotou, S., Kyvetos, A., Kalliakmanis, A., Makrilakis, K., Sfikakis, P. & Niakas, D. (2021). Validation of the revised 9-scale clinical frailty scale (CFS) in Greek language. *BMC Geriatrics*. 21. [10.1186/s12877-021-02318-3](https://doi.org/10.1186/s12877-021-02318-3).
- Waite, S. J., Maitland, S., Thomas, A., & Yarnall, A. J. (2021). Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*, 92, 104268. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104268>
- Weaver, D. J., Malik, A. T., Jain, N., Yu, E., Kim, J., & Khan, S. N. (2019). The Modified 5-Item Frailty Index: A Concise and Useful Tool for Assessing the Impact of Frailty on Postoperative Morbidity Following Elective Posterior Lumbar Fusions. *World neurosurgery*, S1878-8750(19)30038-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.168>

- World Health Organization. (2015). World report on ageing and health. Luxembourg. Retrieved from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=1)
- World Health Organization. (2017). WHO clinical consortium on healthy ageing: topic focus: frailty and intrinsic capacity: report of consortium meeting, 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272437>
- Wilkinson, C., Todd, O., Clegg, A., Gale, C. P., & Hall, M. (2019). Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 48(2), 196–203. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy180>
- Wong, C. H., Weiss, D., Sourial, N., Karunanathan, S., Quail, J. M., Wolfson, C., & Bergman, H. (2010). Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study. *Aging clinical and experimental research*, 22(1), 54–62. <https://doi.org/10.1007/BF03324816>
- Woods, N. F., LaCroix, A. Z., Gray, S. L., Aragaki, A., Cochrane, B. B., Brunner, R. L., Masaki, K., Murray, A., Newman, A. B., & Women's Health Initiative (2005). Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(8), 1321–1330. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x>
- Yamada, M., Arai, H., Sonoda, T., & Aoyama, T. (2012). Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(6), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.001>
- Zhang, X., Meng, X., Chen, Y., Leng, S. X., & Zhang, H. (2017). The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 23(4), 201–205. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000270>

**Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:**

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.