

**Université Bordeaux Segalen**

Année 2012

Thèse n° 1964

**THÈSE**

**Pour le**

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2**

**École Doctorale Sociétés, Politique, Santé publique**

**Mention : Sociétés, Politique, Santé publique**

**Spécialité : Santé Publique option Épidémiologie**

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2012

Par **José Alberto ÁVILA-FUNES**

**Fragilité et cognition chez le sujet âgé : Approche épidémiologique**

**Thèse dirigée par le Pr. Hélène AMIEVA**

**Membres du Jury :**

**Matteo CESARI, Professeur**

Président

**Sandrine ANDRIEU, Professeur**

Rapporteur

**Hélène PAYETTE, Professeur**

Rapporteur

**Hélène AMIEVA, Professeur**

Directrice de thèse

**Jean-François DARTIGUES, Professeur**

Examineur

## **Remerciements**

**À Madame le professeur Hélène AMIEVA.**

À Hélène: Por su confianza en mí, por su incondicional apoyo, por las aventuras compartidas, por su amistad (que es lo más valioso que me llevo de este largo proyecto) Merci ! Pour la vie.

**À Monsieur le Professeur Jean-François DARTIGUES.**

Docteur : Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe et chez vous. Je suis très reconnaissant de l'opportunité de m'avoir permis de travailler avec la meilleure équipe de neurosciences de la France.

**À tout l'équipe de l'Institut de Santé Publique, Épidémiologie et Développement :**

Je vous remercie pour tout ! Et pour m'avoir accueilli si chaleureusement parmi vous : Hind, Catherine, les Mélanies, Annick, Barbara, Ralitsa, Céline, Nadine, Xavier, Mme. Barberger-Gateau, Mr Salmi...

**À ma famille et amis :**

Sin su apoyo nunca hubiera podido terminar esta nueva etapa en mi vida. Gracias mamá, gracias papá. Gracias hermanos : los de sangre y putativos. Sara, Juan, Paty, Dr. Ponce de León, Dr. Gutiérrez Robledo...

**À Irene**

A mi esposa: Por todas las horas que sacrificó a favor de la ciencia ☺ ¡Gracias por tu paciencia y amor! « Albertuna » sabrá (algún día) lo maravillosa que eres.

## Résumé

**Fragilité et cognition chez le sujet âgé : Approche épidémiologique.** Par José Alberto ÁVILA-FUNES. Thèse dirigée par Hélène AMIEVA.

La « fragilité » fait référence à un état de forte vulnérabilité qui résulte d'une réduction des réserves adaptatives de multiples systèmes biologiques et physiologiques sous l'action conjuguée de l'âge, de maladies et du contexte de la vie. Ce syndrome accroît la vulnérabilité de l'individu ainsi que son risque de dépendance, de chutes, d'hospitalisations, d'entrée en institution et de mortalité. La définition la plus utilisée, celle de Fried et collaborateurs, est basée sur la prise en compte d'éléments exclusivement physiques mais la possibilité d'inclure à cette définition d'autres composantes non-physiques, parmi lesquelles la cognition, est actuellement débattue. Cette thèse aborde donc la question d'un point de vue épidémiologique du possible lien entre l'altération des performances cognitives et la fragilité grâce aux données de deux études en population, une cohorte française et une cohorte mexicaine. Les résultats présentés dans cette thèse nous permettent d'affirmer l'existence d'une association entre la fragilité et un déficit cognitif. Qu'il s'agisse de la cohorte de Coyoacan ou des 3 Cités, les deux premières études de cette thèse ont montré une force d'association majorée sur l'incidence d'incapacité, d'hospitalisation ou de décès lorsqu'on considère la fragilité et le déficit cognitif de manière combinée, un résultat plaidant en faveur de l'intégration de la mesure de la cognition dans la définition de la fragilité. Concernant le risque de survenue de démence en revanche, la troisième étude ne montre pas d'effet majoré lorsque ces deux conditions étaient présentes puisque seuls les participants ayant un déficit cognitif étaient à risque de démence, indépendamment de leur statut de fragilité. Enfin, si la fragilité ne constituait pas un risque en soi de démence tous types confondus, la dernière étude de cette thèse a montré une forte association entre l'état de fragilité et le risque de démence vasculaire. Les résultats de cette thèse, ajoutés aux données de la littérature décrivant la présence d'atteintes vasculaires et cérébro-vasculaires dans le syndrome de fragilité, nous ont conduits à formuler l'hypothèse selon laquelle la fragilité pourrait être un état prodromique de démence vasculaire.

Mots clés : Fragilité, cognition, démence, démence vasculaire, vieillissement, épidémiologie, cohorte.

## **Abstract**

**Frailty and cognition in the elderly: an epidemiologic approach.** By José Alberto ÁVILA-FUNES. Directed by Hélène AMIEVA.

“Frailty” is a clinical syndrome characterized by physiological loss of reserves and resilience and represents the summatory action of age, disease and living environment. This geriatric syndrome increases the vulnerability of elderly persons and their risk of disability, falls, hospitalization, institutionalization, and mortality. The definition most widely used, the one proposed by Fried and collaborators, only includes physical elements. Nonetheless, the inclusion of other non-physical components, in particular cognitive function is currently debated. Therefore, the aim of this thesis was the study, from an epidemiological point of view, of the association between cognitive function and frailty using the data of two population-based studies, a French cohort and a Mexican one. The results are in favor of the existence of an association between frailty and cognitive impairment. In the first two studies presented in this thesis, an increased risk of incident disability, hospitalization, and death was found. Therefore, including cognitive function in the phenotype of frailty may be relevant since both processes seem to contribute to the development of negative health-related outcomes. However, regarding the risk of dementia, the results of the third study show that only elderly subjects with cognitive impairment have an increased risk of developing dementia irrespective of their frailty status. Nevertheless, if frailty *per se* may not be a risk factor of dementia, all types confounded, the last study evidences a strong association between frailty and the incidence of vascular dementia. Such results along with previous studies reporting the existence of vascular and cerebrovascular damage in frail elderly lead us to postulate that frailty could be a prodromal state of vascular dementia.

Key words: Frailty, cognition, dementia, vascular dementia, aging, cohort.

## Table de matières

### 1. — INTRODUCTION

|     |                            |   |
|-----|----------------------------|---|
| 1.1 | Pertinence de la recherche | 7 |
|-----|----------------------------|---|

### 2. — RECENSION DES ÉCRITS

|       |                                |    |
|-------|--------------------------------|----|
| 2.1   | Fragilité                      |    |
| 2.1.1 | La fragilité au cours du temps | 12 |
| 2.1.2 | Définitions de la fragilité    | 13 |
| 2.1.3 | Prévalence de la fragilité     | 18 |
| 2.1.4 | Déterminants de la fragilité   | 20 |
|       | La sarcopénie                  | 21 |
|       | La voie immunitaire            | 23 |
|       | La voie endocrinienne          | 26 |
| 2.1.5 | La fonction neuro-cognitive    | 28 |

### 3. — MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

|     |                                                   |    |
|-----|---------------------------------------------------|----|
| 3.1 | L'étude des Trois Cités et la Cohorte de Coyoacán | 34 |
|-----|---------------------------------------------------|----|

#### 3.2 Articles présentés :

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. | Article intitulé : « <i>Cognitive Impairment and Low Physical Activity are the Components of Frailty more Strongly Associated with Disability</i> » par José Alberto ÁVILA-FUNES, Stefanie Danielle PIÑA-ESCUADERO, Sara AGUILAR-NAVARRO, Luis Miguel Gutiérrez-Robledo, Liliana RUIZ-ARREGUI et Hélène AMIEVA. <i>J Nutr Health Aging</i> 2011;15(8):683-689. | 38 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

**B.** Article intitulé : « *Frailty among Community-Dwelling Elderly People in France: The Three-City Study* » par José Alberto ÁVILA-FUNES, Catherine HELMER, Hélène AMIEVA, Pascale BARBERGER-GATEAU, Mélanie LE GOFF, Karen RITCHIE, Florence PORTET, Isabelle CARRIÈRE, Béatrice TAVERNIER, Luis Miguel GUTIÉRREZ-ROBLEDO et Jean-François DARTIGUES. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(10):1089-1096. 49

**C.** Article intitulé : « *Cognitive Impairment Improves the Predictive Validity of the Phenotype of Frailty for Adverse Health Outcomes: The Three-City Study* » par José Alberto ÁVILA-FUNES, Hélène AMIEVA, Pascale BARBERGER-GATEAU, Mélanie LE GOFF, Nadine RAOUX, Karen RITCHIE, Isabelle CARRIÈRE, Béatrice TAVERNIER, Christopher TZURIO, Luis Miguel GUTIÉRREZ-ROBLEDO et Jean-François DARTIGUES. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(3):453-461. 61

**D.** Article intitulé : « *Is Frailty a Prodromal Stage of Vascular Dementia? Results from the Three-City Study* » par José Alberto ÁVILA-FUNES, Laure CARCAILLON, Catherine HELMER, Karen RITCHIE, Isabelle CARRIÈRE, Olivier ROUAUD, Christopher TZURIO, Jean-François DARTIGUES et Hélène AMIEVA. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(9):1708-1712. 74

4. — **DISCUSSION** 82

5. — **LISTE DE RÉFÉRENCES** 98

## **1. — Introduction**

### **1.1. Pertinence de la recherche**

Comme chacun sait, le nombre de personnes âgées ne cesse d'augmenter de par le monde. Durant les années 90, la proportion des personnes de 75 ans et plus atteignait 8,2 % de la population française. En 2050, on s'attend à ce que leur nombre dépasse 10,9 millions et que les personnes de plus de 85 ans représentent 25 % de cette population (Robert-Bobée 2007). Cependant, l'augmentation de l'espérance de vie ne signifie pas nécessairement une amélioration des conditions de santé ou de la qualité de vie de cette population. Au contraire, ces années supplémentaires pourront s'accompagner d'incapacités fonctionnelles et cognitives, résultant en une diminution de la qualité de vie des personnes âgées et de celle de leurs proches. D'un point de vue sociétal, ces incapacités représentent un fardeau pour le système de santé puisqu'une augmentation des ressources pour y faire face sera nécessaire (Freeborn et al. 1990; Schneider and Guralnik 1990).

D'une manière très simple, le vieillissement peut être défini comme l'ensemble des mécanismes qui diminuent la capacité de l'organisme à s'adapter aux conditions variables de l'environnement. Il s'agit d'un phénomène complexe, hétérogène, progressif et irréversible. Ce déclin fonctionnel et cognitif associé à l'âge se présente différemment selon les individus. Le processus de vieillissement n'étant pas exclusivement le résultat du temps qui passe mais un processus dynamique et multifactoriel, il est susceptible d'être modifié par une intervention ayant pour cible un des facteurs contribuant au déclin fonctionnel (Hebert 1997a).

Différents qualificatifs peuvent être associés au concept de vieillissement. On parle parfois de : 1) vieillissement « normal » ou « physiologique » lorsqu'on fait référence à une condition physique normale avec une atteinte physiologique de certaines fonctions liées à l'âge mais sans pathologies bien définies, cette façon de vieillir étant la plus courante dans la population ; 2) vieillissement « réussi » ou « en santé » qui doit être distingué du premier cas car ces personnes ont des réserves fonctionnelles similaires à leurs pairs plus jeunes, avec notamment l'absence ou l'atteinte minime des fonctions physiologiques et une absence de pathologies ; et 3) vieillissement « pathologique » qui se réfère aux sujets présentant des pathologies sévères, évolutives ou avec complications, responsables le plus souvent d'un état de dépendance.

Cette classification laisse peu de place à la nuance. La possibilité d'identifier un état intermédiaire entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique a été proposée depuis des années (voire depuis plusieurs siècles). Cet état a été qualifié d'état de « fragilité », un état physiologique qui est différent de la dépendance et la maladie, car il ne se présente pas chez toutes les personnes âgées (Fried et al. 2005). Depuis les années 80, une partie de la communauté scientifique et médicale s'est attachée à étudier cette expression du vieillissement humain appelée fragilité (« *frailty* » dans la littérature anglo-saxonne) pour mieux comprendre ses origines ainsi que ses manifestations biologiques et cliniques car le but le plus important, et le plus intéressant, est de repérer ces personnes fragiles pour pouvoir prévenir la dépendance et offrir une meilleure qualité de vie à ces personnes. La fragilité est un des concepts actuellement les plus débattus dans le domaine de la gériatrie car, si on perçoit aisément son utilité d'un point de vue clinique, comme tout phénomène multifactoriel, il demeure très difficile à définir d'un point de vue conceptuel (Walston et al. 2006). C'est d'ailleurs pour cette raison, qu'au jour d'aujourd'hui, bien que de multiples définitions aient été proposées, aucune d'entre elles ne fait l'objet d'un réel consensus.



La fragilité est généralement présentée comme un « état instable, de forte vulnérabilité, aux évènements nécessitant une adaptabilité ». Elle pourrait être aussi le « résultat d'une réduction des réserves adaptatives de multiples systèmes biologiques et physiologiques sous l'action conjuguée de l'âge, de maladies et du contexte de vie » (Fried et al. 2001; Fried et al. 2008; Rockwood 2005b; Rockwood et al. 1994). Néanmoins, la fragilité est maintenant reconnue comme un syndrome gériatrique permettant d'identifier des sujets âgés présentant des capacités de résistance diminuées face aux agents agresseurs. Ce phénomène a pour conséquence d'accroître la vulnérabilité de l'individu et le risque de dépendance, de chutes, d'hospitalisations, d'entrée en institution et de mortalité. Bien que controversée, la définition opérationnelle proposée par Linda Fried et collaborateurs aux États-Unis au début des années 2000 est probablement celle qui est le plus fréquemment utilisée, notamment dans le cadre de la recherche (Fried et al. 2001). D'après cette équipe des *John Hopkings Medical Institutions*, une personne peut être considérée comme fragile en présence de trois ou plus des critères suivants : perte de poids dans l'année précédente, sensation d'épuisement, faible endurance, activité physique réduite et vitesse de marche ralentie. Bien que la validité prédictive de ce « phénotype de fragilité » estimée à partir des données de la *Cardiovascular Health Study* se soit avérée relativement satisfaisante, l'inclusion d'autres composantes non physiques, parmi lesquelles des performances cognitives faibles, est débattue (Bergman et al. 2007; Walston et al. 2006). Dans une vision holistique en effet, le statut de fragilité représenterait un risque de déséquilibre entre des éléments physiques, psychiques, sociaux mais aussi possiblement environnementaux (Rockwood and Mitnitski 2007). De même, si l'on se place du point de vue de la pratique clinique gériatrique, il est habituel de rencontrer chez ces personnes dites fragiles, des troubles physiques, sensoriels, comportementaux et bien souvent cognitifs, ce qui accroît le besoin d'aide dans la vie quotidienne. La prise en compte de l'altération des fonctions cognitives est d'un intérêt particulier car il semblerait bien qu'il s'agisse d'un

processus universel et inévitable lié au vieillissement. Comme il a été de nombreuses fois rapporté, l'avancement de l'âge est généralement associé à un ralentissement du traitement de l'information et une diminution des capacités de mémorisation, des altérations toutefois dissociables de celles caractérisant certaines maladies neurodégénératives. Par conséquent, si on considère la diminution des performances cognitives comme un « *hallmarker* » du vieillissement, il semble pertinent de s'interroger sur le lien qui peut exister entre l'altération des performances cognitives et la fragilité : doit-on considérer l'altération des performances cognitives comme une des multiples composantes de la fragilité, est-ce deux phénomènes co-existants mais sans lien de causalité, ou bien encore est-ce une conséquence ?

Malgré l'abondante littérature sur le syndrome de fragilité du sujet âgé, très peu de travaux se sont directement intéressés à la relation entre fragilité et cognition (Buchman et al. 2007; Raji et al. 2010; Rothman et al. 2008; Samper-Ternent et al. 2008; Sarkisian et al. 2008). Cette relation est souvent envisagée mais la définition non consensuelle de la fragilité, à laquelle s'ajoute la difficulté d'évaluer le fonctionnement cognitif en population, constituent les principales difficultés pour son étude.

Cette thèse a eu pour objectif d'étudier la relation entre le syndrome de fragilité du sujet âgé et la cognition en utilisant des données recueillies au sein de deux études qui ont pour point commun d'avoir été menée en population, mais qui diffèrent à bien d'autres égards du fait de leur contexte démo-socio-économique : la cohorte française des 3 Cités et la cohorte mexicaine de Coyoacán. La première est une étude longitudinale portant sur des sujets de 65 ans et plus et vivant à domicile réalisée dans 3 villes en France, et la deuxième est une étude avec un volet transversal, dont les participants sont des personnes de 70 ans et plus et vivant, eux aussi, à domicile dans le quartier de Coyoacán situé dans la ville de Mexico. La mise en évidence d'une contribution (ou d'une absence de contribution) de l'altération cognitive à l'installation d'un état de fragilité serait importante pour mieux comprendre le concept de

fragilité en soi, mais pas seulement. Une meilleure compréhension de la relation entre fragilité et cognition serait importante pour estimer la probabilité de récupération (ou de préservation) des capacités fonctionnelles et / ou mentales des personnes âgées fragiles, mais aussi pourrait aider à cibler une population âgée à risque.

## 2. — Recension des écrits

### 2.1. Fragilité

#### 2.1.1. La fragilité au cours du temps

Même si la recherche sur la fragilité a vu réellement le jour ces deux dernières décennies, l'appréciation d'un état de vulnérabilité dans la vieillesse existe depuis des siècles.

Ptolémée évoquait une période vers la fin de la vie où l'on était « découragé, faible, facilement offensé et difficile à plaire ». Aristote y fit référence un peu plus tard comme « la période où la chaleur du corps se dissipe et n'est plus en mesure de fournir de l'énergie et de l'équilibre ; la perte de la chaleur intérieure déprime l'esprit, provoque la maladie et une diminution de la force et, finalement les êtres humains perdent leur passion pour la vie et succombent à la mort » (Ahmed et al. 2007). Shakespeare, lui-même, écrivait en 1600, dans la bouche de Jaques, le célèbre personnage de sa pièce « Comme il vous plaira » (*As you like it*, deuxième acte) : « *Last scene of all, that ends this strange eventful history, is second childishness and mere oblivion, sans teeth, sans eyes, sans taste, sans everything* » (Woodhouse and O'Mahony 1997). Cette vision n'est pas si éloignée du concept actuel de fragilité. Trois siècles plus tard, il y a 100 ans à peine, Metchnikoff se demandait : Comment pouvons-nous transformer un état normal et physiologique, la vieillesse, à l'heure actuelle tout à fait pathologique, sauf si nous comprenons les détails les plus intimes de leurs mécanismes ? Cette question prend tout son sens au travers du concept de fragilité. C'est ainsi qu'il y a

presque 30 ans, le terme de « fragilité » était utilisé pour désigner des sujets de 65 ans et plus qui nécessitaient l'aide d'une tierce personne pour réaliser les actes de la vie quotidienne. On parlait de « personnes âgées affaiblies qui ne pourraient pas survivre sans la présence de quelqu'un d'autre ». De fait, le concept de fragilité était synonyme d'incapacité pour les activités de la vie quotidienne. Une personne était également dite fragile lorsqu'elle présentait des pathologies multiples ou vivait en institution (Ahmed et al. 2007; Woodhouse and O'Mahony 1997; Woodhouse et al. 1988). En gériatrie plus spécifiquement, la fragilité a été également utilisée pour décrire une grande variété de conditions : affaiblissement musculaire, fragilité osseuse, indice de masse corporelle bas, susceptibilité aux infections, prédisposition au *delirium*, tension artérielle instable ou diminution importante des capacités physiques (Ferrucci et al. 2002; Katz 2004; Rockwood 2005a). Cependant, d'un point de vue pragmatique, ce terme regroupe des situations qui se succèdent et sont largement intriquées. Il est donc assez vite apparu important de s'éloigner de ce concept de fragilité des années 80. Et, même si au jour d'aujourd'hui, identifier clairement les frontières entre ce qui relève de la fragilité, ce qui relève de l'incapacité ou encore des co-morbidités associées continue d'être un exercice éminemment difficile, une meilleure compréhension des facteurs médicaux, biologiques, psycho-sociaux et environnementaux, contribuant à la fragilité, est devenue l'enjeu majeur de la recherche actuelle dans ce domaine.

### **2.1.2. Définitions de la fragilité**

La fragilité est un continuum lié à l'âge avancé qui résulte, sur le plan biologique, de la déficience de plusieurs systèmes. Il semblerait qu'il existe un seuil, non encore bien défini, de déficience des systèmes endocrinien, cardiovasculaire, musculo-squelettique, immunitaire et nerveux, en deçà duquel le risque d'incapacités et de dépendance augmenterait

significativement (Fried et al. 2001). Donc, une caractéristique importante de la fragilité est l'incapacité à résister à des agressions comme par exemple certaines perturbations du milieu, blessures et autres maladies aiguës. Ces agressions sont susceptibles de déclencher chez la personne dite fragile une chute en spirale conduisant à un cercle vicieux au sein duquel la personne âgée ne peut se dégager car elle ne réussit ni à se rétablir ni à revenir à son état de santé antérieur. Autrement dit, la fragilité représente une interaction complexe entre différents facteurs biologiques, psychologiques, cognitifs et sociaux chez la personne âgée (Bergman et al. 2007; Fried et al. 2005). Bien que l'incapacité constitue la conséquence la plus néfaste de la fragilité, toutes les personnes âgées présentant des incapacités ne sont pas fragiles et, à l'inverse toutes les personnes âgées fragiles ne présentent pas des incapacités.

A ce jour, malgré l'absence de définition universelle, plusieurs travaux de recherche avec différentes approches méthodologiques ont été conduits pour mieux décrire ce phénomène. En fait, la conceptualisation de la fragilité oscille entre la définition d'un « syndrome » à part entière et des définitions reliées à une grande variété de manifestations associées au vieillissement (Bergman et al. 2007; Fried et al. 2005; Fried et al. 2001; Rockwood and Mitnitski 2007; Walston et al. 2006).

Parmi ces définitions, celle proposée par Fried et collaborateurs (Fried et al. 2001) est la plus souvent utilisée. Elle a la caractéristique d'être basée exclusivement sur des composantes physiques. D'après cette définition, la fragilité est un syndrome clinique, un phénomène biologique de diminution de l'homéostasie et de la résistance au stress qui augmente la vulnérabilité de l'individu ainsi que le risque de maladies, de chutes, d'incapacité ou de mortalité précoce. Un individu sera considéré comme étant fragile s'il a au moins trois des critères suivants :

1. Perte de poids involontaire d'au moins 10 livres au cours de la dernière année ;
2. Sensation d'épuisement ;
3. Faible endurance (mesurée par la force de préhension) ;
4. Activité physique réduite ;
5. Vitesse de marche lente (mesurée en mètres par seconde).

Le phénotype de fragilité proposé par cette équipe provient de l'analyse de 5,317 sujets âgés de 65 ans et plus participant à la *Cardiovascular Health Study*. Ces sujets avaient reçu une évaluation initiale puis annuelle. Les cinq critères ci-dessus étaient liés à l'apparition de nouvelles pathologies, au nombre d'hospitalisations, au nombre de chutes, à l'apparition d'une perte d'autonomie et à la mortalité. Comme vu plus haut, le phénotype de Fried et collaborateurs s'est révélé avoir une bonne validité et, plusieurs études par la suite, ont permis d'établir sa validité prédictive dans la survenue d'événements délétères pour la santé. Ces résultats ont été répliqués dans des populations ayant des contextes culturels et géographiques très variés (Aguilar-Navarro et al. 2012; Alvarado et al. 2008; Bandeen-Roche et al. 2006; Cesari et al. 2006; Ottenbacher et al. 2009; Ottenbacher et al. 2005; Rockwood et al. 2007; Santos-Eggimann et al. 2009). Le principal avantage de cette manière de définir la fragilité chez les personnes âgées a été son cadre conceptuel faisant intervenir une pluralité de facteurs. Cette définition a été adoptée par la Société Américaine de Gériatrie et a été utilisée de manière prédominante, en particulier dans le domaine de la recherche (Walston et al. 2006).

Malgré ses avantages, le phénotype de fragilité de la *Cardiovascular Health Study* a été remis en question. Un des points discutables en effet est que cette définition aborde le phénomène de fragilité du point de vue de la fonction physique exclusivement. Et, si elle est très utile, elle est basée sur des symptômes et signes cliniques relativement difficiles à apprécier. Elle néglige aussi les autres aspects potentiellement importants du syndrome de

fragilité que peuvent être les altérations sensorielles, les troubles de l'humeur, les troubles cognitifs ou encore la précarité socio-économique, autant de composantes qui pourraient conduire un sujet âgé à une situation de plus grande vulnérabilité (Whitson et al. 2007). Enfin, cette définition n'inclut pas de marqueurs biologiques. La définition de la fragilité doit-elle se limiter à la fonction physique ? Cette question a été posée par un certain nombre d'auteurs qui ont proposé d'autres définitions alternatives de la fragilité.

Ferrucci et collaborateurs proposent une définition de la fragilité basée sur la détérioration de plusieurs domaines physiologiques tels que la mobilité, l'équilibre, la force musculaire, la cognition, la nutrition, l'endurance et l'activité physique (Ferrucci et al. 2004). En revanche, Brown et collaborateurs attribuent la fragilité à divers facteurs physiques, incluant le ralentissement, le déséquilibre, la diminution de la force et l'endurance (Brown et al. 2000). Pour ce groupe de chercheurs, il faut aussi effectuer des tests de performance physique pour identifier les sujets fragiles. Chin et collaborateurs ont rapporté que la combinaison de l'inactivité physique et de la perte de poids étaient de bons prédicteurs d'incapacité et de mortalité (Chin et al. 2003). Pour Studenski et collaborateurs, la fragilité peut être dépistée en évaluant la mobilité, la force, l'endurance, la nutrition et les performances neuro-motrices des personnes âgées (Studenski et al. 2004). Ensrud et collaborateurs ont utilisé l'information de la *Study of Osteoporotic Fractures*, une cohorte composée de 6,724 femmes de 69 ans et plus, pour montrer qu'un phénotype alternatif à la définition de Fried était aussi prédicteur indépendant de l'augmentation du risque de chutes, de fracture de la hanche et de décès (Ensrud et al. 2007). Woods et collaborateurs dans la *Women's Health Initiative Observational Study*, comprenant 40,657 femmes âgées de 65 à 79 ans, a confirmé, une fois encore, la validité prédictive de la définition de Fried concernant le risque de fracture de hanche, d'hospitalisations et l'incidence d'incapacité (Woods et al. 2005).



Ainsi, comparer ces multiples définitions de la fragilité, n'est pas un exercice aisé. Il semblerait pourtant que le noyau central, commun à toutes ces définitions soit la fonction musculaire et la force motrice. Cependant, du fait de l'interaction et de l'adaptation des individus face aux situations de stress, il est assez probable que la fragilité ne soit pas la résultante d'éléments physiques exclusivement. D'autres composantes de la fragilité ont été proposées pour enrichir ce concept, parmi elles des déterminants sociaux et / ou psychologiques.

Dans cette optique, pour Rockwood et collaborateurs, la fragilité serait la résultante de l'accumulation de déficits variés (Rockwood and Mitnitski 2007; Rockwood et al. 2005). Pour ces auteurs canadiens, c'est le cumul de déficits qui serait au cœur du concept de fragilité plutôt qu'un nombre limité de symptômes cliniques caractéristiques du phénomène. Ils parlent alors d'« indice de fragilité » plutôt que de syndrome. D'un point de vue opérationnel, Rockwood et collaborateurs ont ainsi développé un indice de fragilité qui correspond à la somme des déficits cumulés. Par déficits, on entend tous les symptômes, signes d'examen clinique, maladies déclarées et incapacités présents dans une liste de 70 déficits possibles. Et bien que basé sur une simple somme, l'indice de fragilité d'un individu représente la proportion des déficits potentiels existant chez cette personne et indique ainsi la probabilité de présenter un état de fragilité. Cet indice semble être un outil de mesure de santé globale qui permet de déterminer le risque de survenue d'évènements préjudiciables pour la santé (Rockwood et al. 2005).

De manière générale, et quelle que la soit la définition retenue, nous pouvons résumer la fragilité comme un état résultant d'une réduction multi-systémique des réserves fonctionnelles. Les facteurs favorisant l'installation de cet état sont multiples : vieillissement physiologique, maladies chroniques, facteurs environnementaux. Les personnes âgées fragiles sont à risque de déstabilisation. L'organisme n'est plus capable de résister à un stress comme

peuvent l'être une maladie aiguë intercurrente, une chute, un deuil. Ce stress entraîne une déstabilisation de l'organisme bien plus grande que celle qui aurait été attendue, avec des phénomènes en cascade, et des conséquences importantes sur le plan fonctionnel. Notons toutefois que la fragilité est un état évolutif, certaines de ses composantes pouvant être réversibles, d'où l'intérêt de l'étudier (Gill et al. 2006).

### **2.1.3. Prévalence de la fragilité**

Synthétiser les données de prévalence de la fragilité disponibles dans la littérature est difficile du fait des différences méthodologiques entre les études et en particulier la variété des outils utilisés pour la mesurer. Dans la *Cardiovascular Health Study*, le phénotype de fragilité répondant aux critères de Fried et collaborateurs est identifié chez 6,9% des participants âgés de 65 ans et plus inclus dans cette étude. Dans cette même cohorte, la fragilité semble plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (7,3% vs. 4,9%) (Fried et al. 2001). Dans l'étude de Bandeen-Roche et collaborateurs menée sur une population de femmes âgées et partiellement dépendantes, en appliquant les mêmes critères diagnostiques, la fréquence de la fragilité est de 11,3% (Bandeen-Roche et al. 2006).

Les différences semblent être encore plus importantes dans d'autres populations ayant pourtant parfois utilisé les mêmes critères de définition de la fragilité. Par exemple, Ottenbacher et collaborateurs, dans la *Hispanic Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly* portant sur 621 sujets mexico-américains âgés de 70 ans et plus, ont estimé la fréquence de la fragilité à 20% (Ottenbacher et al. 2005). L'analyse transversale de Alvarado et collaborateurs faite dans l'étude multicentrique SABE (*Salud, Bienestar y Envejecimiento*) quant à elle, a établi une prévalence de fragilité allant de 26,7% à 42,6% dans les capitales des cinq pays impliqués dans cette étude soit la Jamaïque, Cuba, le Chili, le Brésil

et le Mexique. Pour la ville de Mexico, la prévalence était de 39,5%. Notons toutefois que l'étude SABE s'est basée sur des mesures auto-déclarées adaptées au phénotype proposé par Fried (Alvarado et al. 2008). Concernant ces dernières études, même si la prévalence de la fragilité semble globalement plus élevée dans la population mexicaine, les différences de méthodologies utilisées expliquent probablement en partie la disparité des résultats.

En France, la prévalence de la fragilité a été estimée notamment par l'étude européenne SHARE (*Survey of Health, Aging and Retirement in Europe*), dans une analyse transversale de 18,227 personnes âgées de 50 ans et plus vivant en communauté de 10 pays : la Suède, le Danemark, les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Autriche, la Suisse, l'Italie, l'Espagne, la Grèce et la France. Pour ce dernier, l'étude a rapporté une prévalence de 15% parmi la population âgée de 65 ans et plus. Cependant, la prévalence de la fragilité en Europe allait de 5,8% (en Suisse) à 27,3% (en Espagne). Cette étude était basée également sur des mesures auto-déclarées adaptées au phénotype de la *Cardiovascular Health Study* (Santos-Eggimann et al. 2009).

|                        | CHS        | WHAS               | In CHIANTI  | CSHA          | 3C Study         | SHARE (FRA)          | Hispanic EPESE   | SABE (MEX)    | MHAS                 |
|------------------------|------------|--------------------|-------------|---------------|------------------|----------------------|------------------|---------------|----------------------|
|                        | Fried 2001 | Bandein-Roche 2006 | Cesari 2006 | Rockwood 2007 | Ávila-Funes 2008 | Santos-Eggimann 2009 | Ottenbacher 2005 | Alvarado 2008 | Aguilar-Navarro 2012 |
| <b>Non-fragile (%)</b> | 46,4       | 44,9               | 51,8        | 47,7          | 45,3             | 41,4                 | 44,0             | 11,5          | 11,5                 |
| <b>Pré-fragile (%)</b> | 46,6       | 43,8               | 39,4        | 35,7          | 47,6             | 43,6                 | 36,0             | 49,0          | 51,3                 |
| <b>Fragile (%)</b>     | 6,9        | 11,3               | 8,8         | 16,5          | 7,0              | 15,0                 | 20,0             | 39,5          | 37,2                 |

Si des données de prévalence substantiellement différentes sont rapportées selon les études et les populations concernées, il n'en demeure pas moins un certain nombre de constantes : la prévalence est loin d'être négligeable, elle a tendance à augmenter au fur et à mesure que la population vieillit et semble plus élevée chez les femmes.

#### **2.1.4. Déterminants de la fragilité**

Ces dernières années, de nombreux biomarqueurs susceptibles de refléter les composants physiopathologiques potentiels de la fragilité ont été mis en cause. Des cytokines inflammatoires spécifiques et des hormones bioactives, ainsi que le fonctionnement intact du système nerveux, sont extrêmement importants pour le maintien de la masse musculaire et d'une série de changements moléculaires et physiologiques qui peuvent contribuer au développement de la fragilité (Ferrucci et al. 2002). Morley et collaborateurs ont suggéré quatre mécanismes principaux sous-tendant l'état de fragilité : les altérations métaboliques et immunitaires, la sarcopénie, l'athérosclérose, et le déclin cognitif (Morley et al. 2002). Mais, dans une vision multi-factorielle, il y aurait aussi un lien entre certaines habitudes de vie (exercice, alimentation, activités sociales ou intellectuelles, etc.) et l'apparition de ce syndrome ainsi que des implications au niveau moléculaire incluant une dysfonction mitochondriale, une diminution de la taille des télomères et un excès de production de radicaux libres qui pourrait provoquer un état de sénescence cellulaire à l'origine d'une activation du système inflammatoire (Fried et al. 2005; Morley et al. 2002; Walston et al. 2006). L'identification de biomarqueurs est un enjeu majeur de la recherche sur la fragilité. En effet, si en pratique, le dépistage de la fragilité est basé essentiellement à l'heure actuelle sur l'évaluation de la performance neuromusculaire, l'identification d'un marqueur biologique spécifique permettrait de mieux comprendre les mécanismes moléculaires mais aussi de dépister précocement la fragilité (Ferrucci et al. 2002).

Globalement, la physiopathologie de la fragilité repose principalement sur l'interaction de trois phénomènes : la perte de la masse musculaire (sarcopénie), les troubles endocriniens (somatopause) et les altérations du système immunitaire (immunosénescence). C'est

l'interaction de ces trois éléments qui favoriserait l'expression du phénotype clinique de fragilité.

### **La sarcopénie**

Un des éléments probablement les plus représentatifs et reconnus de la fragilité, en particulier d'un point de vue clinique est la sarcopénie. La sarcopénie se réfère à la perte involontaire du muscle squelettique et de la force musculaire associée à l'âge (Rosenberg 1997). Parmi les composantes de la fragilité, la sarcopénie est probablement celle qui a été le plus étudiée. Comme l'ostéopénie, la sarcopénie semble être un processus universel probablement causé par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (Roubenoff and Hughes 2000). De plus, elle a des éléments physiopathologiques en commun avec les infections chroniques ou le cancer, où l'on note un affaiblissement musculaire provoqué par l'accélération de la rupture des protéines (Ferrucci et al. 1999). La perte de masse musculaire est d'environ 35 % à 40 % entre 20 et 80 ans et s'accélère à partir de 65 ans (Gallagher et al. 1997; Schoeller 1989). Bien que la sarcopénie soit un processus universel, sa prévalence et sa gravité varient au sein des populations. En utilisant le seuil critique de la masse musculaire appendiculaire / taille (m)<sup>2</sup> inférieure de 2 écarts-types aux valeurs observées chez des jeunes adultes sains, la prévalence de la sarcopénie serait de 13 % à 24 % chez les personnes âgées de 65 à 70 ans, et de 50 % pour les personnes de plus de 80 ans (Baumgartner et al. 1998; Roubenoff and Hughes 2000).

En raison des effets délétères sur l'autonomie de la personne âgée, la sarcopénie est devenue un problème de santé important, particulièrement chez les femmes dont l'espérance de vie est plus longue que chez les hommes. L'étiologie de la sarcopénie est multifactorielle et ne peut être expliquée seulement par la diminution de l'apport énergétique ou le manque de nutriments spécifiques, car la perte musculaire associée à l'âge reflète aussi la suppression de

divers stimuli anaboliques ainsi qu'une augmentation des processus cataboliques (Payette et al. 2003).

Bien évidemment, la sarcopénie a un impact systémique chez la personne âgée. Elle entraîne une diminution du métabolisme basal et énergétique, du métabolisme protéinique, de la capacité oxydative mitochondriale, de la capacité de la thermorégulation et de la sensibilité à l'insuline par les tissus périphériques (Evans 1996; Morley 2001; Walston and Fried 1999). Cliniquement, la sarcopénie conduit à la diminution de la mobilité (par exemple, une vitesse de marche lente), à la perte de force musculaire, à la diminution de la flexibilité, à un risque élevé de chutes, à l'épuisement, à la diminution de la tolérance à l'exercice et à des difficultés dans les activités de la vie quotidienne (Baumgartner et al. 1998; Evans 1997; Roubenoff and Hughes 2000).

Les effets délétères de la sarcopénie sur l'état fonctionnel des personnes âgées ont été rapportés (Baumgartner et al. 1998; Janssen et al. 2002), mais les valeurs seuil de la masse musculaire utilisées pour identifier les sujets sarcopéniques sont différentes selon les études. Par conséquent, indiquer avec précision la perte de masse musculaire nécessaire pour entraîner une incapacité par exemple est difficile. Quelques tentatives pour déterminer le seuil minimum associé à un risque accru d'incapacité chez les personnes âgées ont été faites. Dans l'analyse secondaire des données transversales de NHANES III (4,449 participants âgés de 60 ans et plus), Janssen et collaborateurs rapportent que la probabilité d'avoir une incapacité (déclarée) est plus élevée lorsque « l'indice de muscle squelettique » [masse musculaire (kg)/taille (m)<sup>2</sup> (estimée par impédancemétrie bioélectrique)] est  $\leq 5,75 \text{ kg/m}^2$  chez les hommes, et  $\leq 8,50 \text{ kg/m}^2$  chez les femmes (Janssen et al. 2004). Les auteurs suggèrent donc que cette valeur représente une sarcopénie « grave » car elle est associée, de façon indépendante, à un risque élevé d'incapacité. D'autre part, l'activité physique est le principal stimulus pour maintenir la masse et la fonction musculaire (Roubenoff and Hughes 2000) et on sait que plus de 60 % des

personnes âgées n'en font pas de façon régulière. Celles qui sont le plus sédentaires ont moins de force et moins de masse maigre que celles qui sont plus actives. Donc, un niveau d'activité physique bas est associé à une masse musculaire diminuée et à des capacités fonctionnelles réduites avec un risque augmenté d'incapacité et de dépendance (Brach et al. 2004). Cette dernière notion suggère l'existence de différents degrés de sévérité de la perte de la masse musculaire chez les aînés. La reconnaissance de la sarcopénie comme un syndrome gériatrique avec plusieurs degrés de sévérité favorise son identification précoce parmi les cliniciens ainsi que la mise en place d'une prise en charge individualisée même si les causes exactes demeurent inconnues.

La sarcopénie représente une cause importante de fragilité et de déclin fonctionnel. Le phénotype de fragilité proposé par Fried et collaborateurs est basé sur des aspects physiques facilement identifiables. Il est donc possible de penser qu'il y a un chevauchement entre la fragilité et la sarcopénie : la plupart des personnes âgées fragiles présentent une sarcopénie et certains individus avec une sarcopénie sont également fragiles. Dans l'analyse transversale de l'*Invecchiare in Chianti Study* (923 participants ; moyenne d'âge de 74.8 ans et 8,8% de prévalence de fragilité selon les critères de Fried), Cesari et collaborateurs ont montré que la densité et l'aire musculaire (estimées par tomographie axiale du mollet) sont plus élevées chez les personnes non fragiles par rapport aux fragiles (Cesari et al. 2006) ; les mêmes résultats ont été démontrés lorsque des composants individuels du phénotype de fragilité (le ralentissement et l'activité physique faible) étaient associés fortement aux estimations radiologiques de la masse musculaire. Les auteurs concluent que la fragilité a une association inverse et indépendante avec la qualité et la quantité du muscle.

### **La voie immunitaire**

De plus en plus d'arguments laissent à penser qu'un état inflammatoire chronique pourrait également être un facteur essentiel dans le développement du syndrome de fragilité. Une relation positive et significative a été identifiée entre la fragilité et les cytokines, la protéine C réactive et le nombre de leucocytes (Leng et al. 2002; Leng et al. 2005; Roubenoff et al. 2003; Walston et al. 2002). Cependant, des interrogations subsistent encore quant aux causes entraînant l'activation de cet état inflammatoire. Chez la personne âgée fragile, on observe fréquemment une augmentation des marqueurs de l'inflammation et de la coagulation (Walston et al. 2002). L'inflammation chronique est un état lié à l'âge avancé où les cytokines pourraient être le médiateur de la vulnérabilité accrue de la personne âgée (Cohen et al. 2003). Les cytokines ont un effet bénéfique comme mécanisme de protection, mais lorsqu'elles sont produites en grande quantité en présence d'infections, de stress ou de défaut du système immunitaire (Katz 2004), ont un effet nocif, non seulement sur la masse musculaire, mais aussi sur d'autres éléments associés à la fragilité. Un niveau élevé de l'interleukine 6 (IL-6) provoque le catabolisme accéléré des protéines, une réduction progressive du nombre de fibres musculaires, la perte de poids corporel et la diminution de la force (Mitch and Goldberg 1996). Le rôle clé de l'IL-6 est souvent mis en avant. L'IL-6 induit la synthèse d'autres protéines dans la phase aiguë de l'inflammation, comme la protéine C réactive, les haptoglobines, le fibrinogène, le facteur VIII et les D-dimère mais empêche la synthèse d'autres éléments comme l'albumine et le cholestérol (Cohen et al. 2003; Walston et al. 2002). L'IL-6 est un des médiateurs du changement de la composition corporelle associé au processus de vieillissement et est impliquée dans différentes pathologies fréquentes chez la personne âgée, comme par exemple, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, l'ostéoporose, l'arthrite, la dépression ou encore la démence (Ferrucci et al. 1999; Payette et al. 2003). Le niveau d'IL-6 pourrait donc être utilisé pour prédire l'apparition de la sarcopénie et de la fragilité chez les personnes âgées, et dépister ainsi les personnes à risque et guider



l'implantation d'interventions préventives pertinentes. Par exemple, Ferrucci et collaborateurs ont montré que les personnes avec un niveau élevé d'IL-6 avaient un risque accru d'incapacité sur une période de 4 ans (Ferrucci et al. 2002; Ferrucci et al. 1999). Il a été suggéré que l'élévation des cytokines inflammatoires pourrait être le résultat final commun au déclin des systèmes biologiques faisant le lit de la fragilité et, de ce fait, la voie ultime dans l'implication multisystémique de l'organisme (Fried et al. 2005). En revanche, l'IL-1 ne serait pas augmentée chez les sujets fragiles. Lorsque la dénutrition est présente, un cercle vicieux s'installe avec une augmentation du risque d'infections à répétition, de plaies ou d'autres problèmes qui provoquent une nouvelle libération de cytokines et la chronicité de la réponse inflammatoire (Morley 2003). Chez la personne âgée, cette réponse est prolongée, suggérant ainsi que le mécanisme modulateur de la réponse inflammatoire est également défectueux, un phénomène connu sous le nom d'« immunosénescence » (Ferrucci et al. 2002).

D'autres cytokines sont impliquées dans la diminution de la force musculaire et de l'appétit chez la personne âgée. Par exemple, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ , l'IL-1, le  $\gamma$ -interféron, le facteur inhibiteur de leucémie et le facteur neurotrophique ciliaire ont été rapportés comme étant associés à l'anorexie du vieillissement (Morley 2001). Compte-tenu de l'influence des médiateurs inflammatoires dans les multiples systèmes physiologiques, il est nécessaire de promouvoir la recherche dans ce domaine pour étudier les possibles interactions entre les cytokines et d'autres systèmes, l'identification du déclencheur spécifique de l'inflammation chez le sujet fragile et l'identification de la source des cytokines par de cellules ou d'autres biomarqueurs spécifiques. Un exemple illustrant l'interrelation entre le système inflammatoire et les hormones associées au maintien de la masse musculaire est la récente mise en évidence de l'implication de la résistance à l'insuline dans l'incidence de la fragilité (Barzilay et al. 2007).

## **La voie endocrinienne**

Comme le système inflammatoire, le système endocrinien est composé de plusieurs organes et tissus distincts, mais connexes, qui secrètent des hormones spécifiques et stimulent des composantes du système nerveux qui régulent, à leur tour, plusieurs processus physiologiques. Antérieurement, il a été postulé que les hormones sexuelles et l'hormone de croissance contribuent aux changements de la composition corporelle liés à l'âge et, potentiellement, à la fragilité (Cappola et al. 2003; Leng et al. 2004; Morley 1999; Morley 2001; Morley et al. 1997; Perry et al. 2000; Roubenoff et al. 2003). Le déclin du taux de ces hormones déclenche également la transcription de médiateurs inflammatoires et les interactions entre les systèmes endocrinien et inflammatoire (Lazarus et al. 1993; Papanicolaou et al. 1998). Les effets de ces changements hormonaux sur la fragilité peuvent résulter de la perte de la masse musculaire, de la modification de l'appétit ou de l'activation de voies inflammatoires.

Un des mécanismes impliqués dans l'étiologie de la sarcopénie est la diminution des stimuli anaboliques. Selon Morley et collaborateurs, la diminution des androgènes, affectant la masse et la force musculaire ainsi que l'appétit et l'activation du système inflammatoire, jouerait un rôle important dans le développement de la sarcopénie (Morley et al. 2002). Un faible niveau de testostérone est associé à une diminution de la masse musculaire aussi bien chez les hommes que les femmes âgés (Morley 2001; Morley et al. 2002). De plus, la diminution de l'hormone de croissance et des facteurs de croissance analogues à l'insuline de type 1 (IGF-1) favorise aussi la sarcopénie (Payette et al. 2003; Roubenoff and Hughes 2000) et augmente le risque de décès dans cette population (Roubenoff et al. 2003). En plus, l'hormone de croissance et l'IGF-1 semblent être aussi impliqués dans la croissance et la réparation musculaire. Il a d'ailleurs été montré qu'un taux accru de leptine, une hormone qui augmente en réaction à un déficit en androgènes, entraîne l'anorexie et augmente le

métabolisme de base, favorisant ainsi les mécanismes cataboliques, la malnutrition, la sarcopénie et la fragilité chez la personne âgée (Baumgartner et al. 1999; Morley 2001). D'autres marqueurs endocriniens associés à une perte de masse musculaire, de force et de performance physique sont la dehydroépiandrostérone ou DHEA (étant donné son importance pour la libération de l'hormone de croissance) et le déficit en vitamine D, très courant chez les personnes âgées et associé à la sarcopénie et aux risques de chutes (Montero-Odasso and Duque 2005; Thompson and Morris 1991). La diminution du taux circulant de DHEA entraînerait une diminution de la masse et de la force musculaire.

Comme vu plus haut, la résistance à l'insuline aurait un rôle particulièrement important dans la genèse de la fragilité. Elle est consécutive à l'altération du métabolisme lipidique, l'augmentation de l'état inflammatoire, l'altération du fonctionnement endothélial, l'état pro-thrombotique et l'athérosclérose. Il a été démontré que la résistance à l'insuline est associée à plusieurs caractéristiques cliniques de la fragilité comme la faiblesse musculaire, les problèmes de mobilité des membres inférieurs et le déclin cognitif (Barzilay et al. 2007). Une hypothèse propose que cette résistance à l'insuline puisse faire partie d'un processus plus large, qui conduirait au déclin fonctionnel de plusieurs systèmes physiologiques menant à la fragilité. L'état d'hyperinsulinisme a été associé à une diminution des capacités de production des protéines musculaires telle que celle observée dans les états de sarcopénie. Le rôle de la résistance à l'insuline dans la genèse de la sarcopénie peut être expliqué via une inhibition de l'oxyde nitrique, aboutissant à une réduction de l'absorption des acides aminés disponibles pour la synthèse des protéines, ce qui peut contribuer au processus de fragilité. Cet état de résistance à l'insuline peut être aussi favorisé, ou induit, par un état inflammatoire chronique.

Au final, les trajectoires du déclin de chacune de ces hormones peuvent s'avérer prédictrices du développement de la fragilité mais doivent encore être étudiées.

### 2.1.5. La fonction neuro-cognitive

Contrairement aux trois composantes qui viennent d'être abordées, le rôle du système nerveux dans la pathogenèse de la fragilité est beaucoup moins consensuel. On sait qu'un des principaux éléments conduisant vers la sarcopénie est la diminution des motoneurones alpha diminuant les stimuli électriques du muscle (Welle 2002). La question que l'on peut poser est de savoir si la perte quantitative ou qualitative de la masse musculaire chez la personne âgée pourrait être due au moins en partie à la conséquence d'un dysfonctionnement du système nerveux central. Le système nerveux central a une grande plasticité et une fonction fondamentale d'adaptation et de compensation dans des situations de déséquilibre homéostatique. De ce fait, le cerveau pourrait participer à un cercle vicieux d'événements, incluant la genèse et l'origine de la détérioration, et conduisant vers un déclin accéléré de la fonction physique.

Même si peu d'études ont directement étudié l'association entre fragilité et altérations neurologiques, cette association a une certaine plausibilité biologique dans la mesure où il est bien connu que diverses maladies neurologiques favorisent les troubles de la marche, de l'équilibre, de la force, de la nutrition et une activité physique basse, lesquels sont considérés et reconnus comme des éléments clé de la fragilité. D'ailleurs, en 2006, le *Research Agenda for Frailty in Older Adults* (réunion d'experts Nord-Américains) (Walston et al. 2006) a encouragé les chercheurs à approfondir leurs études sur ce sujet et à explorer de possibles associations entre la fragilité et une atteinte des fonctions cognitives.

Pour ce qui est du déclin fonctionnel, la preuve de l'implication des troubles de la cognition n'est plus à faire. Citons par exemple, l'étude de Gill et collaborateurs ayant montré sur 945 personnes âgées de 72 ans et plus, qu'une mauvaise performance physique et cognitive était associée, de manière indépendante, à un risque augmenté de dépendance

fonctionnelle (Gill et al. 1996). En 1999, Rockwood et collaborateurs ont utilisé un outil abrégé considérant la fonction cognitive et l'état fonctionnel pour classer les sujets dans différents degrés de fragilité. Cette étude canadienne, faite auprès 9,008 personnes âgées vivant en communauté, a montré que les participants avec une atteinte fonctionnelle et cognitive avaient un risque accru d'entrée en institution et de décès et celui-ci était plus élevé si la personne était dépendante et avait une démence (Rockwood et al. 1999). L'étude prospective *Nuns Study* a analysé le rôle de l'état cognitif dans la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Parmi les 678 religieuses chez qui les fonctions cognitives et physiques ont été évaluées entre 1992-1993, 575 ont été réévaluées entre 1993-1994. Les participants avec des performances cognitives basses lors de la première évaluation présentaient un risque multiplié par deux de perdre leur indépendance pour trois activités de la vie quotidienne lors de la deuxième évaluation par rapport à celles ayant une performance cognitive dans les limites supérieures de la normale (Binder et al. 1999).

La fonction cognitive est aussi un facteur étroitement lié à la préservation de la masse musculaire et au maintien de l'autonomie fonctionnelle. Par ailleurs, la présence de troubles cognitifs a été associée à une performance physique diminuée, des chutes et une activité physique réduite. L'analyse par Rosano et collaborateurs des données transversales (1 an) de l'étude *Health ABC* (2,893 participants, moyenne d'âge  $73,6 \pm 2,9$  ans) visait à déterminer l'association entre l'état cognitif et la performance dans les tests de la *Hispanic Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly*. Les résultats de tous les tests réalisés étaient associés avec les mesures de la fonction cognitive [*Modified Mini-Mental Status Examen* et le *DSST digit symbol substitution test*], même après avoir pris en compte les caractéristiques sociodémographiques, le poids, l'activité physique et la co-morbidité des participants (Rosano et al. 2005). Cependant, le devis de l'étude limite l'interprétation des résultats pour ce qui concerne la chronologie des événements et donc, la direction de la

relation causale. Seules des données longitudinales permettront de nous informer sur la direction de la relation.

L'étude longitudinale de Yaffe et collaborateurs auprès de 5,925 femmes âgées a montré qu'un niveau élevé d'activité physique [déclaration du nombre de coins de rue marchés / semaine et dépense énergétique (Kcal) dans plusieurs activités (ex. récréation, marche et montée d'escaliers)] à l'entrée dans l'étude prévenait la détérioration de la fonction cognitive au cours des huit ans de suivi (*Mini-Mental State Examination*) (Yaffe et al. 2001). Pourtant, même si l'activité physique semble prévenir le déclin cognitif, le mécanisme impliqué est incertain. La préservation des capacités cognitives peut être reliée à de bonnes habitudes de vie associées à la pratique d'activités physiques, à la diminution des facteurs de risque cardiovasculaires ou bien encore à un effet bénéfique direct de l'activité physique sur l'activité neuronale. Par exemple, une faible activité physique, par son effet sur l'inflammation et sur la résistance à l'insuline, peut exacerber un dommage neurologique. À la lumière de ces études, l'interrelation entre les capacités physiques et les fonctions cognitives vis-à-vis de la fragilité devient plausible et le déclin de l'activité physique, ainsi que l'inflammation, en combinaison avec d'autres déficits neurologiques, peut donc contribuer à la physiologie de la fragilité.

Si l'on s'intéresse à la relation entre déclin cognitif dans l'autre sens (fragilité induisant le déclin cognitif), notons que les éléments du phénotype de la fragilité tels que la vitesse de la marche, le ralentissement, la perte de poids ou la faiblesse musculaire ont non seulement été associés, de façon individuelle, à une mauvaise performance cognitive mais aussi au développement d'une démence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer (Boyle et al. 2010; Buchman et al. 2007; Campbell and Buchner 1997; Gill et al. 1996; Ory et al. 1993; Rockwood et al. 1994; Rothman et al. 2008; Samper-Ternent et al. 2008; Sarkisian et al. 2008; Strawbridge et al. 1998; Winograd et al. 1988).

Tel que mentionné précédemment, peu d'études se sont intéressées à l'étude de la fonction cognitive chez l'individu âgé fragile. Sans l'établir comme la question de recherche principale de leur étude, Fried et collaborateurs ont montré dans la *Cardiovascular Health Study*, une performance plus basse au MMSE ( $< 23$  points) chez les participants ayant le phénotype de fragilité par rapport aux individus classés pré-fragiles et non-fragiles par les mêmes critères (15% vs. 8.3% et 3.0%, respectivement) même après l'exclusion des sujets avec un MMSE  $< 18$  (Fried et al. 2001). C'est ainsi que l'étude qui présentait le phénotype de fragilité mettait aussi en évidence une possible atteinte cognitive parmi les personnes fragiles.

De même, Rockwood et collaborateurs dans trois publications différentes, où la fragilité a été estimée au moyen de mesures composites (une combinaison de divers aspects fonctionnels et cognitifs décrivant plusieurs degrés de fragilité), ont rapporté une atteinte cognitive plus marquée (Rockwood et al. 2004; Rockwood et al. 2005) ainsi qu'un déclin cognitif plus important parmi la population classée comme fragile (Rockwood et al. 2007). Cependant, l'évaluation cognitive était très hétérogène entre les études (l'indice de fragilité, le Mini Mental State Examination modifié, une mesure composite de 19 tests neuropsychologiques, etc.). En outre, les résultats d'intérêt n'incluaient pas la survenue d'une démence et la population d'étude incluait des sujets vivant en institution. Néanmoins, ces études suggèrent que la fragilité physique est associée à un déclin des performances cognitives mais ni le devis de recherche ni la méthodologie utilisée ne permettent d'aboutir à une conclusion plus précise.

Si les études précédentes montraient une possible association entre la fragilité et une basse performance cognitive, l'étude longitudinale de Buchman en 2007, a été la première recherche à avoir étudié la fragilité physique comme un facteur de risque potentiel de démence, en l'occurrence de démence de type Alzheimer (Buchman et al. 2007). Buchman et collaborateurs ont montré dans le *Rush Memory and Aging Project* (823 sujets non-déments à

l'entrée dans l'étude, âge moyen de 80,4 ans) que le risque de développer une maladie d'Alzheimer à trois ans de suivi était 2,5 fois plus élevé chez des sujets fragiles (fragilité mesurée par quatre composants du phénotype de la *Cardiovascular Health Study*). Les auteurs concluent leur étude en formulant l'hypothèse selon laquelle la fragilité et la démence de type Alzheimer pourraient partager une même physiopathologie et, qu'en conséquence les sujets pourraient constituer une population cible pour des actions de prévention. Toutefois, le suivi des participants très court (3 ans) dans cette étude peut laisser suspecter que les sujets présentaient déjà des troubles cognitifs à l'entrée dans l'étude dans la mesure où il a bien été montré que les troubles cognitifs surviennent au moins 10 ans avant l'apparition d'une démence (Amieva et al. 2008). Par conséquent, l'atteinte cognitive déjà existante des sujets classés déments 3 ans plus tard pourrait être le facteur principal expliquant le risque accru de démence chez ces sujets plutôt que le syndrome de fragilité.

En résumé, la fragilité s'avère être un phénomène complexe et intrigant. Parmi les multiples facteurs physiopathologiques contribuant à cet état de fragilité, au-delà des désordres du système endocrinien, de l'activité inflammatoire et de l'affaiblissement musculaire, le rôle des altérations neuro-cognitives peut être avancé. Les différents résultats présentés ci-avant illustrant les relations entre troubles cognitifs et syndrome de fragilité ou composantes de la fragilité peuvent s'expliquer de deux manières. Selon le premier point de vue, la fragilité et l'altération cognitive sont des conditions intriquées exerçant toutes deux un effet synergique sur la survenue de l'incapacité, de la démence, de la mort et d'autres conséquences délétères pour la santé. L'autre possibilité est que la fragilité et l'altération cognitive sont deux phénomènes indépendants mais évoluant de manière parallèle car fortement liés à l'âge tous deux, chacun, par des mécanismes différents, exerçant des effets délétères sur la santé des sujets âgés.



Une approche épidémiologique à cette problématique pourrait clarifier le rôle de la cognition dans le syndrome de fragilité, car il est plausible qu'elle soit un composant à part entière de la fragilité. Pour contribuer à mieux comprendre la relation entre fragilité et cognition, nous avons choisi dans un premier temps de vérifier si l'association entre la fonction cognitive et la fragilité est robuste et persiste à travers différentes populations.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'association entre les composantes de la fragilité - aussi bien les composantes « traditionnelles » que la prise en compte d'une atteinte cognitive - et l'incapacité, un des événements adverses les plus fréquemment rapportés comme étant associé à la fragilité.

Dans un troisième temps, nous nous sommes intéressés à la fragilité comme facteur de risque potentiel de démence comme suggéré par l'étude de Buchmann. Cette question est importante car si cette relation est confirmée, cela aurait des implications aussi bien sur le plan de la compréhension même de ce syndrome que sur le plan clinique dans la mesure où une population cible pour de futurs programmes de prévention pourrait être identifiée. Toutefois, comme vu plus haut, l'étude de Buchmann revêt de multiples limites et le court suivi sur lequel elle repose laisse suspecter que les personnes devenues démentes présentaient déjà des performances cognitives altérées à l'entrée de l'étude. Par conséquent, la question reste entière : cette association (fragilité/démence de type Alzheimer) est-elle maintenue si l'on prend en compte des performances cognitives des sujets ? En outre, la relation entre fragilité et risque de démence mérite sans doute d'être explorée au-delà de la démence de type Alzheimer car aucune étude à ce jour n'a mesuré l'association entre le syndrome de fragilité et le risque de développer une démence non pas de type Alzheimer mais vasculaire.

### **3. — Méthodologie et résultats**

#### **3.1 L'étude des Trois Cités et la Cohorte de Coyoacán**

La plupart des résultats présentés dans ce manuscrit est tirée de l'étude de cohorte des Trois Cités (3C), une étude multicentrique avec pour objectif général d'estimer le risque de démence attribuable à des facteurs de risque vasculaires, ainsi que d'estimer la prévalence et l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (The 3C study group 2003). Cette étude de cohorte contribue également à l'épidémiologie descriptive de la démence. L'étude des 3C est un programme coordonné de recherche conduit dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier) où ont été recrutés, à partir des listes électorales, environ 10,000 personnes âgées de 65 ans et plus, ne vivant pas en institution. La phase initiale de l'étude a eu lieu début 1999 et la cinquième visite de suivi vient de se terminer.

Une grande variété de données a été recueillie depuis. L'évaluation à l'entrée dans l'étude comporte une interview en face-à-face au domicile des participants et l'administration d'un questionnaire standardisé recueillant les caractéristiques sociodémographiques et les revenus. Le questionnaire recueillait également les antécédents de pathologie et/ou facteurs de risque vasculaires (par exemple, accident vasculaire cérébral, infarctus, hypertension, hypercholestérolémie, diabète), les consommations de médicaments, de tabac, d'alcool, l'activité physique ainsi que des mesures anthropométriques. Les symptômes dépressifs et anxieux étaient également évalués ainsi que les capacités fonctionnelles pour la mobilité, les activités instrumentales de la vie quotidienne et les activités de base de la vie quotidienne.

Le diagnostic de la démence a été fait en trois étapes. Le dépistage initial a été effectué par des psychologues spécialement formées à l'aide d'un examen neuropsychologique incluant le MMSE, l'*Isaacs' Set Test* et une série d'autres tests permettant d'évaluer l'attention, les capacités visuo-spatiales, le langage et la mémoire [*Benton Visual Retention Test*, *Trail Making Test* (part A et B), *Delayed Recall* (Test des 5 mots ou test de Grober & Buschke selon les suivis) et le *Digit Span Test*]. Cette première étape visait à l'établissement de la présence ou l'absence de suspicion de démence sur la base des critères du DSM-IV. Tous les sujets identifiés comme suspects de démence ont été examinés par un neurologue ou un gériatre à l'aide d'un examen clinique standardisé pour assurer la comparabilité des diagnostics. Finalement, l'ensemble des dossiers a été ensuite revu par un comité d'experts indépendant pour établir le diagnostic final et classer la démence selon une typologie classique (Démence de type Alzheimer, démence vasculaire, démence fronto-temporal et démence à corps de Lewy). Cette procédure a été utilisée pour le diagnostic et la classification des cas prévalents comme des cas incidents.

Le recueil comprenait également une prise de sang pour effectuer divers examens de routine (par exemple, un bilan lipidique complet, glycémie, etc.) ainsi que pour la constitution d'une banque d'ADN. Le génotypage de l'apolipoprotéine E a été fait pour l'ensemble de la cohorte. Une série d'examens cardiovasculaires (tension artérielle, électrocardiogramme, échographie carotidienne) a été administrée aux participants ainsi qu'une imagerie cérébrale (résonance magnétique) à un sous-échantillon.

Concernant les visites de suivi, ont été recueillis l'ensemble des données cliniques décrites ci-dessus et une interview centrée sur les événements survenus depuis l'examen précédent, principalement des événements vasculaires. De plus, une évaluation cognitive et fonctionnelle, et la recherche d'une démence en référence aux critères de classification DSM IV ont été effectuées pour chaque visite. Toutes les phases du recueil des données ont

été soumises à un contrôle de la qualité de l'information (par exemple : contrôle de cohérence, données manquantes, variation entre examinateurs, etc.). Le protocole de l'étude des 3C a été approuvé par le Comité d'Éthique de l'hôpital Kremlin-Bicêtre. Tous les sujets ont signé un consentement de participation.

Les résultats observés en France ont été comparés avec ceux d'une autre population ayant un contexte génétique, social et culturel très différent : la cohorte Mexicaine « *Marcadores nutricios y psico-sociales del síndrome de fragilidad en adultos mayores Mexicanos* » (ou Cohorte de Coyoacán), une cohorte menée en population dont l'objectif principal est l'étude des déterminants nutritionnels et psycho-sociaux du syndrome de fragilité chez le sujet âgé. Durant la phase d'inclusion, ont été contactés pour participer à l'étude, 1294 sujets âgés de 70 ans et plus et vivant à Coyoacán, un quartier de la ville de Mexico. Parmi ces sujets, 1124 participants ont été inclus (soit un taux de participation de 86,9%). Les données ont été recueillies à domicile en deux étapes. Dans un premier temps, un enquêteur a recueilli les données sociodémographiques et les antécédentes de santé (les maladies chroniques, la santé perçue, la consommation de médicaments, d'alcool et de tabac, etc.). Par ailleurs, a été réalisée une évaluation de l'efficacité cognitive globale à l'aide du *Mini-Mental State Examination* ainsi qu'un dépistage de la symptomatologie dépressive à l'aide de la *Geriatric Depression Scale*. Les cinq composantes du phénotype de la fragilité ont été identifiées : une perte de poids durant l'année écoulée, une faible endurance mesurée par un dynamomètre, une activité physique auto-rapportée réduite, un ralentissement moteur mesuré par l'estimation de la vitesse de la marche et l'épuisement perçu. Les données relatives aux réseaux sociaux et les données nutritionnelles ont été également recueillies. Dans un second temps, une équipe pluridisciplinaire constituée d'un médecin, d'un nutritionniste et d'un dentiste a effectué une évaluation clinique globale des participants. Celle-ci comprenait une brève anamnèse, une évaluation fonctionnelle, nutritionnelle et dentaire, et un recueil des mesures

anthropométriques. Par ailleurs, une prise de sang a également été réalisée. Le protocole de la Cohorte de Coyoacán a été approuvé par le Comité d'Étique de l'Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán à Mexico et il a été demandé aux participants de signer un consentement éclairé.

### 3.2 Articles présentés

A.

**Ávila-Funes JA**, Piña-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, Gutiérrez-Robledo LM, Ruiz-Arregui L, Amieva H. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2011;15(8):683-689.

## Résumé

*Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability*

La revue de la littérature a montré qu'il est peu probable que l'altération d'un seul système physiologique soit suffisante pour expliquer l'état de fragilité chez la personne âgée. Dans le même temps, sachant qu'il n'y a pas de manifestation clinique unique de ce syndrome, la possibilité de l'existence de plusieurs profils cliniques ou de sous-dimensions de fragilité est possible. La contribution indépendante de chacun des cinq critères du phénotype de fragilité proposés par Fried et collaborateurs à la survenue d'événements cliniques indésirables (tels que l'incapacité) a été partialement explorée. Dans la mesure où tous les individus classés comme fragiles n'ont pas nécessairement les mêmes composantes de la fragilité qui sont affectées, il se peut que leur risque de présenter un événement de santé indésirable soit différent. L'objectif de cette étude transversale a donc été de déterminer l'association des cinq critères du phénotype de fragilité de la *Cardiovascular Health Study* aussi bien qu'un déficit cognitif (comme un possible sixième critère) avec l'incapacité pour les activités de la vie quotidienne (AVQ) de base et instrumentales chez 475 personnes âgées de 70 ans et plus vivant en communauté qui ont participé à la Cohorte de Coyoacan (*the Mexican Study of Nutritional and Psychosocial Markers of Frailty*). Pour définir la fragilité, les critères proposés par Fried et collaborateurs ont été retenus (perte de poids, faible endurance, activité physique basse, ralentissement et épuisement auto-déclaré). Le sixième critère considéré a été le déficit cognitif. Cette dernière variable a été opérationnalisée de manière catégorielle à partir de la performance des participants à deux tests neuropsychologiques de la fonction cognitive globale : le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et l'*Isaacs Set Test* (IST). Les

sujets ayant les performances cognitives les plus basses (le quartile inférieur pour les deux tests) ont été considérés comme ayant un déficit cognitif. L'association individuelle entre chacune des six composantes possibles de la fragilité et l'incapacité pour les AVQ de base et instrumentales a été déterminée à l'aide d'analyses de régression logistique. Dans un deuxième temps, des modèles multivariés ont été réalisés pour chaque composante de la fragilité en ajustant selon plusieurs covariables : facteurs sociodémographiques (âge, sexe, statut marital et niveau d'éducation), de santé (somme de maladies chroniques, symptômes dépressifs et indice de masse corporel) et les autres cinq éléments du phénotype de fragilité.

La moyenne d'âge des participants était de 78,1 (ÉT = 6,2) ans. La prévalence de fragilité selon le phénotype de Fried était de 14,1%. L'hypertension était la maladie chronique la plus fréquente (76,8%). 35% des sujets avaient une incapacité pour les AVQ instrumentales et 13% pour les AVQ de base. 16% des participants avaient des performances cognitives basses. Les résultats non-ajustés ont montré que chaque composante de la fragilité, sauf la perte de poids, était associée aussi bien à la dépendance pour les AVQ de base qu'instrumentales. Cependant, après ajustement sur les covariables, seule une activité physique faible [Odds ratio (OR) = 3,27 ; Intervalles de Confiance (IC) au 95% 1,56 à 6,85] et de faibles performances cognitives (OR = 2,06 ; IC = 95% 1,04 à 4,06) étaient indépendamment associées avec l'incapacité pour les AVQ instrumentales. Concernant les AVQ de base, seule l'activité physique faible était associée (OR = 7,72 ; CI 95% = 1,28 à 46,46) ; l'association avec le déficit cognitif montrait une tendance mais n'était pas statistiquement significative (OR = 5,45 ; IC 95% = 0,91 à 32,57).

Cette étude a permis montrer que toutes les composantes de la fragilité ne s'avèrent pas associées de manière équivalente à la présence d'incapacité. De plus, ces résultats sont en faveur de l'idée que la fonction cognitive doit être prise en compte dans le phénotype de fragilité dans la mesure où elle contribue à fournir une définition plus holistique de la



personne âgée fragile. Malgré ses limites, la principale étant le devis transversal, notons que cette étude est la première à étudier cette question dans une population Latino-Américaine. À partir de ces résultats, nous pouvons conclure que la déficience cognitive et une activité physique faible sont les principaux facteurs du phénotype de fragilité qui contribuent à l'incapacité de la personne âgée. Une meilleure compréhension de la contribution indépendante de chacune des sous-dimensions de la fragilité à la survenue d'événements de santé délétères aidera à améliorer l'adéquation entre besoins et prise en charge des personnes âgées fragiles.



## COGNITIVE IMPAIRMENT AND LOW PHYSICAL ACTIVITY ARE THE COMPONENTS OF FRAILITY MORE STRONGLY ASSOCIATED WITH DISABILITY

J.A. ÁVILA-FUNES<sup>1,2</sup>, S.D. PINA-ESCUADERO<sup>1</sup>, S. AGUILAR-NAVARRO<sup>1</sup>,  
L.M. GUTIERREZ-ROBLEDO<sup>3</sup>, L. RUIZ-ARREGUI<sup>1</sup>, H. AMIEVA<sup>2</sup>

1. Department of Geriatrics. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; 2. Centre de recherche Inserm, U897, Bordeaux, F-33076 France; Univ Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, F-33076 France; 3. Institut of Geriatrics. National Institutes of Health, Mexico City, Mexico. Author responsible for correspondence: José Alberto Ávila-Funes. Department of Geriatrics. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15. CP 14000; Tlalpan, Distrito Federal, México. Phone: +52 (55) 54 87 09 00, 2258. E-mail: avilafunes@live.com.mx; Alternate Corresponding Author: Hélène Amieva. E-mail: helene.amieva@isped.u-bordeaux2.fr

**Abstract:** *Objective:* To determine the association of the five frailty criteria from the Cardiovascular Health Study, as well as cognitive impairment, with prevalent disability for the instrumental (IADL) and basic activities of daily living (ADL). *Design:* Cross-sectional study of 475 community-dwelling subjects aged 70 and older, participating in the Mexican Study of Nutritional and Psychosocial Markers of Frailty. *Measurements:* Six probable frailty criteria were considered: weight loss, poor endurance, low physical activity, slowness, weakness, and cognitive impairment. The association of each component of frailty for IADL and ADL disability as main outcomes was determined constructing multivariate logistic regression analyses. Final models were adjusted by socio-demographic factors and the presence of the other five frailty components as covariates. *Results:* Mean age of participants was 78.1 (SD=6.2). The unadjusted results showed that each of the components of frailty, except weight loss, was associated with both IADL and ADL disability. However, after adjustment, only low physical activity [Odds ratio (OR) = 3.27; 95% CI=1.56 to 6.85] and cognitive impairment (OR=2.06; 95% CI=1.04 to 4.06) remain independently associated with IADL disability. Regarding ADL disability, only a lower physical activity (OR=7.72; 95% CI=1.28 to 46.46) was associated with this outcome, whereas cognitive impairment was marginally associated but was not statistically significant (OR=5.45; 95% CI=0.91 to 32.57). *Conclusions:* Cognitive impairment and low physical activity are the main contributing factors of frailty phenotype to disability. Better understanding the independent contribution of each frailty subdimension to the different adverse-health outcomes may help to provide a more adequate management of frail elderly.

**Key words:** Frailty, cognitive impairment, physical activity, disability.

### Introduction

Frailty syndrome is characterized by decreased resilience and physiological reserves, and is generally associated with an increased risk for disability, falls, hospitalization, and death (1). Among the available definitions, the phenotype proposed by Fried et al., using data from the Cardiovascular Health Study (CHS), has demonstrated good predictive validity for adverse health-related outcomes in very different populations (1-5), and has been widely accepted for use in research (6, 7). However, even though the definition of Fried et al. remains the most used, inclusion of other age-related problems, beyond the physical aspects is a current debate topic. In particular, cognitive impairment was proposed to be considered as a frailty component on the basis of epidemiological evidence suggesting that frailty is associated with low cognitive functioning (8-11), and could be a risk factor for cognitive decline and dementia (12, 13). In addition, it has been shown that taking into account the presence of cognitive impairment improves the predictive value of frailty for adverse outcomes such as disability (11, 14).

Nevertheless, it seems very unlikely that a single altered system is sufficient to explain the clinical state of frailty. One of the recommendations of the American Geriatrics Society/National Institute on Aging in the Research conference on a Research Agenda on Frailty in Older Adults in 2004 (6)

was to provide a better focus on the subdimensions of frailty. This perspective may be interesting to consider for at least two reasons. First, it allows generating hypotheses on the different potential physiopathological pathways of frailty. Second it may contribute to generate more accurate prognostic hypotheses according to the frailty subdimensions that are altered.

The independent contribution of each of the five Fried criteria to the incidence of subsequent adverse health outcomes has been partially explored. For instance, higher risk of mortality in elderly frail has been related to weakness (15), low walking speed (16-18), cognitive impairment (11, 19, 20), and low physical activity (21) components. Risk for hospitalization has been associated with slowness (22, 23) whereas increased risk of incident falls has been reported among elderly frail presenting low walking speed (11, 23). Besides, dementia has been associated with a poor handgrip strength (24), slowness (25-28), and cognitive impairment (14, 29). With respect to disability, there is little information about the contribution of each component to functional decline. Since not all individuals defined as frail have the same altered components as part of their phenotype, their risk to present the various adverse outcomes may be different. Therefore, it is important to investigate which of the subdimensions of frailty contribute to disability. The purpose of the present study was to determine the independent association of the five frailty criteria from the





## COGNITIVE IMPAIRMENT, FRAILITY AND DISABILITY

CHS, as well as cognitive impairment, with prevalent disability for the instrumental and basic activities of daily living among Mexican community-dwelling elderly.

### Material and Methods

#### *Study population*

The study sample consists in a subset of the participants of the Mexican Study of Nutritional and Psychosocial Markers of Frailty (Estudio de marcadores nutricios y psicosociales del síndrome de fragilidad), a prospective-cohort study aiming to evaluate the nutritional and psychosocial determinants of frailty among Mexican community-dwelling elderly. The population was identified from the "Programa de Apoyo Alimentario, Atención Médica y Medicamentos Gratuitos", a government's program which includes 95% of elderly aged 70 and older living at their homes in Mexico City. The governmental database was chosen as the sampling frame. The recruitment was drawn from a random sample procedure, stratified by age and sex and confined within Coyoacán, one of the 16 districts of Mexico City. Coyoacán contains 33,347 registered residents aged 70 and older, and is an easily accessible region that was chosen for the diversity of its population and for the logistical convenience. A sample of 1,294 was calculated to ensure a sample size that could estimate a prevalence of at least 14% of frailty among participants with  $\alpha = 5\%$  and  $\beta = 20\%$ . Among those contacted, the acceptance rate was 86.9% and a total of 1,124 persons were finally included (24 could not be reached, 37 refused to participate, 18 were already dead, and the rest for other causes).

Baseline data were collected between April 30th 2008 and May 14th 2008 when the questionnaire was administered to participants, and clinical evaluation and collection of biological samples were carried out between June 2008 and July 2009. Baseline data collection was carried in two phases. In the first, participants were examined at home. Data were collected during a face-to-face interview using a standardized questionnaire administered by pollsters who were previously trained for standardized evaluation. Self-reported information regarding socio-demographic factors (age, sex, social networks, schooling and working situation) as well as health issues (cognition, functionality, chronic diseases, co-morbidity, smoking habits, alcoholism, self-reported health and depressive symptoms) was collected during this phase. In the second phase, participants were evaluated by an interdisciplinary and standardized team constituted by a physician, a nutritionist and a dentist. The persons underwent a comprehensive geriatric evaluation. This phase was completed by 945 participants (84%) of the final sample and included functional status, co-morbidity, pharmacological treatments, physical performance tests, nutritional state, dental state, arterial tension, and anthropometry (weight, height, waist circumference). The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Each participant signed an informed consent and was

free to refuse a specific part of the examination (such as blood sampling); such partial refusal did not constitute an exclusion criterion.

#### *Definition of frailty*

Frailty components were those proposed and previously validated in the CHS (1). All five characteristics from the original phenotype were retained for the present study; however, the metrics used to characterize weakness and slowness, as frailty criteria, were slightly different and operationalized as follows: 1) Weight Loss: Participants who reported an unintentional weight loss of 5 Kg or more in the past year were considered to be frail for this criterion. 2) Poor endurance and energy: It was identified by self-report of exhaustion as indicated by two questions from the Center for Epidemiological Studies-Depression scale (CES-D) (30): "I felt that everything I did was an effort" and "I could not get going". Participants were asked "How often in the last week, did you feel this way?", and those who answered "a moderate amount of the time" or "most of the time" to either of these questions were categorized as frail for this component. 3) Low physical activity: The Spanish version of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) (31) was used instead of the Minnesota Leisure Activity Questionnaire. Participants who scored in the lowest quintile adjusted for sex were categorized as positive for the low physical activity criterion. 4) Slowness: A positive response in two questions was used to estimate slowness: "Does your actual health limit you to climb a single flight of stairs?" and "Does your actual health limit you walk a 100 m block?" Positive answers in both questions were considered positive as frail for slowness. 5) Weakness: Participants answering "yes" to the following question were categorized as frail for this criterion: "Does your actual health status limit you to carry a groceries bag?" For the last two components, a multidisciplinary expert consensus (geriatrician, nutritionist, neurologist and statistician) determined that the questions were an adequate "proxy" for those domains of frailty. This procedure has been already done in other epidemiological studies with valid results (32, 33).

In addition, cognitive impairment was assessed and considered as an additional frailty criterion. To identify participants cognitively impaired, two neuropsychological tests representing markers of global cognitive performance were used: the Mini-Mental State Examination (MMSE) (34) and the Isaacs Set Test (IST) (35). Cognitive scores are influenced by a large number of psycho-affective and socio-cultural variables. Therefore, low performances obtained in these two tests of global cognitive functioning, rather than a single one, have been used to characterize cognitive impairment. Such assessment of cognitive impairment has proved to be reliable in a previous work which showed that adding cognitive impairment measured by these two tests (i.e. MMSE and IST) to the phenotype of frailty improved its predictive validity (14).

The MMSE evaluates memory, orientation in space and time, calculation, language and word recognition, and scores





## JNHA: FRAILITY AND COGNITIVE DECLINE

range from 0 to 30 points with lower scores indicating poorer cognitive ability. On the other hand, the IST shortened at 30 seconds assesses verbal fluency abilities. Participants have to give a list of words, as fast as possible, belonging to a specific semantic category. Four categories were successively used: animals, fruits, colors, and cities. The total number of items named is considered as the score where higher punctuation indicates a better cognitive status. Given that both MMSE and IST tests have an abnormal score distribution, four levels of cognitive performance were established according to the quartiles score distribution. Subjects in the lowest quartile in both tests were considered as cognitively impaired.

### Outcomes

Disability for instrumental (IADL) and basic activities of daily living (ADL) was considered as outcomes. For IADL (36), participants reported their ability to perform 8 activities of daily living, which were adjusted by sex: using the telephone, shopping, grooming, housekeeping, doing laundry, using transportation, handling medications, and handling finances. For the ADL (37), subjects were asked about if they needed help for bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding. For each domain of disability, if participants indicated that they were unable to perform at least one of the activities without help, they were considered as having IADL or ADL disability.

### Covariates

Socio-demographic variables included age (years), sex, marital status, and educational level (years). Participants were asked whether they had a physician's diagnosis of 18 chronic diseases: hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes, coronary heart disease, other heart diseases, venous insufficiency, stroke, epilepsy, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic renal disease, anemia, chronic pulmonary obstructive disease, liver disease, arthrosis, prostatic disease, and cancer. Each self-reported disease was added in a score ranging from 0 to 18; higher score indicating more chronic disease. Depressive Symptoms were assessed with the Geriatric Depression Scale (15-item version) (38). This variable was used as categorical where a score of 5 points or more was considered to reflect positive depressive symptomatology. Body mass index [BMI=weight (kg)/height (m)<sup>2</sup>] was also included as covariate.

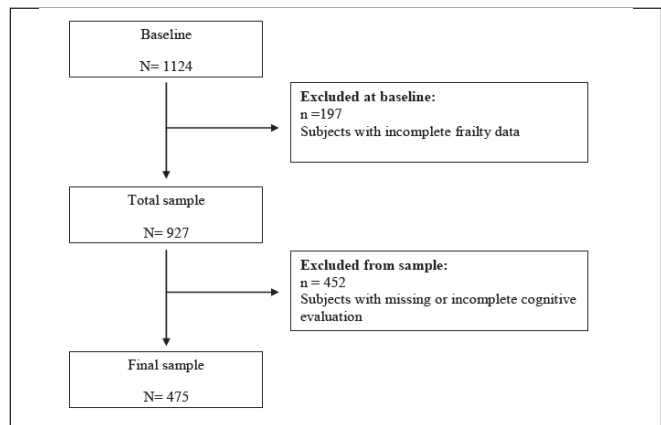
### Sample

For the present study, of the 1,124 participants interviewed, 197 were excluded for incomplete frailty data. In addition, 452 subjects were also excluded because they had an incomplete cognitive evaluation or missing data of MMSE or IST. As expected, those excluded were significantly older (mean age: 80.2 vs. 74.1 years), and more disabled for IADL (mean Lawton score: 4.8 vs. 6.5) and ADL (mean Katz score: 5.1 vs. 5.8). However, there were no differences regarding gender or

presence of depressive symptoms. Therefore, information from 219 (46.1%) men and 256 (53.9%) women were finally included in the statistical analyses (Figure 1).

**Figure 1**

Assembly of the study sample selected among the Mexican Study of Nutritional and Psychosocial Markers of Frailty



### Statistical analysis

Variables were described using frequency and proportion or arithmetic mean and standard deviation (SD) where appropriate. Logistic regression models were created to evaluate the association between each of the six possible components of frailty and IADL and ADL disability. A three-step procedure was developed. First, univariate logistic regression analyses were used to describe the unadjusted effect of each of the components of frailty and prevalent IADL and ADL disability. Second, multivariate logistic regression models were run to analyze the same association after adjusting for multiple potential confounders (age, sex, years of education, co-morbidities, and depressive symptoms). Finally, the second step was rerun adding as covariates the other five frailty components. Finally, in order to test for an interaction between each components of frailty on disability, an interaction term was introduced into the model but only among variables that were significant after multivariate analyses. Residual and diagnosis analyses were performed to check for violation of the assumptions underlying regression analyses. All statistical tests were performed at the 0.05 level and 95% confidence intervals (CI) were given. SPSS software for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, version 16.0) was used to perform all statistical tests.

### Results

The sample study included 475 participants. Table 1 presents the socio-demographic characteristics and health status of participants by gender. Mean age was 78.1 (SD = 6.2), 46.1% were men, and 49.5% were married. Hypertension was





### COGNITIVE IMPAIRMENT, FRAILITY AND DISABILITY

the most frequent self-reported chronic disease (76.3%) and 13.5% reported depressive symptoms. Thirty-five percent (n=168) had disability for IADL while 13.3% (n=63) had disability for ADL. Cognitive impairment was present in 16% of participants. Among them, mean MMSE and IST were 21.7 (SD=3.1) and 27.1 (SD=5.0), respectively.

**Table 1**  
Socio-demographic characteristics and health status of participants (n=475)

| Variable                                  | All        | Women<br>(n=256) | Men<br>(n=219) |
|-------------------------------------------|------------|------------------|----------------|
| Age, mean (SD)                            | 78.1 (6.2) | 77.7 (6.0)       | 46.1           |
| Married (%)                               | 49.5       | 33.5             | 78.5 (6.4)     |
| Years of education, mean (SD)             | 7.7 (5.5)  | 7.0 (5.0)        | 68.5           |
| Ischemic cardiopathy (%)                  | 20.8       | 17.3             | 8.57 (6.0)     |
| Stroke (%)                                | 15.9       | 15.0             | 25.0           |
| Hypertension (%)                          | 76.3       | 78.7             | 17.1           |
| Obesity (%)                               | 57.9       | 60.5             | 73.0           |
| Diabetes (%)                              | 45.9       | 41.5             | 54.3           |
| Chronic obstructive pulmonary disease (%) | 16.8       | 16.3             | 51.4           |
| Arthrosis (%)                             | 54.7       | 58.8             | 17.4           |
| Cancer (%)                                | 12.1       | 13.5             | 49.1           |
| Chronic diseases,* mean (SD)              | 3.04 (1.7) | 4.3 (2.4)        | 10.3           |
| Depressive symptoms (%)                   | 13.5       | 15.3             | 3.9 (2.5)      |
| Mini-mental state evaluation, mean (SD)   | 26.0 (3.2) | 25.8 (3.4)       | 11.4           |
| Isaac set test, 30", mean (SD)            | 38.5 (9.8) | 38.9 (10.1)      | 26.3 (3.0)     |
| Disability ≥ 1 IADL task (%)              | 35.4       | 44.5             | 38.0 (9.5)     |
| Disability ≥ 1 ADL task (%)               | 13.3       | 13.3             | 24.7           |
| Frailty components:                       |            |                  |                |
| Weight loss (%)                           | 10.5       | 11.3             | 9.6            |
| Exhaustion (%)                            | 32.2       | 35.5             | 28.3           |
| Low physical activity (%)                 | 15.6       | 16.4             | 14.6           |
| Slowness (%)                              | 20.0       | 21.1             | 18.7           |
| Weakness (%)                              | 19.6       | 22.7             | 16.0           |
| Cognitive impairment (%)                  | 16.0       | 16.8             | 15.1           |

\* Hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes, coronary heart disease, other heart diseases, venous insufficiency, stroke, epilepsy, hypothyroidism, hyperthyroidism, chronic renal disease, anemia, chronic pulmonary obstructive disease, liver disease, arthrosis, prostatic disease, and cancer; SD = standard deviation; IADL = instrumental activities of daily living; ADL = activities of daily living.

Results from the logistic regression analyses are presented in Table 2. The unadjusted results showed that each of the components of frailty, except weight loss, were associated with disability. This was observed for both IADL and ADL disability.

Multivariate analyses showed that after adjusting for age, sex, educational level, co-morbidities, BMI, and depressive symptoms, both types of disability were significantly associated with low physical activity, slowness, weakness, and cognitive impairment. Low physical activity had the strongest strength of association with prevalent IADL and ADL disability. However, after adding the other five possible components of frailty as covariates, only low physical activity [Odds ratio (OR) =3.27; 95% CI=1.56 to 6.85, p=0.002] and cognitive impairment (OR=2.06; 95% CI=1.04 to 4.06, p=0.038) remained independently associated with IADL disability. Regarding ADL

disability, after adding the other five possible components of frailty as covariates, only a low physical activity (OR=7.72; 95% CI=1.28 to 46.46, p=0.026) was significantly associated, whereas cognitive impairment was marginally associated but was not statistically significant (OR=5.45; 95% CI=0.91 to 32.57, p=0.063).

On the other hand, the interaction term physical activity\*cognitive impairment was not statistically significant neither for IADL (p=0.695) nor for ADL (p=0.218) disability. Finally, residual and diagnostic analyses did not show violations of the assumptions underlying multiple regression analysis and indicated a good fit of the model.

### Discussion

The present study shows that not all the components of the phenotype of frailty are equally associated with disability among Mexican community-dwelling persons. Low physical activity and cognitive impairment seem to be the more important contributors of functional disability. In particular, a low physical activity was the most strongly associated with both IADL and ADL disability, whereas cognitive impairment was associated with IADL and marginally with ADL disability. While both are independently associated with disability, a low physical activity and cognitive impairment did not show any synergistic effect. That is, the combination of both factors is not worse than the sum of the two individual components. Weight loss, exhaustion, slowness and weakness were not associated with disability after adjustment.

Cognitive and physical function are closely interrelated, and previous studies have shown that a measure of frailty that combines a range of diverse deficits, including cognitive performance, is a better predictor of adverse-health outcomes because both impairments in physical and cognitive function contribute independently to the risk of functional decline in non-disabled, community-dwelling elderly (39-41).

Low physical activity is considered to be a major contributing factor for disability in elderly frail (42). Landi et al. reported in the Aged in Home Care project (AdHOC) (n=2,025, aged 65 and older) that a lower physical activity was independently associated with incident disability (43). Leveille et al., using data from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE) (aged 65 and older), reported a higher probability of dying without disability being physically active in comparison to those who were sedentary (44). Other epidemiological studies provided consistent results (45,46). The biological mechanisms remain poorly understood. The effects of low physical activity on functionality could be mediated by a reduced muscle strength, and also possibly by a down-regulated inflammation (47). Therefore, physical activity is a real potential target for disability prevention.

The current study also supports the idea that cognitive functioning has to be considered as part of the phenotype of







# JNHA: FRAILTY AND COGNITIVE DECLINE

**Table 2**  
Association of frailty criteria with prevalent disability (n=475)

|                              |                                  | IADL disability     |        |            | ADL disability      |         |            |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------|--------|------------|---------------------|---------|------------|
|                              |                                  | $\beta$ coefficient | OR     | 95% CI     | $\beta$ coefficient | OR      | 95% CI     |
| <i>Weight loss</i>           |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 0.588               | 1.80   | 0.99-3.25  | 0.876               | 2.40    | 0.65-8.92  |
|                              | Adjusted†                        | 0.451               | 1.57   | 0.77-3.20  | 0.873               | 2.39    | 0.50-11.5  |
|                              | Adjusted + 5 frailty components‡ | 0.276               | 1.32   | 0.60-2.89  | 0.171               | 1.19    | 0.18-8.01  |
| <i>Exhaustion</i>            |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 0.697               | 2.01   | 1.35-2.99  | 1.377               | 3.96    | 1.30-12.03 |
|                              | Adjusted                         | 0.170               | 1.18   | 0.72-1.96  | 0.917               | 2.50    | 0.62-10.12 |
|                              | Adjusted + 5 frailty components  | -0.126              | 0.88   | 0.50-1.54  | 0.440               | 1.55    | 0.28-8.73  |
| <i>Low physical activity</i> |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 1.998               | 7.39   | 4.19-12.98 | 2.741               | 15.51   | 4.72-50.93 |
|                              | Adjusted                         | 1.569               | 4.80   | 2.45-9.41  | 2.617               | 13.69   | 2.77-67.82 |
|                              | Adjusted + 5 frailty components  | 1.184               | 3.27*  | 1.56-6.85  | 2.043               | 7.72*** | 1.28-46.46 |
| <i>Slowness</i>              |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 1.762               | 5.83   | 3.58-9.49  | 2.403               | 11.06   | 3.39-36.10 |
|                              | Adjusted                         | 1.176               | 3.24   | 1.79-5.88  | 2.102               | 8.19    | 1.67-40.14 |
|                              | Adjusted + 5 frailty components  | 0.520               | 1.68   | 0.78-3.62  | 0.538               | 1.71    | 0.25-11.56 |
| <i>Weakness</i>              |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 1.775               | 5.90   | 3.60-9.66  | 2.830               | 16.95   | 4.62-62.10 |
|                              | Adjusted                         | 1.23                | 3.43   | 1.90-6.19  | 2.635               | 13.94   | 2.56-75.97 |
|                              | Adjusted + 5 frailty components  | 0.584               | 1.79   | 0.85-3.76  | 1.324               | 3.76    | 0.45-31.36 |
| <i>Cognitive impairment</i>  |                                  |                     |        |            |                     |         |            |
|                              | Unadjusted                       | 1.115               | 3.05   | 1.84-5.04  | 2.042               | 7.71    | 2.59-22.90 |
|                              | Adjusted                         | 0.936               | 2.55   | 1.34-4.85  | 2.025               | 7.58    | 1.72-33.42 |
|                              | Adjusted + 5 frailty components  | 0.721               | 2.06** | 1.04-4.06  | 1.695               | 5.45    | 0.91-32.57 |

\*p=0.002; \*\*p=0.038; \*\*\*p=0.026; †Adjusted for age, sex, educational level, co-morbidities, body mass index, and depressive symptoms; ‡The other five frailty components were added as covariates; IADL = instrumental activities of daily living; ADL = activities of daily living; OR = odds ratio; CI = confidence intervals.

frailty and can contribute to provide a more accurate profile of frail elderly. In the Assets and Health Dynamics Among the Oldest-Old Study (aged 70 and older) that investigated among 6,600 community-dwelling elderly the interrelationship between the cognitive function and other geriatric syndromes, it was shown that low cognitive performance (lowest quartile in a 35-item cognitive performance scale) was independently associated with functioning problems in both IADL and ADL. Low cognitive performance may be an important marker of the presence of multiple, potentially comorbid conditions (diseases and conditions that coexist and may or may not be related to each other pathophysiologically) and an important contributor to disability (48). On the other hand, an American cross-sectional study (n= 11,093, aged 65 and older) also showed that accumulation of geriatric conditions including cognitive impairment gradually increased their strength of association with the probability of having a disability in ADL (49). The association between cognitive impairment and disability, especially for IADL, can be easily explained since IADL scale refers to a series of complex activities such as managing domestic finances, preparing meals or taking medication that highly depend on the integrity of cognitive function (50, 51). Thus, our results support the idea that the current operational definition of frailty is incomplete, and that cognitive functioning should be included in frailty assessment.

In our study, self-reported exhaustion, weakness, and weight

loss were not associated with any type of disability. Some of these results are consistent with previous research. Rothman et al. showed that exhaustion and weakness were not a predictor of chronic disability (11). Boyd et al. found similar results for incident 3-year ADL disability (52). In the same vein, Sarkisian et al. did not find that exhaustion, alone or combined with subjective weakness, was a useful predictor for 4-year disability or 9-year mortality (10). However, walking speed has been found to be associated with disability in several studies (11, 18, 23, 53, 54). In the present study, slowness was initially associated with disability, but the association was attenuated and no longer significant after adjustment for the presence of the other frailty criteria. Therefore, it can be hypothesized that the measure of physical activity may have captured the dimension represented by gait speed. Also, the use of subjective measures to assess slowness could have possibly biased the results.

The main limitation of this study is its cross-sectional nature so the direction of the association between low physical performance or cognitive impairment and disability cannot be established. Actually, the association may be bidirectional. For instance, a population-based longitudinal study showed that, among 365 community-dwelling elderly of different ethnic groups, the cognitive status predicted functional decline over time but functional status also predicted cognitive decline over time (55). The study of this association was of particular





## COGNITIVE IMPAIRMENT, FRAILTY AND DISABILITY

interest in Hispanic-Americans, compared to non-Hispanic whites and African-Americans, since their risk for concomitant decline was almost 3 times higher. Probably, co-morbidity has a crucial role, especially because hypertension and diabetes (previously associated with both cognitive and functional decline), are highly prevalent in this population. Our findings also show a higher prevalence of hypertension and diabetes among Mexican community-dwelling elderly. These results suggest that, rather than simply being correlated markers of increasing frailty, cognitive and functional decline appear to influence the development of one another (55). In addition, the exclusion of participants with missing frailty and cognitive scores could have induced a selection bias and therefore influenced some of the results such as the association between slowness and disability. Another limitation of this study may be the use of slightly different measures to define frailty criteria since the measures originally used by Fried et al were not available in the cohort; nevertheless, these modifications should not have any meaningful effect on the observed associations as previously shown (11). In spite of the limits, it should be underlined that strength of this study is its population-based design, and that the results come from a cohort specifically designed for this purpose. It is also the first research from a Latin-American population showing these associations.

The study of frailty is an ongoing challenge in the current geriatric research. More studies are needed across different cohorts to determine the real prognostic value of components of the phenotype of frailty and to identify which of its elements are related to specific adverse-health outcomes. As shown by our results, those individuals defined as frail fulfilling the criteria of low physical activity and/or cognitive impairment have increased probability of presenting concomitant disability. It would be now necessary to explore such association with a longitudinal design. For, identifying such individuals and offering them a specific management might help them to prevent or at least delay disability.

**Acknowledgments:** The corresponding author is particularly grateful with Dr. Hélène Amieva for her unconditional support for this research. This research was conducted as part of the Mexican Study of Nutritional and Psychosocial Markers of Frailty among Community-Dwelling Elderly (Estudio de marcadores nutricios y psico-sociales del síndrome de fragilidad en adultos mayores Mexicanos). This project was funded by the National Council for Science and Technology of Mexico (CONACyT) Clave del proyecto : SALUD-2006-C01- 45075.

## References

- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:146-156.
- Bandeau-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61:262-266.
- Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1142-1148.
- Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63:1089-1096.
- Ottobacher KJ, Graham JE, Al SS, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV et al. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health.* 2009; 99:673-679.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:991-1001.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:731-737.
- Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ.* 1994; 150:489-495.
- Gill TM, Williams CS, Richardson ED, Tinetti ME. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996; 51:283-288.
- Sarkisian CA, Gruenewald TL, John BW, Seeman TE. Preliminary evidence for subdimensions of geriatric frailty: the MacArthur study of successful aging. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:2292-2297.
- Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:2211-2116.
- Samper-Ternent R, Al SS, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:1845-1852.
- Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med.* 2007; 69:483-489.
- Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:453-461.
- Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K et al. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55:M168-M173.
- Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:1675-1680.
- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cesari M, Vellas B, Pahor M, Grandjean H. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *Eur J Epidemiol.* 2006; 21:113-122.
- Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 339:b4460.
- Arauz A, Alonso E, Rodriguez-Saldana J, Reynoso-Marengo M, Benitez IT, Mayorga AM et al. Cognitive impairment and mortality in older healthy Mexican subjects: a population-based 10-year follow-up study. *Neurol Res.* 2005; 27:882-86.
- Shavelle RM, Paculdo DR, Strauss DJ, Kush SJ. Cognitive impairment and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J Insur Med.* 2009; 41:110-116.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998; 279:585-592.
- Woo J, Ho SC, Yu AL. Walking speed and stride length predicts 36 months dependency, mortality, and institutionalization in Chinese aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:1257-1260.
- Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60:1304-1309.
- Raji MA, Kuo YF, Snih SA, Markides KS, Peek MK, Ottenbacher KJ. Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:1462-1468.
- Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med.* 2002; 347:1761-1768.
- Waite LM, Grayson DA, Piguet O, Creasey H, Bennett HP, Broe GA. Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Sci.* 2005; 229-230:89-93.
- Alfaro-Acha A, Al SS, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Does 8-foot walk time predict cognitive decline in older Mexican Americans? *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:245-251.
- Camicicoli R, Wang Y, Powell C, Mitnitski A, Rockwood K. Gait and posture impairment, parkinsonism and cognitive decline in older people. *J Neural Transm.* 2007; 114:1355-1361.
- Abellan van KG, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12:29-37.
- Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977; 1:385-401.





### *JNHA: FRAILTY AND COGNITIVE DECLINE*

31. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:643-651.
32. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63:1399-1406.
33. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64:675-681.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198.
35. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry.* 1973; 123:467-470.
36. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9:179-186.
37. Katz S, Akpom CA. 12. Index of ADL. *Med Care.* 1976; 14:116-118.
38. Sheikh JL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol.* 1986; 5:165-172.
39. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Bula CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med.* 1999; 48:445-469.
40. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JP. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:962-965.
41. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:975-979.
42. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007; 297:1772-1774.
43. Landi F, Onder G, Carpenter I, Cesari M, Soldato M, Bernabei R. Physical activity prevented functional decline among frail community-living elderly subjects in an international observational study. *J Clin Epidemiol.* 2007; 60:518-524.
44. Leveille SG, Guralnik JM, Ferrucci L, Langlois JA. Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. *Am J Epidemiol.* 1999; 149:654-664.
45. LaCroix AZ, Guralnik JM, Berkman LF, Wallace RB, Satterfield S. Maintaining mobility in late life. II. Smoking, alcohol consumption, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol.* 1993; 137:858-869.
46. Seeman TE, Berkman LF, Charpentier PA, Blazer DG, Albert MS, Tinetti ME. Behavioral and psychosocial predictors of physical performance: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995; 50:177-183.
47. Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, Corsonello A, Bustacchini S, Manigrasso L et al. Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogerontology.* 2010; 11:537-545.
48. Blaum CS, Ofstedal MB, Liang J. Low cognitive performance, comorbid disease, and task-specific disability: findings from a nationally representative survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57:M523-M531.
49. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 2007; 147:156-164.
50. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Amieva H, Helmer C, Dartigues JF. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; 13:60-66.
51. Peres K, Verret C, Alioum A, Barberger-Gateau P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. *Disabil Rehabil.* 2005; 27:263-276.
52. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med.* 2005; 118:1225-1231.
53. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332:556-561.
54. Abellan van KG, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13:881-889.
55. Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:1978-1986.





**B.**

**Ávila-Funes JA**, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, Portet F, Carrière I, Tavernier B, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Frailty among community-dwelling elderly people in France: The Three-City Study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 2008;63A(10):1089-1096.

## Résumé

### *Frailty among community-dwelling elderly people in France: The Three-City Study*

Toujours dans une démarche de compréhension de l'implication de la fragilité dans la survenue d'événements délétères pour la santé des personnes âgées, il semble pertinent d'exploiter les bases de données d'études de cohorte à travers le monde. Il semble important d'établir la validité du phénotype de fragilité dans des contextes sociodémographiques divers. La présente étude a eu pour objectif de décrire les caractéristiques de la fragilité et de déterminer sa valeur pronostique dans un échantillon de personnes âgées françaises : la cohorte des Trois Cités (3C). La population à l'étude a été décrite dans la section précédente. L'échantillon d'analyse portait sur 6,078 sujets. La fragilité a été définie par le phénotype proposé par Fried et collaborateurs dans la *Cardiovascular Health Study* (perte de poids, faible endurance, activité physique basse, ralentissement et épuisement auto-déclaré). Les participants ont été considérés comme fragiles s'ils présentaient trois ou plus des critères de fragilité parmi les cinq critères possibles ; ils ont été considérés comme pré-fragiles s'ils remplissaient un ou deux critères et non-fragiles s'ils n'en présentaient aucun. Les événements de santé délétères considérés étaient l'incidence de trois types d'incapacité et le risque d'hospitalisation et de décès à 4 ans de suivi. Pour l'incapacité, trois mesures ont été incluses : la mobilité (*Guttman health scale*), les activités instrumentales (*Lawton & Brody scale*) et de base (*Katz ADL scale*) de la vie quotidienne. L'incidence de chaque type d'incapacité a été établie parmi ceux qui ne présentaient pas d'incapacité à l'entrée dans l'étude. Des analyses de régression logistique et de Cox à entrée retardée ont été réalisées pour déterminer la force d'association entre la fragilité et chacun des événements de santé. Les modèles finaux ont été ajustés sur diverses covariables sociodémographiques et de santé.

La moyenne d'âge était de 74,1 ans (étendu 65 à 95 ans) et 61,3% étaient des femmes. L'hypertension était la maladie chronique la plus fréquente. À l'entrée dans l'étude, 45% des sujets avaient une incapacité pour la mobilité, 8,1% pour les AVQ instrumentales et 0,4% pour les AVQ de base. Au total, 426 participants (7%) remplissaient les critères de fragilité. Par rapport aux sujets pré-fragiles et non-fragiles, les individus classés fragiles étaient plus âgés, étaient plus souvent des femmes, avaient un niveau d'études plus bas, des revenus plus, avaient plus de maladies chroniques et une santé perçue moins bonne. Les trois types d'incapacité étaient plus fréquents dans le groupe de sujets classés fragiles. À 4 ans de suivi, parmi les participants sans l'incapacité correspondante à l'entrée dans l'étude, 68,2%, 26,4% et 2,7% des participants fragiles ont développé une incapacité pour la mobilité, les AVQ instrumentales et les AVQ de base, respectivement. L'incidence d'hospitalisations parmi les fragiles était de 31,3% (*versus* 20,3% chez les non-fragiles). La mortalité cumulée à 4 ans était de 11,5% chez les fragiles contre 5,5% et 4,4% chez les pré-fragiles et les non-fragiles, respectivement. En outre, les analyses multivariées ont montré que la fragilité avait une association statistiquement significative avec l'incidence à 4 ans d'une incapacité pour les AVQ de base [Odds ratio (OR) = 3,2 ; Intervalles de Confiance (IC) au 95% = 1,57 à 6,52] et les AVQ instrumentales (OR = 2,10 ; IC 95% = 1,41 à 3,11). Cependant, la fragilité avait une association statistiquement marginale avec le risque d'hospitalisation (OR = 1,36 ; IC 95% 1,01 à 1,81) et n'était pas un prédicteur de l'incapacité pour la mobilité ni du risque de décès.

Cette étude a montré que la fragilité n'est pas spécifique d'une région du monde car le phénotype proposé par Fried et collaborateurs a confirmé sa validité pour prédire de résultats délétères pour la santé chez des personnes âgées, spécialement pour un certain type d'incapacité. Ces résultats montrent que le phénotype de fragilité, un syndrome gériatrique conçu pour être utilisé dans des situations cliniques s'avère être applicable en population

générale ; il est donc raisonnable de penser qu'il pourrait être utilisé pour le dépistage spécifique des besoins de la population âgée fragile.

# Frailty Among Community-Dwelling Elderly People in France: The Three-City Study

José Alberto Ávila-Funes,<sup>1,2,3</sup> Catherine Helmer,<sup>2,3</sup> Hélène Amieva,<sup>2,3</sup> Pascale Barberger-Gateau,<sup>2,3</sup>  
Mélanie Le Goff,<sup>2,3</sup> Karen Ritchie,<sup>4</sup> Florence Portet,<sup>4,5</sup> Isabelle Carrière,<sup>4,5</sup> Béatrice Tavernier,<sup>6</sup>  
Luis Miguel Gutiérrez-Robledo,<sup>1</sup> and Jean-François Dartigues<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico.

<sup>2</sup>Centre de Recherche INSERM, U897, Bordeaux, France.

<sup>3</sup>Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France.

<sup>4</sup>INSERM, U888, Montpellier, France.

<sup>5</sup>Montpellier 1 University, Montpellier, France.

<sup>6</sup>Department of Geriatrics, Centre de Champmaillot CHU Dijon, France.

**Background.** To better understand the contribution of frailty to health-related outcomes in elderly persons, it seems valuable to explore data from cohort studies across the world in an attempt to establish a comprehensive definition. The purpose of this report is to show the characteristics of frailty and observe its prognosis in a large sample of French community-dwelling elderly persons.

**Methods.** We used data from 6078 persons 65 years old or older participating in the Three-City Study (3C). Frailty was defined as having at least three of the following criteria: weight loss, weakness, exhaustion, slowness, and low activity. Principal outcomes were incident disability, hospitalization, and death. Multiple covariates were used to test the predictive validity of frailty on these outcomes.

**Results.** Four hundred twenty-six individuals (7%) met frailty criteria. Participants classified as frail were significantly older, more likely to be female, and less educated and reported more chronic diseases, lower income, and poorer self-reported health status in comparison to nonfrail participants. In multivariate analysis, frailty was significantly associated with 4-year incidence of disability in activities of daily living (ADL) and instrumental ADL. However, frailty was marginally associated with incident hospitalization and was not a statistically significant predictor of incident mobility disability or mortality adjusting for potential confounding factors.

**Conclusions.** Frailty is not specific to a subgroup or region of the world. The construct proposed by Fried and colleagues confirms its predictive validity for adverse-health outcomes, particularly for certain components of disability, thus suggesting that it may be useful in population screening and predicting service needs.

**Key Words:** Frailty—Community-dwelling—Validity—Prognosis—Elderly.

FRAILTY has emerged as a condition associated with an increased risk of functional decline among the elderly population, which may be differentiated from aging, disability, and comorbidity (1). Frailty describes a state of vulnerability to the adverse effects of a variety of environmental stressors, expressed as an increased risk of accumulating health-related problems, hospitalization, need for long-term care, and death (2–6).

To identify frail individuals, several criteria have been proposed in recent years (3,7–10). According to the criteria used, heterogeneous results regarding frequency have been obtained when applied in clinical practice (11,12). Nevertheless, there is a general agreement that the core feature of frailty is increased vulnerability due to impairments in multiple, inter-related systems resulting in homeostatic reserve disturbance (3,13–16). Multiple impairments are demonstrated by the presence of a combination of several clinical characteristics, and it seems unlikely that a single altered system is sufficient to explain this

clinical state (1,17). Recently, a working group proposed a definition that conceptualizes frailty as a clinical syndrome defined as the combination of shrinking, weakness, exhaustion, low walking speed, and low physical activity (3). This conception of frailty implies a biological connection between all its components and is widely used.

To better understand the role of frailty in health outcomes for different subgroups, it is important to examine data from cohort studies across cultures to assess its ability to predict adverse outcomes in different populations. Therefore, the purpose of this report is to describe the characteristics and prognosis of persons classified as “frail” in a large sample of French community-dwelling elderly persons. The main hypothesis is that frail persons defined according to the criteria derived from the study by Fried and colleagues present more adverse outcomes such as the incidence of disability, more frequent hospitalization, and mortality, even after adjustment for potential confounders.

## METHODS

### *Study Population*

The participants in the present study are a subset of the Three-City Study (3C), a multicenter study aiming to evaluate the risk of dementia and cognitive impairment attributable to vascular factors. The methodology has been previously reported (18). Briefly, it is a 4-year cohort study of 3650 men and 5644 women 65 years old or older, initially noninstitutionalized. The sample was drawn from a random sample obtained from the electoral rolls of three French cities—Bordeaux (southwest), Dijon (central east), and Montpellier (southeast)—between 1999 and 2000. Two follow-ups have been carried out (2001–2002 and 2003–2004). A wide range of information was collected during face-to-face interviews (using a standardized questionnaire) by trained nurses and psychologists, including sociodemographic characteristics, educational level, and lifestyle (smoking, alcohol use, and food intake). The examination included blood pressure, cognitive evaluation, and biological parameters. In addition, self-report of chronic diseases, depressive symptoms, and functional status were recorded. The 3C Study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre, and all participants provided written informed consent.

### *Definition of Frailty*

Frailty was defined according to the construct previously validated by Fried and colleagues in the Cardiovascular Health Study (3). All five components from the original phenotype were retained for this study; however, the metrics used to characterize the frailty criteria were slightly different and defined as follows:

*Shrinking.*—Recent and unintentional weight loss of  $\geq 3$  kg was identified and body mass index calculated. Participants who answered “yes” for weight loss or had a body mass index  $< 21$  kg/m<sup>2</sup> were considered to be frail for this component. This threshold is used in the Mini-Nutritional Assessment (19) and has been shown to be associated with increased mortality (20). In addition, it was previously associated with adverse outcomes in community-dwelling elderly persons in France (20,21).

*Poor endurance and energy.*—As indicated by self-report of exhaustion, identified by two questions from the Center for Epidemiological Studies-Depression scale [CES-D (22)]: “I felt that everything I did was an effort” and “I could not get going.” Participants were asked: “How often, in the last week, did you feel this way?” 0 = rarely or none of the time; 1 = some or a little of the time; 2 = a moderate amount of the time; or 3 = most of the time. Participants answering “2” or “3” to either of these questions were considered as frail by exhaustion.

*Slowness.*—The slowest quintile of the population was defined at baseline, based on a timed 6-meter walking test, adjusting for gender and height as recommended. The lowest quintile was used to identify participants with slowed walking speed.

*Weakness.*—Participants answering “yes” to the following question were categorized as frail for this component: “Do you have difficulty rising from a chair?” Grip strength, which evaluates the muscular power and force that can be generated with the hands, was not available in the 3C Study data set. However, a multidisciplinary expert consensus (nutritionist, neurologist, psychologist, and geriatrician) determined that the question was an adequate “proxy” for weakness. In addition, it was shown that grip strength significantly correlates with muscular power in other muscle groups among elderly persons [elbow flexion, knee extension, trunk extension, and trunk flexion (23)].

*Low physical activity.*—A single response was used to estimate physical activity (24). Individuals who denied doing daily leisure activities such as walking or gardening and/or denied doing some sport activity per week were categorized as physically inactive. Those who reported doing them were considered to be physically active.

As proposed by Fried and colleagues, the participants were considered to be “frail” if they had three or more frailty components among the five criteria; they were considered “prefrail” or “intermediate” if they fulfilled one or two frailty criteria, and “nonfrail” if none (3).

### *Outcomes*

Three measurements of disability were investigated as outcomes: mobility, instrumental activities of daily living (IADL), and basic activities of daily living (ADL). Mobility was assessed by the Guttman’s health scale (25): doing heavy housework, walking a half mile, and going up the stairs. For the IADL, participants reported their ability to perform eight IADLs based on the Lawton and Brody scale: using the telephone, having responsibility for one’s own medication, managing money, being able to transport oneself, shopping, grooming, doing housework, and doing laundry [the last three were only asked of women (26)]. For the ADL, participants were asked if they needed help for any task from the Katz ADL scale [bathing, dressing, transferring from bed to chair, toileting, and feeding (27)]. For each domain of disability, if participants indicated that they were unable to perform one or more activities without help, they were considered as having mobility, IADL, or ADL disability (25–27). The 4-year incidence of disability was established only among participants without prevalent disability in the same domain at baseline.

Four-year incident hospitalization was considered when the participants declared it either at the first follow-up (2 years) or subsequent follow-up interview (4 years). Cause and time of death were obtained from interviews with family or from medical records at both follow-ups, and treated as cumulative 4-year mortality.

### *Covariates*

Sociodemographic variables included age, sex, marital status, educational level, living alone, and monthly income. Participants were asked whether they had a physician’s diagnosis of cardiac failure, myocardial infarction, angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, fractures during the two preceding years (femoral or vertebral),

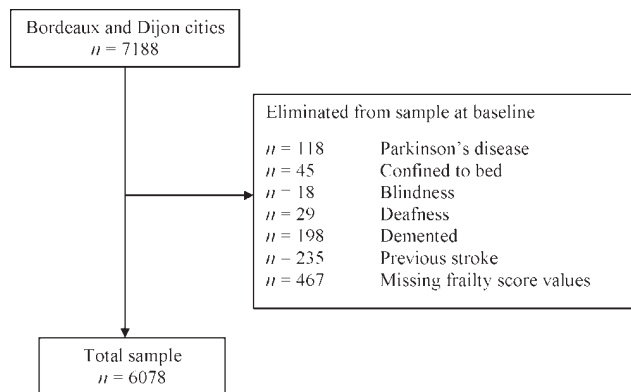


Figure 1. Assembly of the study sample selected among the Three-City Study.

cancer diagnosis, or arthrosis. Participants were considered as hypertensive if self-reported or systolic blood pressure was  $\geq 160$  mmHg or diastolic blood pressure was  $\geq 95$  mmHg or if they were on antihypertensive medications. Participants were considered as diabetics if self-reported or having high glucose level ( $\geq 7.0$  mmol/L) or they were on hypoglycemic treatment (oral diabetic medications or insulin). The presence of each of these diseases was summed up in a score ranging from 0 to 9, where a higher score indicates more chronic disease. Self-reported health was also recorded and treated as a categorical variable (good, regular, or poor).

Depressive symptoms were assessed using the CES-D [20-item version (22,28)]. For the multivariate analyses, the two questions used for the frailty definition were excluded from the total CES-D score. Depressive symptoms were used as a continuous variable, and a higher score represents a worse mood.

The Mini-Mental State Examination [MMSE (29)] was used to assess global cognitive function (0–30 points; higher score indicates better cognitive status).

Smoking status (nonsmoker, former smoker, or current smoker) and usual alcohol intake (nondrinker, former drinker, or current drinker) were self-reported.

Plasma cholesterol total levels were used as continuous variable.

### Sample

For the present research, only participants from two cities were considered, because in Montpellier, the timed walking test was not administered. Moreover, of the 7188 participants interviewed at baseline in Bordeaux and Dijon, those with conditions that could be a consequence of a single disease and not of generalized frailty as already proposed were excluded (3). In contrast, participants whose frailty status could not be determined (missing data) were also excluded (Figure 1). As expected, those excluded were significantly older (78.4 vs 74.1 years), more depressed (mean CES-D score 13.1 vs 8.1), and more likely to be disabled for mobility (80.6% vs 44.9%), IADL (29.3% vs 8.1%), and ADL (1.8% vs 0.4%). Data for 2354 (38.7%)

men and 3724 (61.3%) women, who had complete clinical and functional data at baseline, were finally included in the statistical analyses. Four-year incidence outcomes were computed as the sum of information concerning to the 2- and 4-year follow-ups.

### Statistical Analysis

Variables were described using arithmetic means and standard deviations or frequencies and proportions where appropriate. The following statistical procedures were used according to the characteristics of each variable: chi-square test for qualitative data or analysis of variance for continuous data. Post hoc comparisons among the three frailty subgroups were conducted for continuous variables where indicated (Bonferroni correction). To determine the predictive validity of frailty definition in this cohort study, separate logistic regression models were used to describe the unadjusted effect of frailty on the 4-year incidence of mobility, IADL and ADL disability, and hospitalization. In a second model, multivariate logistic regression analyses were used to study the effect of frailty adjusting for covariates (3,30–32): age, sex, education level, income, smoking status, alcohol use, number of chronic diseases, self-reported health, CES-D score, and MMSE score. Incidence of IADL disability was also adjusted for baseline mobility disability, whereas for the analyses of incident ADL disability, baseline mobility and IADL disability were included. Baseline disability (mobility, IADL, and ADL) was also taken into account in the model related to the incidence of hospitalization. Additional adjustment for cholesterol levels had negligible impact, hence was not included. Contrary to disability and hospitalization (for which data were obtained only at the time of the follow-ups), for mortality date of death was available and allowed us to determine hazard ratios. A Cox proportional hazards model with delayed entry, in which the time-scale was the individual's age, was performed to estimate the cumulative risk of death and later was also performed using all variables mentioned above (except age), including baseline functional status, with frailty status as the main explanatory variable. All statistical tests were performed at the 0.05 level, and 95% confidence intervals were given. Statistical tests were performed using SPSS for Windows (version 13.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

### RESULTS

The study sample comprised 6078 individuals. Mean age was 74.1 years (range 65–95 years), and 61.3% were women (Table 1). Hypertension (64%), arthrosis (14.9%), chronic obstructive pulmonary disease (13.4%), and diabetes (9.3%) were the most frequent chronic diseases, and 29.9% of participants reported 2 or more of the chronic diseases. Forty-five percent had disability for mobility, 8.1% for IADL, and only 0.4% for ADL at baseline. Disability was higher in women than in men for mobility (52.0% vs 34.8%, respectively;  $p < .001$ ) and IADL (9.6% vs 5.9%, respectively;  $p < .001$ ), but for ADL the difference was not significant (0.3% vs 0.4%, respectively;  $p = .166$ ). However, at older ages ( $\geq 85$  years), the differences between the sexes were statistically significant for the three domains of



Table 1. Sociodemographic Characteristics and Health Status of Participants With Frailty at Baseline (The Three-City Study)

| Variable                                  | All <i>N</i> = 6078 | Nonfrail <i>N</i> = 2756 | Prefrail <i>N</i> = 2896 | Frail <i>N</i> = 426     | <i>p</i> |
|-------------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Age, mean ( <i>SD</i> )                   | 74.1 (5.2)          | 73.5 (5.1) <sup>a</sup>  | 74.4 (5.2) <sup>b</sup>  | 76.6 (5.5) <sup>c</sup>  | <.001    |
| Female gender (%)                         | 61.3                | 57.0                     | 63.5                     | 77.2                     | <.001    |
| High education level (%) (>12 y)          | 17.0                | 17.8                     | 17.0                     | 12.0                     | .029     |
| Lives alone (%)                           | 37.4                | 35.7                     | 37.7                     | 47.6                     | <.001    |
| Monthly income <780 (%)                   | 5.4                 | 4.7                      | 5.7                      | 11.6                     | <.001    |
| Poor self-reported health (%)             | 4.4                 | 1.1                      | 5.0                      | 21.6                     | <.001    |
| Hypertension (%)                          | 64.0                | 63.9                     | 63.1                     | 70.9                     | .007     |
| Diabetes (%)                              | 9.3                 | 8.9                      | 10.1                     | 14.7                     | .008     |
| Cardiac failure (%)                       | 5.7                 | 3.9                      | 6.5                      | 11.5                     | <.001    |
| Myocardial infarction (%)                 | 4.6                 | 3.9                      | 5.0                      | 6.9                      | .009     |
| Angina pectoris (%)                       | 8.5                 | 6.2                      | 9.4                      | 16.8                     | <.001    |
| Chronic obstructive pulmonary disease (%) | 13.4                | 12.1                     | 13.7                     | 17.2                     | .221     |
| Fractures (%)                             | 6.4                 | 5.5                      | 6.9                      | 8.8                      | .010     |
| Cancer (%)                                | 5.3                 | 5.0                      | 5.5                      | 6.6                      | .350     |
| Arthrosis (%)                             | 14.9                | 11.0                     | 17.2                     | 26.4                     | <.001    |
| Chronic diseases, mean ( <i>SD</i> )      | 1.2 (1.0)           | 1.1 (0.9)                | 1.3 (1.0)                | 1.6 (1.1)                | <.001    |
| Current smoker (%)                        | 5.5                 | 4.8                      | 6.3                      | 4.2                      | <.001    |
| Current drinker (%)                       | 79.2                | 81.4                     | 79.3                     | 65.7                     | <.001    |
| MMSE score, mean ( <i>SD</i> )            | 27.4 (1.9)          | 27.5 (1.9) <sup>a</sup>  | 27.4 (1.9) <sup>b</sup>  | 26.9 (2.0) <sup>c</sup>  | <.001    |
| CES-D score, mean ( <i>SD</i> )           | 8.1 (7.4)           | 5.6 (5.21) <sup>a</sup>  | 9.3 (7.84) <sup>b</sup>  | 15.7 (9.30) <sup>c</sup> | <.001    |
| Cholesterol, mmol/L, mean ( <i>SD</i> )   | 5.81 (1.0)          | 5.79 (0.9)               | 5.82 (1.0)               | 5.85 (1.1)               | .356     |
| Disability for mobility (%)               | 44.9                | 34.9                     | 50.0                     | 81.9                     | <.001    |
| Disability ≥ 1 IADL task (%)              | 8.1                 | 4.3                      | 8.3                      | 32.8                     | <.001    |
| Disability ≥ 1 ADL task (%)               | 0.4                 | 0.2                      | 0.2                      | 3.3                      | <.001    |

Notes: Chronic diseases: hypertension, diabetes, cardiac failure, myocardial infarction, angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, fractures (femoral or vertebral), cancer, and arthrosis.

<sup>a,b,c</sup> Different letters indicate a statistically significant inter-group difference (Bonferroni's correction). *p* value represents the global test.

MMSE = Mini-Mental State Examination (0–30 points; higher score indicates better cognitive status); CES-D = Center for Epidemiological Studies-Depression scale (excluding the two questions used for the frailty definition; higher score indicates worse mood status); IADL = instrumental activities of daily living (self-reported disability); ADL = basic activities of daily living (self-reported disability).

disability ( $p < .001$ ). Fifty-four percent of participants reported to be completely autonomous for the three domains of disability evaluated.

Table 2 presents the percentage for each component of frailty. Frailty was present in 426 (7.0%) individuals. Baseline comparison of demographic and health characteristics according to frailty status are shown in Table 1. As expected, participants classified as frail were older ( $p < .001$ ), more likely to be female ( $p < .001$ ), and less educated ( $p = .029$ ), and they reported more chronic diseases ( $p < .001$ ), lower income ( $p < .001$ ), and poorer self-reported health status ( $p < .001$ ) in comparison to prefrail or nonfrail participants. This subgroup also reported smoking and alcohol consumption less frequently ( $p < .001$ ). In addition, the frail subgroup had a lower MMSE score ( $p < .001$ ) and more depressive symptoms ( $p < .001$ ) compared to the prefrail or nonfrail subgroups. Plasma cholesterol total levels were not statistically different among the three subgroups. Disability for mobility, IADL, and ADL activities at baseline was also significantly more frequent in the frail and prefrail subgroups in comparison to the nonfrail subgroup.

### Disability

After 4 years, among participants without mobility disability at baseline, 44.4% of the nonfrail, 54.9% of the prefrail, and 68.2% of the frail persons developed mobility disability. Incident IADL disability was 8.0%, 12.6%, and 26.4% among nonfrail, prefrail, and frail subgroups, respectively, whereas

incident ADL disability was 0.7%, 1.0%, and 2.7% in (respectively) nonfrail, prefrail, and frail participants.

The unadjusted results showed that, in comparison to the nonfrail subgroup, the prefrail and frail subgroups had

Table 2. Proportions of Frailty Components by Sex in the Three-City Study

|                                     | All<br><i>N</i> = 6078 | Men<br><i>N</i> = 2354 | Women<br><i>N</i> = 3724 |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Frequency of Frailty Components (%) |                        |                        |                          |
| Shrinking                           | 14.4                   | 9.3                    | 17.2                     |
| Weakness                            | 12.7                   | 9.1                    | 14.9                     |
| Exhaustion                          | 18.5                   | 13.7                   | 21.7                     |
| Slowness                            | 20.8                   | 20.6                   | 21.0                     |
| Low physical activity               | 23.3                   | 22.8                   | 23.7                     |
| Number of Frailty Components (%)    |                        |                        |                          |
| 0                                   | 45.3                   | 50.6                   | 42.0                     |
| 1                                   | 34.9                   | 34.9                   | 34.5                     |
| 2                                   | 12.7                   | 10.2                   | 14.3                     |
| 3                                   | 5.6                    | 3.4                    | 7.0                      |
| 4                                   | 1.3                    | 0.8                    | 1.5                      |
| 5                                   | 0.1                    | 0.1                    | 0.2                      |
| Total Frail (≥3 points)             | 7.0%                   | 4.3%                   | 8.7%                     |

Note: Shrinking: Unintentional weight loss  $\geq 3$  kg or a body mass index  $\leq 21$  kg/m<sup>2</sup>. Weakness: Answers “yes” to the question “Do you have difficulty rising from a chair?” Exhaustion: Self-reported, according to two questions from the Center for Epidemiological Studies-Depression scale. Slowness: Lowest quintile on timed 6-meter walking test (adjusted for sex and height). Low physical activity: Deny doing daily leisure activities (e.g., walking or gardening) and/or deny doing some sport activity per week.



Table 3. Incident 4-Year Disability by Frailty Status at Baseline (The Three-City Study)

|                      | Mobility Disability <i>N</i> = 3000 |           |          |                 | IADL Disability <i>N</i> = 5029 |           |          |                 | ADL Disability <i>N</i> = 5449 |            |          |                 |
|----------------------|-------------------------------------|-----------|----------|-----------------|---------------------------------|-----------|----------|-----------------|--------------------------------|------------|----------|-----------------|
|                      | Odds Ratio                          | 95% CI*   | <i>p</i> | <i>p</i> global | Odds Ratio                      | 95% CI*   | <i>p</i> | <i>p</i> global | Odds Ratio                     | 95% CI*    | <i>p</i> | <i>p</i> global |
| Unadjusted           |                                     |           |          |                 |                                 |           |          |                 |                                |            |          |                 |
| Frailty              |                                     |           |          | <.001           |                                 |           |          | .001            |                                |            |          | .001            |
| Nonfrail (reference) | 1                                   | —         | —        |                 | 1                               | —         | —        |                 | 1                              | —          | —        |                 |
| Prefrail             | 1.52                                | 1.31–1.76 | <.001    |                 | 1.76                            | 1.45–2.13 | <.001    |                 | 1.21                           | 0.71–2.07  | .484     |                 |
| Frail                | 2.68                                | 1.58–4.54 | <.001    |                 | 4.10                            | 2.96–5.66 | <.001    |                 | 10.76                          | 6.30–18.37 | <.001    |                 |
| Adjusted             |                                     |           |          |                 |                                 |           |          |                 |                                |            |          |                 |
| Frailty              |                                     |           |          | .002            |                                 |           |          | <.001           |                                |            |          | <.001           |
| Nonfrail (reference) | 1                                   | —         | —        |                 | 1                               | —         | —        |                 | 1                              | —          | —        |                 |
| Prefrail             | 1.33                                | 1.13–1.57 | <.001    |                 | 1.43                            | 1.15–1.78 | .001     |                 | 0.80                           | 0.47–1.46  | .556     |                 |
| Frail                | 1.58                                | 0.88–2.85 | .131     |                 | 2.10                            | 1.41–3.11 | <.001    |                 | 3.20                           | 1.57–6.52  | .001     |                 |

Notes: Adjusted for age, sex, education level, income, smoking status, alcohol use, number of chronic diseases, self-reported health, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale score (excluding the two questions used for the frailty definition), and Mini-Mental State Examination score. For incident instrumental activities of daily living (IADL) disability, odds ratios were also adjusted for baseline mobility disability. For incident basic activities of daily living (ADL) disability odds ratios were adjusted for baseline mobility and IADL disability.

CI = confidence interval.

significantly higher risks of incident disability for mobility and IADL. However, for incident ADL disability, there were significant differences between frail and nonfrail participants, but not between prefrail and nonfrail participants (Table 3). Multivariate logistic regression analyses showed that, after adjusting for sociodemographic and health covariates, there were significant differences between the prefrail and nonfrail subgroups, but not between frail and nonfrail participants for the incidence of disability for mobility. For incident ADL disability, there were significant differences between frail and nonfrail, but not between prefrail and nonfrail participants, whereas for incident IADL disability, the relationship between prefrail and nonfrail, and frail and nonfrail subgroups remained significant (Table 3).

Table 4. Incident 4-Year Hospitalization by Frailty Status at Baseline (The Three-City Study)

|                      | Hospitalization |           |          |                 |
|----------------------|-----------------|-----------|----------|-----------------|
|                      | Odds Ratio      | 95% CI    | <i>p</i> | <i>p</i> global |
| Unadjusted           |                 |           |          |                 |
| Frailty              |                 |           |          | < .001          |
| Nonfrail (reference) | 1               | —         | —        |                 |
| Prefrail             | 1.18            | 1.04–1.35 | .012     |                 |
| Frail                | 1.69            | 1.32–2.16 | <.001    |                 |
| Adjusted             |                 |           |          |                 |
| Frailty              |                 |           |          | .051            |
| Nonfrail (reference) | 1               | —         | —        |                 |
| Prefrail             | 1.14            | 0.98–1.31 | .081     |                 |
| Frail                | 1.36            | 1.01–1.81 | .042     |                 |

Notes: Adjusted by age, sex, education level, income, smoking status, alcohol use, number of chronic diseases, self-reported health, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale score (excluding the two questions included in the frailty definition), Mini-Mental State Examination score, and baseline disability (mobility, instrumental activities of daily living, and basic activities of daily living).

CI = confidence interval.

### Hospitalization

After 4 years of follow-up, 31.3% of the frail subgroup and 23.8% of prefrail participants had an incident hospitalization, compared to 20.3% of nonfrail participants.

The unadjusted regression analyses showed that prefrail and frail statuses were significantly associated with the incidence of hospitalization (Table 4). Multivariate logistic regression analyses showed that, after adjusting for all covariates mentioned above, including disability for mobility, IADL, and ADL at baseline, there were significant differences between frail and nonfrail, but not between prefrail and nonfrail subgroups associated to incident hospitalization; however, the overall association was only marginally significant.

### Mortality

Incidence of death was 5.2% (316) at the 4-year follow-up. Cumulative mortality was 11.5%, 5.5%, and 4.4% in frail, prefrail, and nonfrail participants, respectively.

The unadjusted Cox proportional hazards model showed that, in comparison to being nonfrail, being frail at baseline significantly increased the risk of cumulative death at 4 years, whereas there were no significant differences between prefrail and nonfrail participants (Table 5). After adjusting for sociodemographic and health covariates (including disability for mobility, IADL, and ADL at baseline), frailty was no longer a statistically significant predictor of death (Table 5 and Figure 2).

### DISCUSSION

The main purpose of this research was to describe the characteristics and prognosis of elderly participants defined as frail in a large sample of French community-dwelling people. The results obtained in this study partially replicate those previously described in North America and other countries of Europe regarding the relationship of frailty with adverse outcomes. Nonetheless, our results contribute to reinforce the predictive validity of the concept of frailty,

Table 5. Hazard Ratio of Death Estimates Over the 4-Year Follow-Up (The Three-City Study)

|                      | Death         |           |          |                 |
|----------------------|---------------|-----------|----------|-----------------|
|                      | Hazard Ratio* | 95% CI    | <i>p</i> | <i>p</i> Global |
| Unadjusted           |               |           |          |                 |
| Frailty              |               |           |          | .048            |
| Nonfrail (reference) | 1             | —         | —        |                 |
| Prefrail             | 1.17          | 0.92–1.50 | .197     |                 |
| Frail                | 1.54          | 1.09–2.17 | .015     |                 |
| Adjusted             |               |           |          |                 |
| Frailty              |               |           |          | .465            |
| Nonfrail (reference) | 1             | —         | —        |                 |
| Prefrail             | 1.17          | 0.90–1.54 | .234     |                 |
| Frail                | 1.21          | 0.78–1.87 | .397     |                 |

Notes: Adjusted for sex, education level, income, smoking status, alcohol use, number of chronic diseases, self-reported health, Center for Epidemiologic Studies-Depression scale score (excluding the two questions included in the frailty definition), Mini-Mental State Examination score, and baseline disability (mobility, IADL, and ADL).

\*Cox proportional hazards model with delayed entry.  
CI = confidence interval.

particularly for certain components of disability, and consequently the health status of the elderly population. The phenotype of frailty used in the present research was an independent predictor of the incidence of disability for IADL and ADL and of hospitalization, even adjusting for potential confounding variables. By showing the relationship between frailty and adverse health-related outcomes in a population having different lifestyle and eating habits, these findings partially resemble those reported in Italian, African American, and Mexican American populations where the same five components of frailty, as defined by Fried and colleagues, were considered (30–32). However, the prevalence of frailty has shown an important variability across populations (e.g., 8.8% for Italians, 12.7% for African Americans, or 20% for Mexican Americans), which could represent an independent association of race with frailty that is not explained by worse health, educational level, or lower socioeconomic status but rather by a different incidence and/or a different duration of this entity (32). This variability, as well as the severity of frailty among populations, could also explain the different incidence for

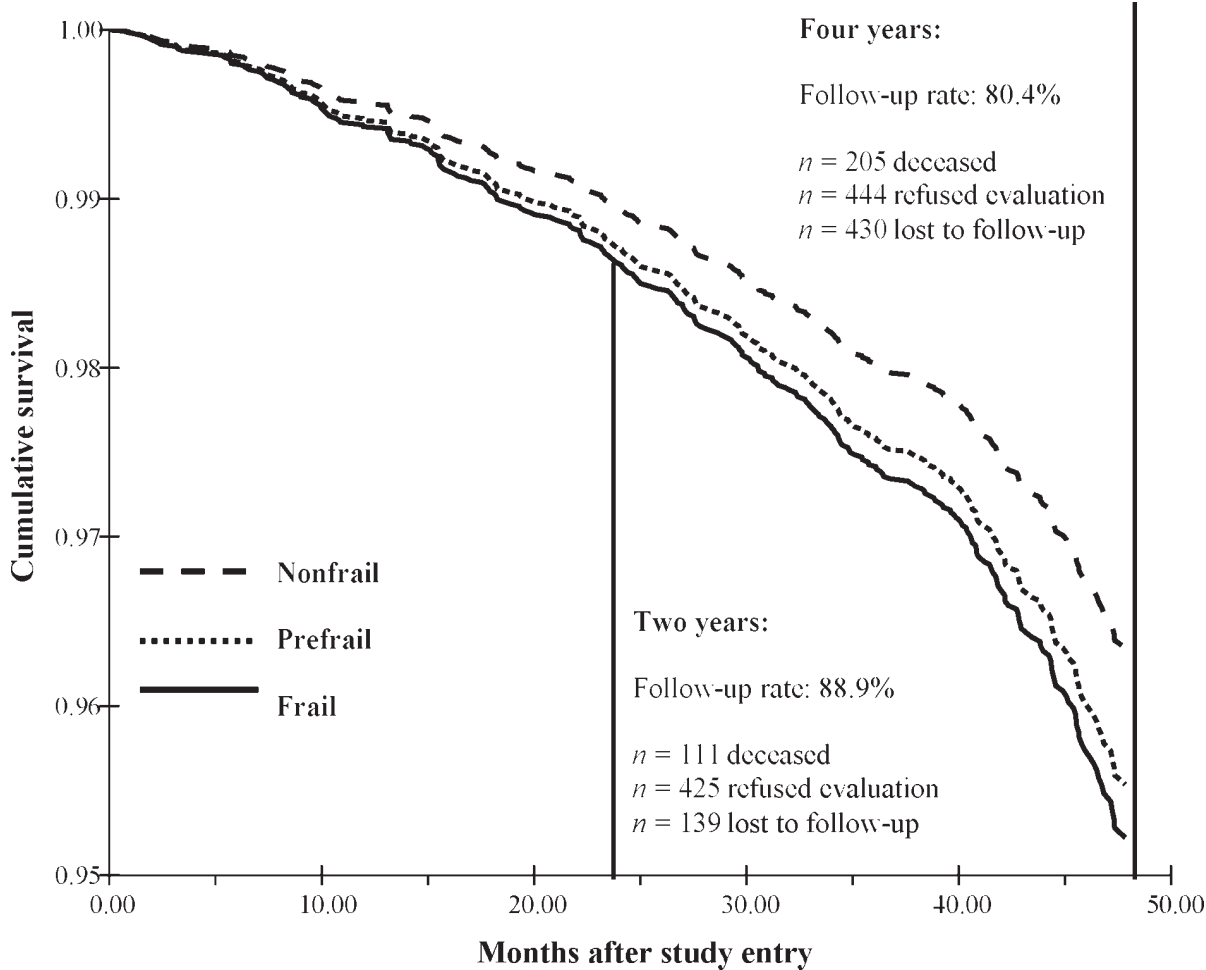


Figure 2. Survival curve estimate (adjusted) over the 4 years of follow-up according to frailty status at baseline. The Three-City Study.

certain adverse outcomes. A genetic basis for differences is also plausible.

The main limitation of this study may be the use of slightly different measures to define frailty criteria [because the measures originally used by Fried and colleagues (3) were not available in the 3C Study]. Using incomplete scales in multivariate analyses may be a limit also. In particular, with the exclusion of two items from the CES-D, the modified score slightly differs from the validated one. This score was computed to minimize the colinearity between frailty and mood. In addition, exclusion of participants with missing frailty scores (around 6.5% from the original sample) could induce a selection bias and affected the results, and a lack of power could explain the lack of relationship between all subgroups of frailty with the adverse outcomes in the adjusted analyses.

Nonetheless, despite these limits, the prevalence of frailty in elderly French persons (around 7%) was similar to that reported in other studies carried out in community-dwelling white people. Indeed, persons classified as frail were more likely to be older and female or to have more health problems. Besides the association with comorbidity and disability, adverse social conditions such as living alone or low income were also more frequent among frail and prefrail people. However, it is necessary to insist that frailty overlapped, but is not synonymous with, comorbidity and disability. Thus, as shown, not all frail participants were disabled at baseline, and not all who had a 4-year incident disability were frail at baseline. These findings support the hypothesis that frailty often precedes disability and that they are distinct entities. However, even if in this study the strength of the association between frailty and incident IADL and ADL disability was as previously reported, the phenomenon was not a statistically significant predictor of incident mobility disability after adjusting for multiple covariates. The exclusion of individuals with a prior mobility disability led to the exclusion of the most vulnerable persons, reducing substantially the risk for incident mobility disability.

In contrast, the amplitude of the confidence intervals in the significant strength of association between frailty and ADL disability in multivariate analyses may be explained by the low number of participants affected by this disability over time, possibly because of the general good health of participants at baseline or the relatively short period of follow-up (4 years).

Using data from the Women's Health and Aging Studies I and II, Bandeen-Roche and colleagues analyzed the number of categories or "classes" of frailty that are necessary to better capture its heterogeneity (two-class model: nonfrail and frail; three-class model: nonfrail, prefrail, and frail). The results showed that the two-category model is the most relevant. Considering our results showing that only one of the categories of frailty was associated with the incidence of mobility and ADL disability, and hospitalization, our study also suggests that the two-class model performs better than the three-class model. As it has been proposed, frailty may represent one extreme of a health continuum, and the inconsistency of an "intermediate condition" in predicting middle-term adverse outcomes could be explained by the

longer duration of this status before "true frailty" and its consequences manifest.

In addition to physical aspects, other domains have to be considered to define frailty (33,34). Among the age-related conditions that could potentially be included, cognitive impairment is a good candidate. In this study, frail participants showed worse performance on the MMSE in comparison to prefrail and nonfrail subgroups. Although previously reported (35,36), the relationship between frailty and cognitive decline is largely debated. Both could share etiologic mechanisms, including chronic inflammation (37).

Fried's definition of frailty proves to be reproducible and relevant to predict different adverse outcomes through different populations showing its predictive validity. The use of a standardized phenotype will lead to a comparison between different populations and will possibly serve to identify etiologic factors, components, or other correlates of frailty. This approach may be an acceptable option and awaits studies that consider the frailty concept as their principal objective of research. Nevertheless, important advances have occurred in the field with the proposal of methodological guidelines to include frail people in future research (38).

Despite the limits previously mentioned, this study has several strengths. Previous research in frailty has been conducted in France (39,40). However, this is the first one that uses a definition of frailty widely acknowledged to identify the affected individuals and to report its characteristics and prognosis. In addition, the study was conducted in a large population-based sample and had a prospective design.

Exploration of other possible dominions of frailty is necessary. Understanding the medical, biological, and environmental factors that contribute to the phenomenon of frailty is the goal of current research in the field (38). Elderly persons who are frail would benefit from complex, multidisciplinary care compared with usual care (41,42), which explains why efforts must be directed to detect this clinical state before irreversible disability or other adverse outcomes appear. Prospective research is required to ascertain whether intervention programs targeting frail persons may delay or reverse disability and loss of autonomy.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen-Bordeaux 2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The Three-City study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutualité Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), Institut de la Longévité, Conseils Régionaux d'Aquitaine et Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques." J. A. Ávila-Funes was supported by a Bourse Charcot (2006–2007) from the Ministère des Affaires Étrangères in France.

This paper was presented, in part, as a poster at the 60th Annual Scientific Meeting of The Gerontological Society of America in San Francisco, California (November 16–20, 2007).

#### CORRESPONDENCE

Address correspondence to Jean-François Dartigues, MD, PhD, Centre de Recherche INSERM, U897, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr

## REFERENCES

- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:991–1001.
- Bortz WM 2nd. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci.* 2002;57A:M283–M288.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001;56A:M146–M156.
- Fried LP, Hadley EC, Walston JD, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2005;2005:pe24.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:731–737.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:722–727.
- Chin A, Paw MJ, Dekker JM, et al. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:1015–1021.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet.* 1999;353:205–206.
- Syddall H, Cooper C, Martin F, et al. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing.* 2003;32:650–656.
- Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:1675–1680.
- van Iersel MB, Rikkers MG. Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:728–729.
- Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:738–743.
- Bortz WM 2nd. The physics of frailty. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41: 1004–1008.
- Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, et al. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr.* 2002;2:1.
- Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1321–1330.
- Bandein-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:262–266.
- Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing.* 2005;34:432–434.
- The 3C study group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology.* 2003;22:316–325.
- Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 2006;10:466–485.
- Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, et al. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology.* 2003;60:117–119.
- Larrieu S, Peres K, Letenneur L, et al. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1555–1560.
- Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1997;1:385–401.
- Rantanen T, Pertti E, Kauppinen M, et al. Maximal isometric muscle strength and socioeconomic status, health, and physical activity in 75-year-old persons. *J Aging Phys Act.* 1994;2:206–220.
- Jackson AW, Morrow JR Jr, Bowles HR, et al. Construct validity evidence for single-response items to estimate physical activity levels in large sample studies. *Res Q Exerc Sport.* 2007;78:24–31.
- Rosow I, Breslau N. A Guttman Health Scale for the aged. *J Gerontol.* 1969;21:557–560.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179–186.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, et al. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970;10:20–30.
- Fuhrer R, Rouillon F, Lellouch J. Diagnostic reliability among French psychiatrists using DSM-III criteria. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73: 12–16.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–198.
- Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, et al. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1524–1531.
- Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1142–1148.
- Hirsch C, Anderson ML, Newman A, et al. The association of race with frailty: the cardiovascular health study. *Ann Epidemiol.* 2006;16:545–553.
- Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1069–1070.
- Studenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ, et al. Clinical global impression of change in physical frailty: development of a measure based on clinical judgment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1560–1566.
- Gill TM, Williams CS, Richardson ED, et al. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol Med Sci.* 1996;51A:M283–M288.
- Rockwood K, Fox RA, Stolee P, et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ.* 1994;150:489–495.
- Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333–2341.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:625–634.
- Vellas B, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, et al. Falls, frailty and osteoporosis in the elderly: a public health problem. *Rev Med Interne.* 2000;21:608–613.
- Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, et al. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol Med Sci.* 2001;56A:M448–M453.
- Rockwood K, Stadnyk K, Carver D, et al. A clinimetric evaluation of specialized geriatric care for rural dwelling, frail older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1080–1085.
- Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med.* 2002;347:1068–1074.

Received July 12, 2007

Accepted January 21, 2008

Decision Editor: Luigi Ferrucci, MD, PhD

C.

**Ávila-Funes JA**, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, Carrière I, Tavernier B, Tzurio C, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes : The Three-City Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57(3):453-461.

## Résumé

### *Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes : The Three-City Study*

Dans l'hypothèse que la fragilité et la fonction cognitive sont des conditions intriquées et que les deux exercent un effet synergique sur la survenue des événements délétères pour la santé, il nous a paru pertinent d'analyser ces deux conditions de manière conjointe. La présente étude a donc pour but de savoir si la prise en compte d'un déficit cognitif améliore sa validité prédictive. Il s'agit d'une étude longitudinale, avec 4 ans de suivi, de 6,030 personnes âgées entre 65 et 95 ans suivies dans le cadre de l'étude des Trois Cités (3C). La fragilité a été définie par le phénotype développé dans la *Cardiovascular Health Study* (perte de poids, faible endurance, activité physique basse, ralentissement et épuisement auto-déclaré). Les participants ont été considérés comme fragiles s'ils avaient trois ou plus parmi les cinq critères de fragilité ; ils ont été considérés comme pré-fragiles s'ils remplissaient un ou deux critères et non-fragiles s'ils n'en présentaient aucun. Le quartile le plus bas dans deux tests neuropsychologiques [le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) et l'*Isaacs Set Test* (IST)] a été utilisé pour identifier les sujets ayant des performances cognitives basses. Pour la présente analyse, les sujets ayant un diagnostic de démence à l'entrée dans l'étude ont été exclus. La validité prédictive du phénotype de fragilité pour la survenue d'une incapacité [pour la mobilité (*Guttman health scale*), les activités instrumentales (*Lawton & Brody scale*) et de base (*Katz ADL scale*) de la vie quotidienne], d'une hospitalisation, d'une démence ou de décès a été estimée d'abord pour les trois sous-groupes de fragilité (fragile, pré-fragile et non-fragile). Dans un deuxième temps, les analyses ont été faites pour les 3 sous-groupes de fragilité mais cette fois en stratifiant selon la présence ou l'absence d'un déficit cognitif. Des



analyses de régression logistique et de Cox à entrée retardée, uni- et multivariées ont été utilisées.

La moyenne d'âge était de 74,1 ans (ÉT = 5,2) et 61,2% étaient des femmes. La fréquence de la fragilité était de 7%. Le déficit cognitif était présent chez 10%, 12% et 22% des non-fragiles, pré-fragiles et fragiles, respectivement. Ceux classés comme fragiles avaient un score significativement plus bas au MMSE et à l'IST par rapport aux sujets pré-fragiles et non-fragiles. De la même manière, les participants fragiles avaient plus de plaintes cognitives que les pré-fragiles et les non-fragiles. Les résultats multivariés ont montré que les personnes présentant un déficit cognitif et un syndrome de fragilité simultanément avaient un risque augmenté de développer une incapacité pour les AVQ instrumentales [Odds Ratio (OR) = 3,17 ; Intervalles de Confiance au 95% (IC) = 1,47 à 6,83] et les AVQ de base (OR = 5,60 ; IC 95% = 2,13 à 14,70) au cours des 4 ans de suivi. Les risques d'une incapacité pour la mobilité incidente (OR = 3,88 ; IC 95% = 0,78 à 19,4) et d'hospitalisation (OR = 1,90 ; IC 95% 1,09 à 3,31) étaient statistiquement marginaux. Par contre, la fragilité n'était pas un prédicteur statistiquement significatif de mortalité.

De manière intéressante, le risque de démence incidente était augmenté seulement pour les groupes de participants présentant un déficit cognitif indépendamment de leur statut de fragilité. Dans cette étude, la prise en compte du déficit cognitif améliore la validité prédictive du phénotype de fragilité proposé par Fried et collaborateurs car il identifie les sujets à risque pour des événements de santé délétères dans ce sous-groupe particulier de personnes. Par conséquent, on peut faire l'hypothèse qu'adopter ce point de vue plus holistique du phénotype de la fragilité intégrant la prise en compte d'un déficit cognitif, pourrait éviter de priver les personnes âgées touchées par cet autre composant potentiel de la fragilité d'interventions à but préventif (ou curatif lorsqu'elles seront disponibles) vis-à-vis de la démence. Dans tous les

cas, en raison d'une interaction potentielle entre la fragilité et le déficit cognitif, une attention particulière doit être accordée aux individus présentant les deux conditions simultanément.



# Cognitive Impairment Improves the Predictive Validity of the Phenotype of Frailty for Adverse Health Outcomes: The Three-City Study

José Alberto Ávila-Funes, MD, MSc,<sup>\*†‡</sup> Hélène Amieva, PhD,<sup>\*</sup> Pascale Barberger-Gateau, MD, PhD,<sup>\*†</sup> Mélanie Le Goff, MSc,<sup>\*†</sup> Nadine Raoux, MSc,<sup>\*†</sup> Karen Ritchie, PhD,<sup>§</sup> Isabelle Carrière, PhD,<sup>§</sup> Béatrice Tavernier, MD,<sup>||</sup> Christophe Tzourio, PhD,<sup>#</sup> Luis Miguel Gutiérrez-Robledo, MD, PhD,<sup>‡</sup> and Jean-François Dartigues, MD, PhD<sup>\*†</sup>

**OBJECTIVES:** To determine whether adding cognitive impairment to frailty improves its predictive validity for adverse health outcomes.

**DESIGN:** Four-year longitudinal study.

**SETTING:** The French Three-City Study.

**PARTICIPANTS:** Six thousand thirty community-dwelling persons aged 65 to 95.

**MEASUREMENTS:** Frailty was defined as having at least three of the following criteria: weight loss, weakness, exhaustion, slowness, and low physical activity. Subjects meeting one or two criteria were prefrail and those meeting none as nonfrail. The lowest quartile in the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Isaacs Set Test (IST) was used to identify subjects with cognitive impairment. The predictive validity of frailty for incident disability, hospitalization, dementia, and death was calculated first for frailty subgroups and then rerun after stratification according to the presence or absence of cognitive impairment.

**RESULTS:** Four hundred twenty-one individuals (7%) met frailty criteria. Cognitive impairment was present in 10%, 12%, and 22% of the nonfrail, prefrail, and frail subjects, respectively. Those classified as frail scored lower on the MMSE and IST than those classified as prefrail and nonfrail. After adjustment, frail persons with cognitive impairment were significantly more likely to develop disability in activities of daily living (ADLs) and instrumental ADLs over the following 4 years. The risk of incident mobility disability and hospitalization was marginally greater. Incident dementia

was greater in the groups with cognitive impairment irrespective of their frailty status. Conversely, frailty was not a significant predictor of mortality.

**CONCLUSION:** Cognitive impairment improves the predictive validity of the operational definition of frailty, because it increases the risk of adverse health outcomes in this particular subgroup of the elderly population. *J Am Geriatr Soc* 57:453–461, 2009.

**Key words:** frailty; dementia; cognitive impairment; predictive validity

Frailty is considered in geriatrics to be a clinical syndrome characterized by decreased resilience and physiological reserves. It is generally associated with a greater risk of health-related problems, hospitalization, and death.<sup>1,2</sup> In the absence of biological markers, various operational definitions aimed at identifying elderly persons vulnerable to adverse health outcomes have been proposed. An operational definition recently proposed is now widely used.<sup>1</sup> According to this classification, frailty is present when at least three of the following five components are identified: weight loss, self-reported exhaustion, weakness, slow walking speed, and low physical activity. This definition has been demonstrated to have high predictive validity for adverse health-related outcomes in different populations.<sup>3–7</sup> Although this definition remains the most widely used, inclusion of other common age-related conditions has been a topic of considerable debate. Of the age-related conditions that could potentially be included, cognitive impairment is a good candidate. Cognition has already been considered as a component of frailty, and it has been demonstrated that it is associated with adverse health outcomes.<sup>8,9</sup> Several studies have reported that physical frailty

From the <sup>\*</sup>Centre de Recherche Inserm, U897, Bordeaux, France; <sup>†</sup>University Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France; <sup>‡</sup>Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias, Médicas, y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; <sup>§</sup>Inserm, U888, Montpellier, France; University Montpellier 1, Montpellier, France; <sup>||</sup>Department of Geriatrics, Centre de Champmaillot CHU, Dijon, France; and <sup>#</sup>Inserm, U708, Paris, France.

Address correspondence to Jean-François Dartigues, Centre de recherche Inserm, U897, 146, rue Léo Saignat, 33076, Bordeaux cedex, France. E-mail: jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x

is associated with low cognitive performance<sup>10,11</sup> and incidence of Alzheimer's disease (AD).<sup>12</sup> Therefore, it is important to investigate whether adding cognitive impairment to the current operational criteria defining frailty could improve the definition and increase its predictive validity with regard to adverse health outcomes.

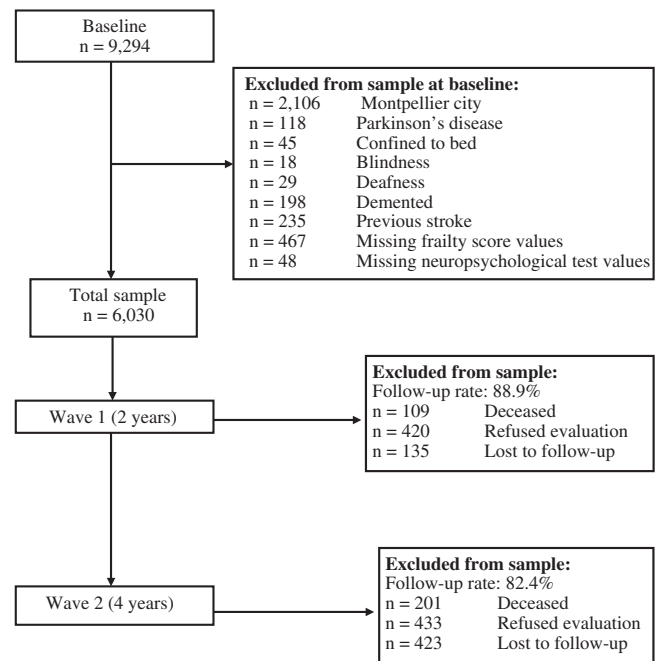
The aim of the present study was to investigate, in a large sample of community-dwelling elderly French people, the utility of incorporating cognitive impairment into the frailty phenotype. In particular, this study examined whether, after adjustment for potential confounders, there is additive risk of adverse outcomes such as incident disability, hospitalization, dementia, and mortality associated with the co-occurrence of frailty and cognitive impairment at baseline.

## METHODS

### Study Population

The participants of the present study represent a subset of the Three-City (3C) Study, a multicenter study designed to evaluate the risk of dementia and cognitive impairment attributable to vascular factors. Its methodology and the baseline characteristics of the participants have been previously describe in detail.<sup>13</sup> Briefly, it is a 4-year cohort study of 3,650 men and 5,644 women aged 65 and older, initially noninstitutionalized. The sample was drawn from a random sample obtained from the electoral rolls of three French cities—Bordeaux (southwest), Dijon (central east), and Montpellier (southeast)—between 1999 and 2000. Two follow-ups have been conducted (2001/02 and 2003/04). The first step of the sampling procedure was to select administrative districts in each city. Eligible inhabitants of the selected districts were then invited to participate in the study. A personal letter was sent to all potential subjects inviting them to participate and including a brief description of the study protocol and an acceptance/refusal form. All of the participants signed an informed consent. Trained nurses and psychologists collected a large amount of information during a face-to-face interview, including sociodemographic characteristics, educational level, and lifestyle information. Additionally, a clinical examination included blood pressure, anthropometric measurements, cognitive evaluation and diagnosis of dementia, and biological parameters. Self-report of chronic diseases, medication use, depressive symptoms, and functional status were also recorded. The ethical committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre approved the 3C Study.

For the present study, only participants from Bordeaux and Dijon were considered, because there was no information about the timed walking test in Montpellier. Participants from Montpellier were significantly younger (72.8 vs 74.1) and less likely to be disabled for mobility (41.1% vs 49.4%) or instrumental activities of daily living (IADLs; 6.7% vs 12.0%) than those from Bordeaux and Dijon. In the 7,188 participants interviewed at baseline in the two cities, subjects with conditions that could be a consequence of a single disease and not of frailty (including dementia) were excluded, as proposed in the phenotype.<sup>1</sup> Individuals whose frailty status could not be determined (missing data) were also excluded (Figure 1). Data for 2,340 or 3,650 (64.1%) men and 3,690 or 5,644 (65.4%) women, who had



The numbers of participants excluded in both waves are not additive.

**Figure 1.** Assembly of the study sample selected from the Three-City Study.

complete clinical, cognitive, and functional data at baseline, were included in the statistical analyses.

### Definition of Frailty

Frailty was defined according to the five components proposed.<sup>1</sup> The predictive validity of this definition has been previously reported for this population.<sup>7</sup> Weight loss was defined as self-report of recent and unintentional weight loss of 3 kg or more or a body mass index (BMI, calculated from anthropometrical measurements) lower than 21 kg/m<sup>2</sup>; 13.9% of the participants had at least one of two criteria, of which 35% had weight loss of 3 kg or more, 67% had a BMI lower than 21 kg/m<sup>2</sup>, and 5% had both conditions. Exhaustion was determined according to two questions similar to those in the Cardiovascular Health Study: "I felt that everything I did was an effort" and "I could not get going."<sup>1,15</sup> Slowness was defined as the lowest quintile on a timed 6-m walking test, at usual pace, adjusted for sex and height, among participants of this study. Participants answering "yes" to the question "Do you have difficulty rising from a chair?" were categorized as frail for weakness. Low physical activity was established in participants who denied doing daily leisure activities such as walking or gardening or participating in athletic activity at least once a week. As proposed, subjects meeting three or more criteria were classified as frail, those meeting one or two as prefrail, and those meeting none as nonfrail.<sup>1</sup>

### Defining Cognitive Impairment

To identify subjects with low cognitive performances at baseline, two neuropsychological tests were used. The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a summed score evaluating various dimensions of cognition (memory,

calculation, orientation in space and time, language, and word recognition).<sup>16</sup> Scores range from 0 to 30, with higher scores indicating better cognitive status. The Isaacs Set Test (IST) assesses verbal fluency abilities and speed of verbal production.<sup>17</sup> Subjects give a list of words belonging to a specific semantic category in 30 seconds. Four semantic categories were successively used (cities, fruits, animals, and colors). The total number of items named is the score, with higher score indicating better cognitive status.

The MMSE and the IST were chosen as markers of global cognitive performance because of their sensitivity to detecting low performance several years before the diagnosis of dementia.<sup>18</sup> Given that both tests have an abnormal score distribution, four levels of cognitive function were defined according to the quartiles of scores distribution. The lowest quartile of the distribution indicates the worst performance. Subjects in the lowest quartile in both tests were considered to be cognitively impaired.

### Outcomes

Three measurements of disability were investigated as outcomes: mobility, IADLs, and activities of daily living (ADLs). Mobility was assessed according to the Rosow-Breslau scale:<sup>19</sup> doing heavy housework, walking half a mile, and going up the stairs. For IADLs, participants indicated whether they were able to perform eight IADLs based on the Lawton-Brody scale, such as using a telephone, being responsible for their own medication, managing money, ability to use public or private transport, shopping, grooming, doing housework, and doing laundry (the three last ones only asked of women).<sup>20</sup> For ADLs, participants were asked whether they needed help for any task on the Katz ADL scale (bathing, dressing, transferring from bed to chair, toileting, and feeding).<sup>21</sup> For each domain of disability, if participants indicated that they were unable to perform one or more activities without help, they were considered as having a mobility, IADL, or ADL disability.<sup>19–21</sup> The first episode of disability was taken into account, and 4-year incident disability was established only in subjects without prevalent disability in the same domain at baseline.

Four-year incident hospitalization was considered when the participants indicated it at the first (2 years) or subsequent (4 years) follow-up interview. Cause and time of death was obtained from interviews with family or from medical records over the 4-year follow-up.

The prevalence and incidence of all types of dementia was obtained at baseline and at each of the two follow-ups, and the time to diagnosis was considered. Diagnosis of dementia was based on a three-step procedure.<sup>13</sup> A trained psychologist administered a battery of neuropsychological tests. A neurologist examined all participants in Bordeaux and Montpellier at baseline, whereas in Dijon only those who screened positive underwent further examination. At follow-up, a neurologist examined the participants who were suspected of incident dementia based on their neuropsychological performance. Finally, an independent committee of neurologists reviewed all potential prevalent and incident cases of dementia to obtain a consensus on diagnosis according to the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.<sup>22</sup>

### Covariates

Sociodemographic variables were age, sex, living alone, and monthly income. Educational level was defined as a five-level variable: no school or primary without diploma, primary with diploma, secondary without a baccalaureate degree, baccalaureate or university degree, and postgraduate degree. The presence of nine chronic diseases was summed up in a score ranging from 0 to 9, with a higher score indicating more chronic disease. Self-reported health was recorded and treated as a categorical variable (good, regular, poor).

Depressive symptoms were assessed using the Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; 20-item version).<sup>15</sup> For the multivariate analyses, the questions used to document the exhaustion criterion of the frailty definition were excluded from the total CES-D score.<sup>1</sup> This variable was treated as continuous, with higher scores indicating worse mood.

Smoking status (nonsmoker, former smoker, current smoker) and usual alcohol intake (nondrinker, former drinker, current drinker) were self-reported.

The apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele was used as a covariate in the model only to analyze the cumulative risk of dementia.

The presence or absence of subjective cognitive complaints was evaluated using seven different questions. Participants were asked about forgetfulness; difficulties with calculation; difficulties in remembering recent events or new information and in remembering old memories; difficulties finding words; difficulties finding their way in the neighborhood or in town; and complaints about cognition to a general practitioner or specialist.

### Statistical Analysis

Variables were described using arithmetic means and standard deviations or frequencies and proportions, where appropriate. The prefrail and frail subgroups were compared with the nonfrail subgroup. In addition, six groups were created to analyze the association between frailty status and cognitive impairment with adverse outcomes: nonfrail without cognitive impairment, nonfrail with cognitive impairment, prefrail without cognitive impairment, prefrail with cognitive impairment, frail without cognitive impairment, and frail with cognitive impairment. The chi-square test or analysis of variance were used to analyze variables. Post hoc comparisons between the frailty subgroups were conducted for continuous variables where indicated (Bonferroni correction). Separate logistic regression models were used to describe the unadjusted effect of the frailty phenotype, including cognitive impairment, on 4-year incident mobility, IADL disability, ADL disability, and hospitalization. Multivariate logistic regression analyses were used to study the same effects after adjusting for multiple covariates (age, sex, education level, income, smoking status, drinking status, number of chronic diseases, self-reported health, and CES-D score). Incident IADL disability was also adjusted for baseline mobility disability, and baseline mobility and IADL disability were included for the analyses of incidence of ADL disability. Baseline disability (mobility, IADL, and ADL) was taken into account in the model related to incident hospitalization. A Cox

proportional hazards model with delayed entry, in which the time-scale was the individuals' age, was used to estimate the cumulative risk of death and dementia. Finally, covariate-adjusted Cox models with delayed entry were performed using all variables mentioned above (except age). The apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele was also included in the adjusted model of the risk of dementia. All statistical tests were performed at the 0.05 level, and 95% confidence intervals (CIs) were given. Statistical tests were performed using SPSS software for Windows (version 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

### Sample Characteristics

The study sample included 6,030 participants. Table 1 shows the sociodemographic characteristics and health status of participants at baseline. Mean age  $\pm$  standard deviation was  $74.1 \pm 5.2$ , and 61.2% were women. Hypertension was the most frequent chronic disease (64.0%). At baseline, 44.9% had disability for mobility, 8.0% for IADLs, and 0.4% for ADLs. Frailty was present in 421 (7.0%) individuals.

Two hundred seventy-four of 2,738 nonfrail individuals (10.0%), 345 of 2,871 prefrail subjects (12.0%), and 92 of 421 frail participants (21.9%) had cognitive impairment (Table 2). The individuals who were nonfrail and who

had no evidence of cognitive impairment were younger ( $P < .001$ ), more likely to be male ( $P < .001$ ), and more educated ( $P < .010$ ) and reported fewer chronic diseases ( $P < .001$ ). In addition, this subgroup also had better self-reported health ( $P < .001$ ); lower frequency of depressive symptoms ( $P < .001$ ); and less mobility ( $P < .001$ ), IADL ( $P < .001$ ), and ADL ( $P < .001$ ) disability.

Table 2 presents the cognitive profile of participants according to their frailty status. Those classified as frail at baseline reported significantly more depressive symptoms and subjective cognitive complaints than prefrail or nonfrail subjects. In addition, the frail subgroup showed worse performance on the IST and MMSE tests than prefrail and nonfrail subgroups ( $P < .001$  for each test), although the frequency of the apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele did not differ between the three subgroups. Nonfrail participants without cognitive impairment had fewer subjective cognitive complaints than the other five subgroups.

### Disability

After 4 years of follow-up, the incidence of disability for mobility, IADLs, and ADLs was 68.2%, 25.5%, and 9.4%, respectively, although the incidence of disability was different when cognitive impairment was considered. In participants classified as frail at baseline, incident disability for mobility, IADLs, and ADLs was 64.8%, 23.3%, and 7.5%, respectively, for those not cognitively impaired and 83.3%, 35.6% and 16.9%, respectively, for those with cognitive impairment.

The unadjusted results showed that the prefrail and frail subgroups had significantly higher risk of incident disability for mobility, IADLs, and ADLs than the nonfrail subgroup, although for the three types of incident disability, the risk of disability was also significantly higher in the frail subgroup with cognitive impairment than in that without cognitive impairment.

Multivariate logistic regression analyses showed that, after adjusting for sociodemographic and health covariates, there were significant differences between the prefrail and nonfrail subgroups but not between the frail and nonfrail subgroups for the incidence of disability for mobility (Table 3). For incident ADL disability, there were significant differences between frail and nonfrail subjects but not between prefrail and nonfrail subjects, whereas for incident IADL disability, prefrail and frail status were still significantly associated with the incidence of this disability (Table 3). When cognitive impairment was taken into account, only prefrail status without cognitive impairment was significantly associated with incident mobility disability, and although the strength of association was more important in frail participants with cognitive impairment than in those with only frailty, this last result was not statistically significant. For IADLs, all subgroups were associated with the risk of incident IADL disability, but the strength of association was more important in frail individuals with cognitive impairment. In contrast, for the incidence of ADL disability, a trend was identified across frailty strata, but only the frail subgroups had a higher risk for this disability, although the risk in those with cognitive impairment was almost twice as high as in the subgroup without cognitive impairment (Table 3).

**Table 1. Sociodemographic Characteristics and Health Status of Participants at Baseline (N = 6,030)**

| Characteristic                                                        | Value         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|
| Female, n (%)                                                         | 3,690 (61.2)  |
| > 12 years of education, n (%)                                        | 1,026 (17.0)  |
| Living alone, n (%)                                                   | 2,251 (37.3)  |
| Monthly income < 780 euro, n (%)                                      | 320 (5.3)     |
| Poor self-reported health, n (%)                                      | 262 (4.3)     |
| Hypertension, n (%)*                                                  | 3,861 (64.0)  |
| Diabetes mellitus, n (%)†                                             | 561 (9.3)     |
| Cardiac failure, n (%)                                                | 333 (5.5)     |
| Myocardial infarction, n (%)                                          | 273 (4.5)     |
| Angina pectoris, n (%)                                                | 499 (8.5)     |
| Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)                          | 213 (3.5)     |
| Fracture, n (%)                                                       | 386 (6.4)     |
| Cancer, n (%)                                                         | 322 (5.3)     |
| Arthrosis, n (%)                                                      | 896 (14.9)    |
| Number of chronic diseases, mean $\pm$ standard deviation‡            | 1.2 $\pm$ 0.9 |
| Current smoker, n (%)                                                 | 332 (5.5)     |
| Current drinker, n (%)                                                | 4,780 (79.3)  |
| Mobility disability, n (%)                                            | 2,709 (44.9)  |
| Disability in $\geq 1$ instrumental activities of daily living, n (%) | 484 (8.1)     |
| Disability in $\geq 1$ activities of daily living, n (%)              | 24 (0.4)      |

\*Self-reported, measured systolic blood pressure  $\geq 160$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 95$  mmHg, or taking antihypertensive medications.

†Self-reported, hyperglycemia ( $\geq 7.0$  mmol/L), or taking hypoglycemic treatment (oral diabetic medication or insulin).

‡Hypertension, diabetes mellitus, cardiac failure, myocardial infarction, angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, fracture (femoral or vertebral), cancer, and arthrosis.



**Table 2. Cognitive Profile of Participants According to Frailty Status: The Three-City Study**

| Variable                                                                  | All<br>N = 6,030 | Nonfrail<br>n = 2,738<br>(45.4%) | Prefrail<br>n = 2,871<br>(47.6%) | Frail<br>n = 421<br>(7.0%) | P-Value |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------|
| Age, mean $\pm$ SD                                                        | 74.1 (5.2)       | 73.5 (5.1) <sup>a</sup>          | 74.4 (5.2) <sup>b</sup>          | 76.6 (5.5) <sup>c</sup>    | < .001  |
| Center for Epidemiological Studies Depression Scale score, mean $\pm$ SD* | 8.05 (7.4)       | 5.20 (5.2) <sup>a</sup>          | 9.25 (7.83) <sup>b</sup>         | 15.67 (9.3) <sup>c</sup>   | < .001  |
| MMSE score, mean $\pm$ SD (range 0–30) <sup>†</sup>                       | 27.4 (1.9)       | 27.5 (1.9) <sup>a</sup>          | 27.4 (1.9) <sup>b</sup>          | 26.9 (2.0) <sup>c</sup>    | < .001  |
| Isaac Set Test score, mean $\pm$ SD                                       | 47.9 (10.6)      | 48.3 (10.4) <sup>a</sup>         | 48.1 (10.7) <sup>a</sup>         | 44.8 (10.8) <sup>b</sup>   | < .001  |
| Cognitively impaired, % <sup>‡</sup>                                      | 711 (11.8)       | 274 (10.0)                       | 345 (12.0)                       | 92 (21.9)                  | < .001  |
| Poor self-reported health, %                                              | 4.4              | 1.1                              | 5.0                              | 21.3                       | < .001  |
| Cognitive complaints, %                                                   |                  |                                  |                                  |                            |         |
| Forgetfulness                                                             | 46.4             | 41.1                             | 49.9                             | 60.0                       | < .001  |
| Short-term memory impairment                                              | 37.7             | 32.2                             | 41.0                             | 54.2                       | < .001  |
| Long-term memory impairment                                               | 9.0              | 7.6                              | 9.7                              | 14.4                       | .007    |
| Calculation                                                               | 16.3             | 12.4                             | 18.7                             | 27.7                       | < .001  |
| Language                                                                  | 58.6             | 52.5                             | 62.2                             | 76.2                       | < .001  |
| Orientation                                                               | 6.8              | 4.9                              | 8.0                              | 12.0                       | < .001  |
| Complaint with the doctor                                                 | 18.4             | 21.8                             | 27.6                             | 36.9                       | < .001  |
| Apolipoprotein E $\epsilon$ 4 allele, %                                   | 19.6             | 20.4                             | 20.9                             | 22.6                       | .59     |

<sup>a,b,c</sup>Different subscript letters indicate that mean values are statistically different (Bonferroni correction).

\* Excluding the two questions used for the frailty definition: “I felt that everything I did was an effort” and “I could not get going”; higher score indicates worse mood.

<sup>†</sup> Higher score indicates better cognitive status.

<sup>‡</sup> Subjects in the lowest quartile of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Isaac Set Test.

### Hospitalization

During the 4 years of follow-up, 30.2% of frail subjects, 23.5% of prefrail subjects, and 20.5% of nonfrail participants had at least one hospital admission, irrespective of their cognitive status. The incidence of hospitalization was 37.5% of frail participants with cognitive impairment and 28.3% of frail participants without cognitive impairment.

Multivariate logistic regression analyses showed that, after adjusting for all of the covariates mentioned above (including disability for mobility, IADLs, and ADLs at baseline), frailty was associated with incident hospitalization, although the overall association was only marginally significant. Moreover, after adjusting for confounding variables, only prefrail individuals without cognitive impairment and

**Table 3. Results from Multivariate Regression Analyses Predicting Incidence of Mobility, Instrumental Activity of Daily Living (IADL), and Activity of Daily Living (ADL) Disability at 4-Year Follow-Up\***

| Frailty Status                        | Mobility Disability n = 2,870 |                | IADL Disability n = 4,767 |                | ADL Disability n = 5,146 |                |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
|                                       | OR (95% CI)                   | Global P-Value | OR (95% CI)               | Global P-Value | OR (95% CI)              | Global P-Value |
| Frailty                               |                               | .002           |                           | < .001         |                          | < .001         |
| Nonfrail                              | 1                             |                | 1                         |                | 1                        |                |
| Prefrail                              | 1.34 (1.13–1.57) < .001       |                | 1.5 (1.17–1.82) < .001    |                | 0.83 (0.46–1.50) .53     |                |
| Frail                                 | 1.60 (0.88–2.87) .12          |                | 2.2 (1.47–3.24) < .001    |                | 3.28 (1.61–6.67) .001    |                |
| Frailty                               |                               | .01            |                           | < .001         |                          | < .001         |
| Nonfrail without cognitive impairment | 1                             |                | 1                         |                | 1                        |                |
| Nonfrail with cognitive impairment    | 0.91 (0.60–1.38) .66          |                | 2.23 (1.41–3.52) < .001   |                | 0.61 (0.13–2.85) .53     |                |
| Prefrail without cognitive impairment | 1.34 (1.13–1.59) < .001       |                | 1.49 (1.17–1.89) .001     |                | 0.72 (0.38–1.36) .31     |                |
| Prefrail with cognitive impairment    | 1.15 (0.76–1.73) .51          |                | 2.83 (1.91–4.19) < .001   |                | 1.17 (0.45–3.04) .74     |                |
| Frail without cognitive impairment    | 1.32 (0.70–2.52) .39          |                | 2.30 (1.49–3.55) < .001   |                | 2.50 (1.14–5.49) .02     |                |
| Frail with cognitive impairment       | 3.88 (0.78–19.41) .10         |                | 3.17 (1.47–6.83) .003     |                | 5.60 (2.13–14.70) < .001 |                |

Note: Incidence of disability calculated in subjects without the respective disability at baseline.

\* Adjusted for age, sex, education level, income, smoking status, drinking status, number of chronic diseases, self-reported health and Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score (excluding the two questions used for the frailty definition). For incident IADL disability, odds ratios (ORs) were also adjusted for baseline mobility disability. For incident ADL disability, ORs were adjusted for baseline mobility and IADL disability.

CI = confidence interval.

**Table 4. Adjusted Analyses of Incident 4-Year\* Hospitalization and Cumulative Risk<sup>†</sup> of Death and Dementia After 4 Years of Follow-Up<sup>‡</sup>**

| Frailty Status                        | Hospitalization n = 5,152   |                | Death n = 5,423      |                | Dementia <sup>§</sup> n = 4,827 |                |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------------------|----------------|
|                                       | Odds Ratio (95% CI) P-Value | Global P-Value | HR (95% CI) P-Value  | Global P-Value | HR (95% CI) P-Value             | Global P-Value |
| Frailty                               |                             | .05            |                      | .28            |                                 | .45            |
| Nonfrail                              | 1 —                         |                | 1 —                  |                | 1 —                             |                |
| Prefrail                              | 1.15 (0.99–1.32) .06        |                | 1.23 (0.94–1.60) .14 |                | 1.29 (0.86–1.93) .21            |                |
| Frail                                 | 1.41 (1.06–1.87) .02        |                | 1.30 (0.83–2.04) .25 |                | 1.14 (0.58–2.21) .70            |                |
| Frailty                               |                             | .049           |                      | .26            |                                 | <.001          |
| Nonfrail without cognitive impairment | 1 —                         |                | 1 —                  |                | 1 —                             |                |
| Nonfrail with cognitive impairment    | 1.21 (0.86–1.71) .28        |                | 1.49 (0.87–2.56) .15 |                | 4.66 (2.36–9.22) <.001          |                |
| Prefrail without cognitive impairment | 1.19 (1.03–1.39) .02        |                | 1.27 (0.95–1.70) .11 |                | 1.30 (0.79–2.14) .29            |                |
| Prefrail with cognitive impairment    | 0.95 (0.68–1.31) .74        |                | 1.59 (0.98–2.57) .06 |                | 5.21 (2.95–9.23) <.001          |                |
| Frail without cognitive impairment    | 1.26 (0.91–1.74) .16        |                | 1.26 (0.76–2.11) .37 |                | 0.74 (0.27–2.02) .55            |                |
| Frail with cognitive impairment       | 1.90 (1.09–3.31) .02        |                | 1.91 (1.00–3.68) .05 |                | 4.98 (2.17–11.41) <.001         |                |

\* Adjusted for age; sex; education level; income; smoking status; drinker status; number of chronic diseases; self-reported health; Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score (excluding the two questions used for the frailty definition); and mobility, instrumental activity of daily living, and activity of daily living disability at baseline.

<sup>†</sup> Cox proportional hazards model with delayed entry (time-scale was the individual's age).

<sup>‡</sup> Excluding the adjustment by age for incident death and dementia.

<sup>§</sup> For this outcome, apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele was added to adjustment.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

frail persons with cognitive impairment had a significantly higher risk of hospitalization (Table 4).

### Mortality

The incidence of death was 5.2% at the 4-year follow-up. The unadjusted Cox proportional hazards model showed that being frail at baseline almost doubled the risk of cumulative death at 4 years regardless of cognitive status (hazard ratio (HR) = 1.96, 95% CI = 1.38–2.80). Nevertheless, the unadjusted risk of death was three times as high in frail subjects with cognitive impairment as in nonfrail subjects without cognitive impairment (HR = 3.46, 95% CI = 2.05–5.84).

Frailty did not prove to be a statistically significant predictor of death after adjusting for sociodemographic and health covariates (including mobility, IADL, and ADL disability at baseline), even in the subgroups with cognitive impairment, although the cognitively impaired prefrail and frail groups showed a trend toward higher mortality (Table 4).

### Dementia

The incidence of dementia was 2.6% (n = 157) at the 4-year follow-up. Sixty-six participants developed probable AD and 50 possible AD, 12 developed vascular dementia, and the rest had other dementia type. The unadjusted Cox proportional hazards model showed that being frail at baseline led to twice the cumulative risk of dementia at 4 years (HR = 1.98, 95% CI = 1.17–3.37), although the risk of incident dementia was higher when cognitive impairment was present and increased systematically in the nonfrail (HR = 4.47, 95% CI = 2.45–8.13), prefrail (HR = 6.88, 95% CI = 4.22–11.23), and frail (HR = 8.43, 95% CI = 4.41–16.12) participants.

After adjusting for sociodemographic and health covariates, including mobility, IADL, and ADL disability at baseline and apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele, frailty status did not remain a statistically significant predictor of dementia, although it proved to be a significant risk factor for incident dementia when cognitive impairment was added to the phenotype of frailty, which was not the case in the absence of cognitive impairment (Table 4).

### DISCUSSION

This study, conducted in a large sample of French community-dwelling elderly persons, shows that frail individuals with cognitive impairment have a higher risk of IADL and ADL disability and of incident hospitalization and dementia than subjects with none of these conditions, even after adjusting for potentially confounding variables. Risk of mobility disability was marginally statistically significant, and risk of death also tended to be higher in cognitively impaired frail participants than in their nonfrail counterparts without cognitive impairment, even if the results were not statistically significant.

The search for the fundamental components of the geriatric syndrome of frailty has been significant over the last years. The Interventions on Frailty Working Group has supported the consensus that criteria to define physical frailty should be based on the physiological domains most frequently cited in the frailty literature: mobility, muscle strength, motor processing, cognition, nutrition, endurance, and physical activity.<sup>23</sup> Nonetheless, the American Geriatrics Society/National Institute on Aging on Research conference on a Research Agenda on Frailty in Older Adults, which adopted the phenotype of frailty proposed before,<sup>1</sup> also highlighted the need to determine the contribution to frailty

of other clinical domains, which might improve the predictive value of the concept.<sup>24</sup>

In this study, including cognitive impairment led to an improvement in the predictive validity of the frailty phenotype for some adverse health outcomes in elderly people. Previous studies have reported that a measure of frailty that combines a range of diverse deficits, including cognitive functioning, is a better predictor of adverse health outcomes<sup>8,9,25,26</sup> because impairments in physical and cognitive function contribute independently to the risk of functional decline in nondisabled, community-dwelling elderly people.<sup>10</sup> Considering that frailty is a heterogeneous concept, adding the criterion of cognitive impairment results in better identification of elderly persons with intrinsic vulnerability than when only the domains of physical function are considered. Therefore, it is suggested that cognitive function be one of the criteria used to define frailty.

Age is a well-known factor affecting cognitive function. In particular, decreases in information processing speed and reduced abilities in episodic memory and in some executive processes have been reported as the hallmark of age-related cognitive changes. Cognitive and physical functions are age-related and are also highly interrelated.<sup>27,28</sup> Several longitudinal studies have shown that poor physical function and changes in the motor system are associated with cognitive impairment and incident dementia. For example, slow gait speed and poor standing balance have been associated with greater risk of dementia in older persons with apparent cognitive impairment at baseline than in those with no cognitive impairment.<sup>29,30</sup> Similar associations have been reported when considering poor handgrip strength.<sup>31</sup>

Cognitive decline has been previously reported in frail persons.<sup>10,11,32–35</sup> The combination of cognitive impairment and isolated components of frailty, such as slow walking speed, has been associated with progression to dementia,<sup>36</sup> but little research has focused on whether the frailty syndrome may constitute a risk factor for dementia. The longitudinal association between frailty and incident cognitive decline and AD has been reported in community-dwelling older persons who did not present with dementia at baseline.<sup>12</sup> That study found that baseline level and rate of change of the frailty score (Fried's criteria) were associated with rate of change in cognition (composite measure of 19 neuropsychological tests) over a 3-year follow-up period, suggesting that frailty occurs before the onset of dementia of the Alzheimer's type and is associated with rate of cognitive decline in elderly people. The authors concluded that frailty and AD might share similar etiologies. The results of the present study show that frailty at baseline is associated with more cognitive complaints with incident dementia even after adjustment for many potential confounders, but these results provide additional information; the risk of developing future dementia in frail older persons is only significantly greater in those with cognitive impairment at baseline as measured using the IST and the MMSE. Therefore, although the association between physical frailty and cognitive impairment is widely accepted, a temporal relationship between frailty and dementia, if it exists, seems weaker in overall frail elderly individuals than in a limited subgroup exhibiting a specific cognitive profile. These results show that the risk of developing dementia in cogni-

tively impaired individuals is about five times as high as in participants with no sign of cognitive impairment, irrespective of their frailty status. Thus, frailty per se could not be seen as a predictor of dementia, which suggests that it is a separate pathophysiological process, independent of cognitive decline. Rather, it can be postulated that it is the coincidence of frailty and cognitive impairment that exacerbates the vulnerability of a subject, increasing the risk of developing dementia.

Although biological associations between frailty and cognitive impairment are plausible, several hypotheses, including chronic inflammation, have been proposed. It is generally believed that chronic inflammation plays a central role in the pathogenesis of frailty<sup>37,38</sup> and that high levels of inflammatory cytokines and acute-phase reactants are consistently associated with risk of cognitive impairment and dementia<sup>39–41</sup> in healthy elderly community dwellers.<sup>42</sup> However, a single common biological path could hardly completely explain the relationship between frailty and cognitive impairment. Moreover, a period of time during which patients experience subtle changes and perform abnormally poorly on neuropsychological tests is known to precede the clinical course of dementia, especially AD. This subclinical phase can be observed up to 9 years before the clinical diagnosis of dementia in several domains of cognition other than memory, with an acceleration of the decline approximately 3 years before diagnosis.<sup>18,43</sup> Therefore, elderly subjects who developed dementia during the follow-up could have already been in a pre-dementia clinical state at baseline, and the coincidence of cognitive impairment and frailty may have accelerated the incidence of the dementia phase. If so, additional research is needed to clarify the biological factors that could explain why elderly people present this differential evolution.

The current study had several limitations. The first is the use of criteria to define frailty that slightly differ from the ones originally used<sup>1</sup> (e.g., the use of only 6.6 lb of weight loss (3 kg) rather than 10 lb, or the use of a self-reported measure of strength—difficulty rising from a chair—rather than the original objective measure). Hence, this could have weakened the predictive validity of the frailty phenotype and contributed to the surprising finding of an absence of significant association between frailty and risk of death. Another possible explanation for this result is that the population studied might have been healthier at baseline, as suggested by the lower 4-year mortality rate (5.2%) in the 3C Study cohort than the 3-year mortality rate in the previous cohort (5.9%).<sup>1</sup> Therefore, a longer follow-up may be necessary to see any effect of frailty on mortality. Nonetheless, except for mortality, the prevalence of frailty in elderly French persons, as well as the principal adverse outcomes, was similar to that reported in other studies conducted in community-dwelling white people. Second, with the exclusion of two items from the CES-D, the modified score differed slightly from the validated scale. This score was computed to minimize the co-linearity between frailty and mood. Third, although the strength of the association between frailty and the principal outcomes was similar to that previously reported, the operational definition of the current study was not a statistically significant predictor of mobility disability after adjusting for multiple covariates. The exclusion of participants with missing

frailty scores could have induced a selection bias and affected the results of the analyses, because those excluded were significantly older and more likely to have mobility, IADL, and ADL disabilities. The use of self-reported information for some outcomes, particularly in cognitively impaired participants may also be a limitation. In addition, at baseline, participants who were lost or refused to participate in follow-up evaluations had significantly more cognitive complaints and lower MMSE and IST scores than participants who were followed up with (results not shown). This selection bias probably led to an underestimation of the influence of cognitive status and frailty on results related to the incidence of dementia, as did the exclusion of individuals with neurological diseases at baseline. However, although debatable, the choice of excluding such participants was made because, until now, patients with Parkinson's disease or dementia have been almost indistinguishable from frail individuals.<sup>1</sup> The exclusion of participants who were deaf or blind could have induced the same bias, but the choice was made to improve the reliability of self-reported data. Finally, a lack of power could explain the absence of relationship between the six frailty subgroups, and the adverse outcomes, principally ADL disability.

In spite of the limits mentioned, the strengths of the study are its population-based design, sample size, and complete dementia follow-up and the adjustments for an extensive number of potential confounders (including the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele).

Because cognitive impairment improves the predictive validity of the frailty syndrome for some adverse outcomes, its addition to the previously developed phenotype of frailty will open new challenges for diagnosis and treatment. This potential new operational definition will have to be applied with a validated cutoff for its practical utility that avoids overdiagnosing the syndrome. The results of the current study thus require cross-validation in other populations with other definitions of cognitive impairment. If it is determined that all domains are linked to the same pathological process, it is possible that the presence of all of them is not required to make the diagnosis.<sup>44</sup> Adopting this view could avoid denying preventive intervention or treatment to older persons affected by only one of the frailty components that have also been associated with adverse outcomes.<sup>1,30,45-49</sup>

In conclusion, this study shows that the risk of some adverse health outcomes is greater when frailty and cognitive impairment are both taken into account than when only physical frailty is considered. The improvement of its predictive validity will allow better identification of older persons at risk of disability, dementia, mortality, and increased use of health services. Therefore, because a potential interaction between frailty and cognitive impairment is admissible, special attention must be paid to the subgroup of individuals showing the two phenomena simultaneously.

## ACKNOWLEDGMENTS

The first author is particularly grateful to Dr. Hélène Amieva for her unconditional support for this research. This paper was presented in part as a poster at the Third International Academy on Nutrition and Aging on Nutrition,

Exercise and Alzheimer—Clinical Trials on Sarcopenia in Albuquerque, New Mexico (August 1 and 2, 2008).

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this manuscript.

The 3C Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), the Institut de Santé Publique et Développement of the Victor Segalen-Bordeaux 2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Regional Councils of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of Research-Inserm Programme "Cohortes et collections de données biologiques." Dr. J. A. Ávila-Funes was supported by a Bourse Charcot (2006–2007) from the Ministère des Affaires Étrangères in France.

**Author Contributions:** José Alberto Ávila-Funes developed the conceptualization and design of this ancillary study of the 3C Study, performed the analyses and interpretation the data, wrote the manuscript, had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Hélène Amieva developed the conceptualization and design of this study and assisted with interpretation of data and the writing of the manuscript. Pascale Barberger-Gateau reviewed and revised drafts and interpreted the data analysis. Mélanie Le Goff conducted and assisted with interpretation of the data analyses and review of drafts. Nadine Raoux, Béatrice Tavernier, and Luis Miguel Gutiérrez-Robledo reviewed and revised drafts. Karen Ritchie assisted in writing the manuscript and reviewed and revised drafts. Isabelle Carrière assisted with data analyses and review of drafts. Christophe Tzourio reviewed and revised drafts and interpreted data analysis. Jean-François Dartigues developed the research design, interpreted and prepared drafts, had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Sponsor's Role:** None.

## REFERENCES

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56A:M146–M156.
2. Fried LP, Hadley EC, Walston JD et al. From bedside to bench: Research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005;2005:p24.
3. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK et al. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1524–1531.
4. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: Results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1142–1148.
5. Hirsch C, Anderson ML, Newman A et al. The association of race with frailty: The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 2006;16:545–553.
6. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L et al. Phenotype of frailty: Characterization in the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61A:262–266.
7. Ávila-Funes JA, Helmer C, Amieva H et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: The Three-City Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63A:1089–1096.
8. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: Report



- from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59A:1310–1317.
9. Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J* 2005;173:489–495.
  10. Gill TM, Williams CS, Richardson ED et al. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51A:M283–M288.
  11. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53B:S9–S16.
  12. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS et al. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 2007;69:483–489.
  13. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–325.
  14. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature—What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10:466–485.
  15. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* 1977;1:385–401.
  16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
  17. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467–470.
  18. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo JM et al. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: A prospective population-based study. *Brain* 2005;128:1093–1101.
  19. Rosow I, Breslau N. A Guttman Health Scale for the Aged. *J Gerontol* 1969;21:557–560.
  20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179–186.
  21. Katz S, Downs TD, Cash HR et al. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20–30.
  22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. Washington, DC: APA Press, 1994.
  23. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625–634.
  24. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991–1001.
  25. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S et al. Old or frail: What tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59A:M962–M965.
  26. Rockwood K, Mitnitski A, Song X et al. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:975–979.
  27. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB et al. Association between physical and cognitive function in healthy elderly: The Health, Aging and Body Composition Study. *Neuroepidemiology* 2005;24:8–14.
  28. Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1978–1986.
  29. Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002;347:1761–1768.
  30. Wang L, Larson EB, Bowen JD et al. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;166:1115–1120.
  31. Raji MA, Kuo YF, Snih SA et al. Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1462–1468.
  32. Winograd CH, Gerety MB, Brown E et al. Targeting the hospitalized elderly for geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1113–1119.
  33. Ory MG, Schechtman KB, Miller JP et al. Frailty and injuries in later life: The FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:283–296.
  34. Rockwood K, Fox RA, Stolee P et al. Frailty in elderly people: An evolving concept. *Can Med Assoc J* 1994;150:489–495.
  35. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997;26:315–318.
  36. Waite LM, Grayson DA, Piguot O et al. Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Sci* 2005;229–230:89–93.
  37. Walston J, McBurnie MA, Newman A et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333–2341.
  38. Leng S, Chaves P, Koenig K et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1268–1271.
  39. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2004;61:668–672.
  40. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition—the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:2041–2056.
  41. Zuliani G, Ranzini M, Guerra G et al. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Psychiatr Res* 2007;41:686–693.
  42. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60A:1017–1021.
  43. Amieva H, Rouch-Leroy I, Letenneur L et al. Cognitive slowing and learning of target detection skills in pre-demented subjects. *Brain Cogn* 2004;54:212–214.
  44. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J et al. Frailty: An emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62A:731–737.
  45. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 2005;34:432–434.
  46. Mitchell SL, Rockwood K. The association between parkinsonism, Alzheimer's disease, and mortality: A comprehensive approach. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:422–425.
  47. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205–206.
  48. Syddall H, Cooper C, Martin F et al. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing* 2003;32:650–656.
  49. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1675–1680.

**D.**

**Ávila-Funes JA**, Carcaillon L, Helmer C, Carrière I, Ritchie K, Rouaud O, Tzourio C, Dartigues JA, Amieva H. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60(9):1708-1712.

## Résumé

### *Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study*

L'intérêt pour l'étude de la relation entre le syndrome de fragilité et la cognition est allé « crescendo » ces dernières années. À l'heure actuelle, il est communément admis que les personnes âgées fragiles présentent des capacités cognitives diminuées. Une association entre fragilité, et déclin cognitif ou démence de type Alzheimer a été suspectée, cependant, son association avec d'autres types de démence que la maladie d'Alzheimer n'a jamais été étudiée. Étant donné que l'inflammation et le système de coagulation ont été mis en cause dans le développement des maladies cardiovasculaires (par exemple, l'infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux) ainsi que dans l'installation du syndrome de fragilité, il est biologiquement plausible de faire l'hypothèse d'une voie physiopathologique commune à ces deux pathologies. Une autre hypothèse serait que la fragilité est un état intermédiaire dans le continuum allant d'un état cognitif « normal » à la démence vasculaire. Par conséquent, cette dernière recherche s'est intéressée à la relation entre la fragilité et l'incidence de la démence de type vasculaire au sein de l'étude 3C. L'échantillon d'étude comprenait 5,480 participants suivis pendant 7 ans. L'étude 3C, rappelons-le a été conçue spécifiquement pour étudier le risque de démence et de déclin cognitif attribuable aux facteurs de risque cardiovasculaires. Le diagnostic de démence vasculaire a été établi selon les critères diagnostiques actuellement en vigueur tandis que le statut de fragilité a été établi selon le phénotype de Fried et collaborateurs (perte de poids, faible endurance, activité physique basse, ralentissement et épuisement auto-déclaré). Les sujets avec un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou déjà déments à l'entrée de l'étude ont été exclus des analyses. Des modèles de régression de Cox

multivariées ont été utilisés pour déterminer la relation entre la fragilité et l'incidence de démence vasculaire.

Les résultats ont montré que 6,5% des sujets de l'échantillon étaient fragiles. Après 7 ans de suivi, 388/5,480 participants ont développé une démence dont 54 réunissaient les critères de démence de type vasculaire. Comme attendu, les sujets avec une démence incidente étaient plus âgés, moins scolarisés et étaient plus souvent porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'Apolipoprotéine E. Les modèles multivariés de Cox ont montré une association marginale entre la fragilité et le risque de démence tous types confondus. En revanche, si l'on se limitait la démence de type Alzheimer, il n'y avait pas d'association entre fragilité et incidence de démence de type Alzheimer. Or, la fragilité s'est avéré être un facteur de risque indépendant de la survenue d'une démence de type vasculaire après ajustement pour les facteurs de risque de démence traditionnels et les facteurs de risque cardiovasculaires [Hazard risk 2.73 (intervalle de confiance 1,05 à 7,13)].

Cette recherche est la première étude établissant une association entre la fragilité et l'incidence de démence vasculaire. D'après nos résultats, le fait d'être fragile est un facteur de risque de développer démence vasculaire dans un délai de 7 ans. La similitude des mécanismes physiopathologiques induisant la fragilité et les maladies cardiovasculaires est un argument en faveur d'une possible voie commune aux deux entités où l'athérosclérose pourrait jouer un rôle fondamental. Cependant, étant donné l'association connue entre des altérations de la performance physique (par exemple, une vitesse de la marche réduite) et le développement d'une démence de type vasculaire, il se peut que la fragilité soit un état prodromique de démence vasculaire, en d'autres termes, un état se situant quelque part sur le continuum entre le vieillissement normal et la démence vasculaire. Cette hypothèse devra être confirmée dans des études ultérieures.

# Is Frailty a Prodromal Stage of Vascular Dementia? Results From the Three-City Study

José Alberto Avila-Funes, MD, MSc,<sup>\*†‡</sup> Laure Carcaillon, MSc,<sup>†‡§||</sup> Catherine Helmer, MD, PhD,<sup>†‡</sup> Isabelle Carrière, PhD,<sup>‡\*\*</sup> Karen Ritchie, PhD,<sup>‡\*\*</sup> Olivier Rouaud, MD, PhD,<sup>††</sup> Christophe Tzourio, MD, PhD,<sup>††</sup> Jean-François Dartigues, MD, PhD,<sup>†‡</sup> and Hélène Amieva, PhD<sup>†‡</sup>

**OBJECTIVES:** To investigate the relationship between frailty and incident vascular dementia (VaD).

**DESIGN:** Seven-year longitudinal study.

**SETTING:** Three-City Study, a French prospective study designed to evaluate the risk of dementia and cognitive decline attributable to vascular risk factors.

**PARTICIPANTS:** Five thousand four hundred eighty community-dwelling persons aged 65 to 95.

**MEASUREMENTS:** An expert committee established a clinical diagnosis of VaD. Frailty was defined as having at least three of the following criteria: weight loss, weakness, exhaustion, slowness, and low physical activity. Participants with prior stroke or prevalent dementia at baseline were excluded from analyses. Multivariate models were used to evaluate the relationship between frailty and incident VaD.

**RESULTS:** At baseline, 6.5% of participants were classified as frail. After 7 years of follow-up, 54 persons were diagnosed with VaD, seven of whom were frail. In the proportional hazards models, frailty was marginally associated with greater risk of all types of dementia and was not associated with incident Alzheimer's disease, but frailty status was independently associated with incident VaD.

**CONCLUSION:** Frailty is a major risk factor for incident VaD, so its identification could contribute to better estimates of the risk of VaD in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 60:1708–1712, 2012.

**Key words:** frailty; vascular dementia; cognitive impairment; epidemiology; cohort study

From the \*Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; †Centre de Recherche, Inserm, ‡University Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, §Hormones and Cardiovascular Disease, INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, ||Université Paris Sud 11, UMRS 1018, Villejuif, #INSERM U888, \*\*University Montpellier 1, Montpellier, and ††INSERM U708, Paris, France.

Address correspondence to Hélène Amieva, Centre de Recherche Inserm, U897, 146, rue Léo Saignat, 33076, Bordeaux Cedex, France. E-mail: helene.amieva@isped.u-bordeaux2.fr

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04142.x

The concept of frailty has gained general interest. It is a clinical syndrome characterized by physiological loss of reserves and resilience that puts elderly adults at greater risk of catastrophic decline in health and function.<sup>1</sup> Its most widely used operational definition is that proposed by Fried and colleagues,<sup>1</sup> according to which frailty is defined, i.e., the presence of at least three of the five following criteria: weight loss, weakness, exhaustion, slowness, and low physical activity. Nonetheless, studying the frailty concept across the large spectrum of population-based studies and its possible relationships with other clinical and biological measures may contribute to a better understanding and definition of this syndrome.<sup>2–4</sup>

An important role of the central nervous system in manifestations of frailty has been postulated because the central components of frailty, such as problems with gait, balance, and strength, can be related to neurological disturbances.<sup>5</sup> Regarding dementia and cognitive aging in particular, several epidemiological studies have shown that frailty is associated with low cognitive performances.<sup>6–10</sup> Frailty has also been proposed as a risk factor for cognitive decline,<sup>11</sup> mild cognitive impairment,<sup>12</sup> and Alzheimer's disease (AD).<sup>13</sup> Nonetheless, the relationship between frailty and cognitive impairment has been inconsistently reported and a recent study suggested that poor cognitive performance was a risk factor for dementia rather than frailty per se because the risk was present only in the subgroups of participants presenting with frailty syndrome criteria and poor cognitive performance but not in those only with the frailty phenotype.<sup>14</sup> The association between frailty and the other non-Alzheimer's dementias such as vascular dementia (VaD) has not been studied, yet a wide range of subclinical and clinical cardiovascular abnormalities such as myocardial infarction, low ankle-arm index, and cerebral white matter disease have been associated with the phenotype of frailty, which suggests that frailty could be a clinical manifestation of cardiovascular disease. Chronic inflammation (e.g., atherosclerosis), resulting in a catabolic state, with its systemic manifestation contributing to frailty, partially explains this

relationship.<sup>15</sup> Demonstrating an association between frailty and the risk of VaD would be of major importance because it could lead to possible intervention strategies to prevent the development of this type of dementia. Thus, the purpose of this research was to investigate the association between frailty and incident VaD in a large sample of community-dwelling elderly adults from the Three-City Study, a French prospective cohort specifically designed to evaluate the risk of dementia and cognitive decline attributable to vascular risk factors.

## METHODS

### Study Population

The present study is an ancillary study of the Three-City Study (3C), a prospective cohort study to evaluate the risk of dementia and cognitive decline attributable to vascular risk factors. A detailed methodology of this study has previously been reported.<sup>16</sup> Briefly, 9,294 men and women aged 65 and older, initially noninstitutionalized, were recruited in three French cities: Bordeaux, Dijon, and Montpellier. The cohort was drawn from a random sample obtained from the electoral rolls between 1999 and 2000. Trained nurses and psychologists collected baseline information on sociodemographic characteristics, self-reported chronic diseases, and lifestyle during face-to-face interviews. Participants also underwent a physical examination including blood pressure measurement and evaluations for cognition and depression. Three follow-ups have been conducted (2001/02, 2003/04, and 2006/07) to detect cardiovascular events and incident dementia. The ethical committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre approved 3C, and all participants provided informed consent.

### Dementia Diagnosis

A standardized three-step procedure was used to diagnose cases of dementia. First, screening was based on a thorough neuropsychological examination by trained neuropsychologists that included a battery of cognitive tests assessing memory, attention, language, and visuospatial abilities. Data on activities of daily living, severity of cognitive disorders, and where possible, magnetic resonance images or computed tomography scans were collected. Second, a neurologist examined participants suspected of having dementia on the basis of their neuropsychological performance (in particular, the Mini-Mental State Examination,<sup>17</sup> the Benton Visual Retention Test, and the Isaac Set Test<sup>18</sup> administered uniformly in all three study centers at each follow-up) in each of the three study centers. Finally, a common independent committee of neurologists analyzed all suspected dementia cases according to the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*.<sup>19</sup> This panel of expert neurologists was independent of the 3C investigators. The committee of neurologists reviewed by teleconference all potential cases of dementia at the three study centers to obtain a consensus on its diagnosis and etiology based on all existing information. Each etiology of dementia was classified according to the current diagnostic guidelines.<sup>20,21</sup> Regarding VaD, the diagnosis was based on the National Institute of Neurological Disorders

and Stroke—Association Internationale pour la Recherche en l'Enseignement en Neurosciences criteria.<sup>21</sup>

### Definition of Frailty

Baseline frailty was defined according to the construct validated by Fried and colleagues. The predictive validity of this phenotype has been previously reported for this population.<sup>3</sup> Shrinking was defined as self-report of recent and unintentional weight loss ( $\geq 3$  kg) or a body mass index (BMI) less than 21 kg/m<sup>2</sup>. Exhaustion was identified according to two questions from the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, similar to those used in the Cardiovascular Health Study: "I felt that everything I did was an effort" and "I could not get going." Slowness was determined as the lowest quintile on timed 6-m walking test, adjusted for sex and height. Participants answering yes to the question: "Do you have difficulty rising from a chair?" were categorized as frail. Low physical activity was established in participants who denied participating in daily leisure activities such as walking or gardening or denied participating in athletic activity at least once a week. As recommended, participants meeting three or more criteria were classified as frail, those meeting one or two as prefrail, and those meeting none as nonfrail.<sup>1</sup>

### Covariates

Sociodemographic variables included age, sex, and educational level (<grade school, grade school or high school, university degree). Other cardiovascular risk factors were used in adjusted models: smoking status (never smoker, <10 packs/year,  $\geq 10$  packs/year), hypertension (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg, diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg, or taking antihypertensive medications), diabetes mellitus (self-reported diabetes mellitus, high fasting glucose level ( $\geq 7.0$  mmol/L), taking oral diabetic medications or insulin), and hypercholesterolemia ( $\geq 7.25$  mmol/L or taking lipid-lowering agents). Personal history of coronary disease included myocardial infarction and angina pectoris. Apolipoprotein E (ApoE)  $\epsilon 4$  allele was used as a covariate in adjusted analyses (genotyping of ApoE was performed at Lille Genopole, France). Finally, disability in basic activities of daily living (ADLs; bathing, dressing, transferring from bed to chair, toileting, and feeding) was assessed using the Katz ADL scale;<sup>22</sup> if participants that indicated that they were unable to perform one or more activities without help, they were considered to have an ADL disability.

### Sample

Only participants from Bordeaux and Dijon centers were considered for the present study. (The timed walking test was missing in the Montpellier subsample.) Participants with conditions that could be a consequence of a single disease and not of frailty (including previous stroke and prevalent cases of dementia at baseline) were excluded, as proposed by Fried's definition.<sup>1</sup> Individuals whose frailty or cognitive status could not be determined (missing data) were also excluded (Figure 1). Data for 2,099 (38.3%) men and 3,381 (61.7%) women who had complete clinical



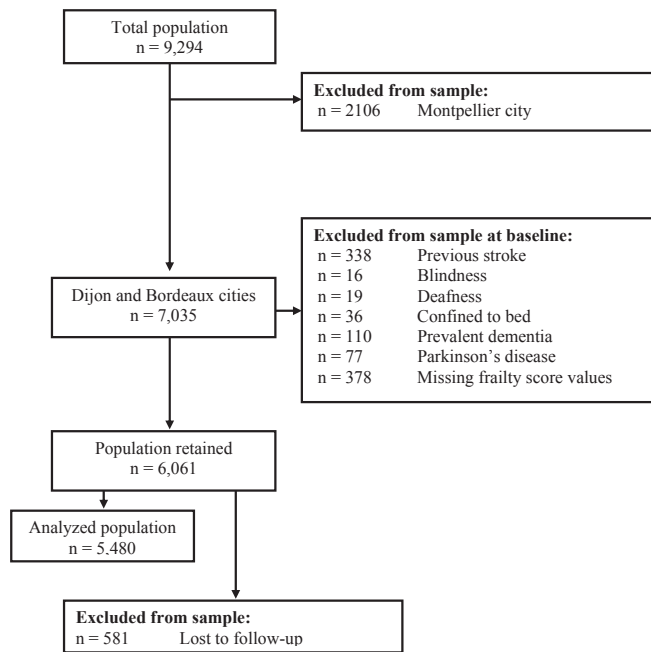


Figure 1. Flowchart of participant selection for the analysis.

and cognitive data at baseline were included in the statistical analyses.

### Statistical Analysis

Characteristics of participants were described using arithmetic means and standard deviations or frequencies and proportions where appropriate. The chi-square test or Student *t* test were used to analyze variables. Cox proportional hazards models with delayed entry, in which the time scale was age, were performed to estimate the cumulative risk of dementia. Three models were run to evaluate the risk of incident dementia (all dementia types, AD, and VaD) associated with frailty. First, crude associations were estimated; then multivariate models were used to study the effect of frailty, adjusting for sociodemographic characteristics, cardiovascular risk factors, and ApoE  $\epsilon 4$  genotype, and then models were further adjusted for ADL disability. All statistical tests were performed at the .05 level, and 95% confidence intervals (CI) were given. All analyses were performed using SAS statistical software version 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

### RESULTS

The study sample consisted of 5,480 individuals (Figure 1) with a mean age of  $74.0 \pm 5.2$ ; 38.3% were male. Comorbid conditions most frequently reported were hypertension (79.3%), hypercholesterolemia (39.4%), and diabetes mellitus (9.8%). Prevalence of ADL disability was 0.3%.

After 7 years of follow-up, 388 participants developed a dementia syndrome: 54 VaD, 301 AD, and 33 other types of dementia. Participants with incident dementia were older ( $P < .001$ ), had less education ( $P < .001$ ), and were more likely to have diabetes mellitus ( $P < .001$ ), previous myocardial infarction ( $P < .001$ ), and be ApoE  $\epsilon 4$  allele carriers ( $P < .001$ ) (Table 1). Frailty was also more

frequent in participants with dementia (9.5% vs 6.2%;  $P = .003$ ). There were no significant differences in sex, smoking status, hypertension, hypercholesterolemia, and ADL disability between participants with and without.

### Risk of VaD According to Frailty Status

Overall, 45.8% of individuals were classified as nonfrail, 47.8% as prefrail, and 6.5% as frail. Table 2 shows the hazard ratios (HRs) of dementia associated with frailty status after 7 years of follow-up. The unadjusted Cox model with delayed entry showed a significant association between frailty and the incidence of all types of dementia ( $P = .049$ ). Nevertheless, by creating groups according to dementia subtype, frailty status was not associated with incidence of AD, although the frail subgroup had a significantly higher risk of incident VaD than the nonfrail subgroup (HR = 2.50, 95% CI = 1.01–6.19;  $P$  for trend across frailty severity = .02). After adjusting for conventional dementia risk factors (sex, educational level, ApoE  $\epsilon 4$  allele), cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking status, prevalent cardiovascular diseases), and ADL disability, frailty remained significantly associated with risk of incident VaD (fully adjusted HR = 2.73, 95% CI = 1.05–7.13;  $P$  for trend across frailty severity = .03).

Table 1. Characteristics of Participants According to 7-Year Incidence of Dementia

| Characteristic                                       | With Dementia, n = 388 | Without Dementia, n = 5,092 | P-value <sup>a</sup> |
|------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Age, mean $\pm$ standard deviation                   | 77.5 (5.3)             | 73.7 (5.1)                  | <.001                |
| Male, %                                              | 38.1                   | 38.3                        | .94                  |
| Education, %                                         |                        |                             |                      |
| <Grade school                                        | 45.9                   | 34.3                        | <.001                |
| Grade school or high school                          | 23.8                   | 30.5                        |                      |
| University degree                                    | 30.3                   | 35.2                        |                      |
| Apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele, %              | 30.3                   | 19.9                        | <.001                |
| Smoking status, %                                    |                        |                             |                      |
| Never smoker                                         | 65.4                   | 62.5                        | .20                  |
| <10 packs/year                                       | 14.4                   | 13.3                        |                      |
| $\geq 10$ packs/year                                 | 20.2                   | 24.2                        |                      |
| Diabetes mellitus, %                                 | 14.9                   | 9.4                         | <.001                |
| Hypertension, %                                      | 81.9                   | 78.8                        | .14                  |
| Hypercholesterolemia, %                              | 40.9                   | 39.3                        | .53                  |
| Prevalent myocardial infarction, %                   | 8.8                    | 4.1                         | <.001                |
| Disability in $\geq 1$ activities of daily living, % | 0                      | 0.28                        | .30                  |
| Frailty status, %                                    |                        |                             |                      |
| Nonfrail                                             | 38.9                   | 46.3                        | <.003                |
| Prefrail                                             | 51.6                   | 47.5                        |                      |
| Frail                                                | 9.5                    | 6.2                         |                      |

<sup>a</sup> Estimated from unadjusted Cox proportional models.



**Table 2. Risk of Dementia at 7 Years of Follow-Up According to Frailty Status**

|                               |             | Hazard Ratio (95% Confidence Interval) |                      |
|-------------------------------|-------------|----------------------------------------|----------------------|
| Frailty Status                | Total n (%) | Model 1 <sup>a</sup>                   | Model 2 <sup>b</sup> |
| All dementia (n = 388)        |             |                                        |                      |
| Nonfrail                      | 151 (6.0)   | 1                                      | 1                    |
| Prefrail                      | 200 (7.6)   | 1.19 (0.96–1.47)                       | 1.20 (0.96–1.51)     |
| Frail                         | 37 (10.5)   | 1.33 (0.92–1.91)                       | 1.24 (0.94–2.01)     |
| <i>P</i> for trend            |             | .05                                    | .049                 |
| Alzheimer's disease (n = 301) |             |                                        |                      |
| Nonfrail                      | 119 (4.8)   | 1                                      | 1                    |
| Prefrail                      | 155 (6.0)   | 1.17 (0.92–1.49)                       | 1.19 (0.92–1.53)     |
| Frail                         | 27 (7.9)    | 1.22 (0.80–1.86)                       | 1.23 (0.79–1.91)     |
| <i>P</i> for trend            |             | .18                                    | .18                  |
| Vascular dementia (n = 54)    |             |                                        |                      |
| Nonfrail                      | 15 (0.6)    | 1                                      | 1                    |
| Prefrail                      | 32 (1.3)    | 1.94 (1.05–3.60)                       | 1.74 (0.89–3.39)     |
| Frail                         | 7 (2.2)     | 2.50 (1.01–6.19)                       | 2.73 (1.05–7.13)     |
| <i>P</i> for trend            |             | .02                                    | .03                  |

<sup>a</sup> Unadjusted.<sup>b</sup> Adjusted for sex, educational level, apolipoprotein E ε4, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking status, prevalent myocardial infarction, and activity of daily living disability.

## DISCUSSION

To the knowledge of the authors, this study is the first to examine frailty as a risk factor for VaD. Even though impaired cognitive function has been associated with frailty in elderly persons, little research has been aimed at specific forms of dementia. Regarding AD, the results of the present study are consistent with previous studies,<sup>14</sup> even though another study reported contrasting results.<sup>13</sup> Despite being biologically plausible, an association between frailty and VaD has never been reported. A previous study showed that frailty was a risk factor for the development of incident cardiovascular disease (e.g., coronary artery disease), but VaD was not one of the outcomes.<sup>23</sup> The current study shows that individuals classified as frail have a higher risk of incident VaD after 7 years of follow-up. The relationship was independent of all conventional dementia and cardiovascular risk factors. This relationship is remarkable, because the risk of VaD may have been underestimated because, as recommended in Fried's frailty definition, potentially frail participants with prior stroke were excluded from analyses.

Frailty and VaD are complex entities, and multiple factors may explain their relationship. Alterations in hematological, inflammatory, and endocrine-metabolic systems have been identified in frail persons and appear to be at the root of this biological syndrome and its association with multiple cardiovascular complications, including higher mortality and incident VaD.<sup>24,25</sup> Particular attention has been paid to the inflammatory and hemostatic abnormalities that have been consistently described in the pathogenesis of frailty and VaD, so a common path between these two phenomena is possible. Atherosclerosis could be an intermediate factor because inflammatory and hemostatic markers have been associated with its

development and with arterial disease, including brain infarcts. Brain infarct-like lesions on magnetic resonance imaging have also been reported in frail elderly individuals.<sup>15,26,27</sup> Atherosclerosis may result in cerebral macro- or microangiopathy that disrupts the integrity of frontal-subcortical circuits. Both types of lesions interfere with the delivery of blood to the brain and contribute to the development of cognitive impairment and dementia.<sup>28</sup> Nevertheless, atherosclerosis plays a major role in the loss of muscle mass that occurs with aging (sarcopenia), a hallmark of the frailty phenotype.<sup>1,15,29</sup> Therefore, atherosclerosis could be a common biological pathway that may explain why frailty and cardiovascular diseases are clinically interrelated. This suggests that there may be a pathophysiological link between aging, activation of the blood coagulation and fibrinolytic systems, chronic inflammation, and occurrence of frailty and VaD. Thus, the relationship between frailty and VaD may be the result of a catabolic state with systemic manifestation, although whether these pathways are merely the result of an age-associated dysregulation pathway or activated by an underlying disease process remains to be determined. Nonetheless, previous reports of an association between subclinical cerebrovascular disease and abnormal physical performance, along with the results of the present study, suggest that frailty may be located on the continuum between normal aging and VaD and could be considered to be a prodromal stage of vascular dementia. This proposal should be a working hypothesis for future research.

The lack of cerebral magnetic resonance imaging for all participants could limit the accuracy of the diagnosis of VaD and constitutes the principal limitation of the current study, but in spite of this limitation, in addition to the sample size and the opportunity to adjust analyses for an extensive number of potential confounders, an important strength of this analysis is the use of a prospective study design along with the identification of incident cases of VaD that occurred subsequently.

With the aging of the population and its burden of vascular diseases, an increase in the number of older adults with VaD is expected. The current study shows that frailty is an independent risk factor for incident VaD. More research is needed to determine whether frailty is a herald of VaD. To better understand the relationship between frailty and VaD is of major clinical importance to develop multidimensional preventive measures against cardiovascular risk factors (e.g., hypoglycemic or antihypertensive therapy) and to prevent vascular dementia.

## ACKNOWLEDGMENTS

The 3C is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Institut de Santé Publique et Développement of the Victor Segalen-Bordeaux 2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la Longévité, Regional Councils of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, and Ministry of

Research-INSERM Programme Cohortes et collections de données biologiques. Dr. J. A. Ávila-Funes is supported by a Bourse ECOS (2010–2012) from the Ministère des Affaires Étrangères in France and the Secretaría de Educación Pública, the Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior, and CONACyT in Mexico.

**Conflict of Interest:** José Alberto Ávila-Funes, Laure Carcaillon, Catherine Helmer, Isabelle Carrière, Karen Ritchie, Olivier Rouaud, Christophe Tzourio, Jean-François Dartigues, and Hélène Amieva all state no financial interest, stock, or derived direct financial benefit.

**Author Contributions:** José Alberto Ávila-Funes: Conceptualization and design, interpretation of data. He wrote the manuscript, had full access to all of the data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Laure Carcaillon: Conceptualization and design; statistical analyses, interpretation of data, drafting the manuscript. Catherine Helmer and Isabelle Carrière: Interpretation of data, revision of the article. Karen Ritchie: Conception, design, and acquisition of data for 3C. Olivier Rouaud and Christophe Tzourio: Conception, design, and acquisition of data for 3C, revision of the article. Jean-François Dartigues: Conception, design, and acquisition of data for 3C, interpretation of data, drafting the manuscript. Hélène Amieva: Conceptualization and design, interpretation of data, drafting the manuscript. She had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Sponsor's Role:** None.

## REFERENCES

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56A:M146–M156.
2. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007A;62:738–743.
3. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: The Three-City Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63A:1089–1096.
4. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al SS et al. Mexican Americans and frailty: Findings from the Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Public Health* 2009;99:673–679.
5. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991–1001.
6. Winograd CH, Gerety MB, Brown E et al. Targeting the hospitalized elderly for geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1113–1119.
7. Rockwood K, Fox RA, Stolee P et al. Frailty in elderly people: An evolving concept. *Can Med Assoc J* 1994;150:489–495.
8. Gill TM, Williams CS, Richardson ED et al. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51A:283–288.
9. Sarkisian CA, Gruenewald TL, John BW et al. Preliminary evidence for subdimensions of geriatric frailty: The MacArthur Study of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2292–2297.
10. Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2211–2216.
11. Samper-Ternent R, Al SS, Raji MA et al. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1845–1852.
12. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS et al. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:248–255.
13. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS et al. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 2007;69:483–489.
14. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:453–461.
15. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56A:M158–M166.
16. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–325.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
18. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467–470.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
20. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
21. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–260.
22. Katz S, Akpom CA. Index of ADL. *Med Care* 1976;14(5 Suppl):116–118.
23. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616–1621.
24. van Oijen M, Witteman JC, Hofman A et al. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke* 2005;36:2637–2641.
25. Carcaillon L, Gaussem P, Ducimetiere P et al. Elevated plasma fibrin D-dimer as a risk factor for vascular dementia: The Three-City cohort study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1972–1978.
26. Rosano C, Brach J, Longstreth WT Jr et al. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006;26:52–60.
27. Soumare A, Elbaz A, Zhu Y et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009;65:706–715.
28. Kuo HK, Lipsitz LA. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: Is there a link? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59A:818–826.
29. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R et al. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231–243.

#### 4. — Discussion

Comme vu à de multiples reprises tout au long de ce manuscrit, la fragilité est un état de vulnérabilité accrue qui résulte, sur le plan biologique, de la déficience de plusieurs systèmes. Elle correspond à une perte de la capacité d'adaptation aux situations de stress du fait d'une diminution des réserves fonctionnelles de l'organisme avec l'avancée en âge. Même si des désordres du système endocrinien, de l'activité inflammatoire et l'affaiblissement musculaire sont impliqués dans le développement de ce syndrome gériatrique, d'autres éléments, au-delà des facteurs physiques, sont considérés comme des composants possibles de la fragilité parmi lesquels l'humeur, la cognition et les facteurs socio-environnementaux.

Depuis longtemps, les cliniciens ont suspecté l'existence d'une association entre l'état de fragilité et une atteinte cognitive. Néanmoins, peu de recherches ont cherché à caractériser la nature de la relation entre ces deux phénomènes. En effet, bien que l'association entre la fragilité et les fonctions cognitives ait déjà été abordée dans un petit nombre de publications scientifiques, la plupart de ces études n'ont considéré cette problématique que d'un point de vue descriptif (Campbell and Buchner 1997; Gill et al. 1996; Ory et al. 1993; Rockwood et al. 1994; Rothman et al. 2008; Samper-Ternent et al. 2008; Sarkisian et al. 2008; Strawbridge et al. 1998; Winograd et al. 1988). Pourtant, la relation paraît beaucoup plus complexe (Houles et al. 2012). Comme mentionné précédemment, un déficit cognitif pourrait agir d'une manière synergique avec la fragilité sur la survenue d'événements délétères pour la santé, mais il se peut aussi que l'altération cognitive et la fragilité soient deux phénomènes indépendants mais qui évoluent de manière parallèle dans le temps car tous les deux directement liés à une

variable commune, comme l'âge par exemple. L'approche épidémiologique de cette question nous a permis d'apporter un certain nombre d'éléments de réponse développés ci-dessous.

Le premier article a eu par objectif d'étudier l'association indépendante des cinq composantes classiques de la fragilité (perte de poids, épuisement, ralentissement, faiblesse et activité physique diminuée) auxquelles nous avons ajouté le déficit cognitif, avec l'incapacité pour les activités de base et instrumentales de la vie quotidienne, un des « outcomes » négatifs les plus importants de la fragilité. Dans cette étude, nous avons considéré la fonction cognitive comme une sixième composante de la fragilité et les ajustements ont été faits sur l'âge, le genre, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle et les symptômes dépressifs. Des ajustements supplémentaires ont été faits sur les autres cinq composantes de la fragilité afin d'évaluer la contribution de chacune des composantes, les unes indépendamment des autres, au développement de l'incapacité. Le phénotype de Fried et ses collaborateurs (Fried et al. 2001) a été utilisé ainsi que deux tests de la fonction cognitive (Folstein et al. 1975; Isaacs and Kennie 1973) pour identifier les sujets fragiles et ceux ayant de basses performances cognitives au sein de la cohorte mexicaine de Coyoacan.

Le premier résultat intéressant a été de constater que le phénotype de fragilité, dans cette population mexicaine, était tel que décrit dans les articles princeps. Par exemple, les personnes identifiées comme « fragiles » étaient les plus âgées, majoritairement des femmes, avaient plus de maladies chroniques et présentaient plus souvent une incapacité. Ces résultats nous montrent la validité du concept de fragilité, initialement développé au sein de la population nord-américaine, et reproductible dans une population ayant un contexte socioculturel très différent. L'association robuste entre la fragilité et l'incapacité est un autre élément en faveur de la validité du phénotype dans cette population. D'après la proposition de Rockwood (Rockwood 2005b), ces résultats, attestent de la reproductibilité du phénotype avec les mêmes

qualités métrologiques que celui de la *Cardiovascular Health Study* (Fried et al. 2001). De plus, la prévalence de la fragilité (14,1 %) mise en évidence dans cette étude semble plus crédible que celle rapportée auparavant dans la population mexicaine. Les travaux de Alvarado et collaborateurs (Alvarado et al. 2008) et Aguilar-Navarro et collaborateurs (Aguilar-Navarro et al. 2012) montraient une prévalence de la fragilité allant au-delà de 35 % pour une population similaire. Il est donc fort probable que cette prévalence ait été surestimée dans ces études ayant utilisé des mesures auto-déclarées pour construire la définition de fragilité. Au passage, ces résultats soulignent l'importance de la méthodologie utilisée pour étudier le concept de fragilité, une vision non consensuelle de cette problématique, entraînant inévitablement des résultats épidémiologiques très différents.

Les implications de l'incapacité sur l'autonomie et la qualité de vie des personnes âgées sont bien connues (Hebert 1997a; Hebert 1997b). L'incapacité est considérée comme une des complications les plus importantes de la fragilité et la plupart des études en population incluent ce résultat comme une variable dépendante. Notre étude mexicaine montre que tous les composantes de la fragilité ne sont pas associées de la même manière à l'incapacité. Une activité physique réduite et la présence d'un déficit cognitif seraient les deux facteurs les plus importants qui contribuent à l'incapacité pour les activités de base et instrumentales dans cette population. Il faut toutefois souligner que ces deux associations ont été mises en évidence indépendamment des autres composantes de la fragilité. Il n'y aurait donc pas d'effet synergique. En d'autres termes, l'association avec les deux types d'incapacité lorsque les deux facteurs (activité physique réduite et déficit cognitif) sont combinés, correspond à la simple sommation de l'effet de chacun des deux facteurs. Les quatre autres composants de la fragilité (perte de poids, épuisement, ralentissement et faiblesse) quant à eux, n'ont pas été associés avec l'incapacité dans cet échantillon. Un message important dérivé de cette étude est donc que les personnes fragiles en raison de la présence d'une activité physique réduite et/ou d'un

déficit cognitif ont une forte probabilité de présenter une incapacité concomitante aussi bien pour les activités de la vie quotidienne de base qu'instrumentales.

Ces résultats renforcent l'idée qu'une mesure de fragilité qui considère des éléments à la fois physiques et cognitifs est plus pertinente et robuste pour identifier les sujets âgés à risque d'évènements délétères pour la santé puisque les deux contribuent indépendamment à un risque accru de déclin fonctionnel et de perte d'autonomie. Nos résultats sont donc en faveur de l'idée, partagée par certains auteurs, selon laquelle la définition actuelle de la fragilité, telle que conçue par l'équipe américaine, est incomplète et gagnerait à intégrer la fonction cognitive comme composante à part entière (Avila-Funes et al. 2008; Bergman et al. 2007; Houles et al. 2012; Rothman et al. 2008; Walston et al. 2006). Un autre message important est que, par rapport à la fonction cognitive, l'activité physique diminuée est un élément susceptible d'être modifié par des interventions spécifiques. En fait, la promotion de l'activité physique chez les sujets âgés, dans un but de modifier l'état de fragilité, a été l'objet de plusieurs essais cliniques avec des résultats relativement prometteurs sur le plan fonctionnel, indistinctement de leur âge ou leur degré d'atteinte (Bandinelli et al. 2006; Bonnefoy et al. 2012; Daniels et al. 2008; Gine-Garriga et al. 2010; Latham et al. 2003; Li et al. 2010; Oh-Park et al. 2011). Cependant, il faudra attendre les résultats des essais en cours ou à venir qui ciblent les fonctions cognitives chez le sujet fragile. Si ces résultats sont positifs, il sera possible de préconiser une prise en charge globale ciblant cognition et activité physique dans le traitement ou la prévention de l'incapacité chez le sujet âgé fragile.

Même s'il faut souligner les nombreuses limites de cette étude, parmi lesquelles son design transversal et le taux de données manquantes, ce papier est la première publication dérivée de la cohorte de Coyoacán. Cette cohorte est la première cohorte latino-américaine spécifiquement conçue pour étudier les déterminants psychosociaux et nutritionnels de la fragilité chez la personne âgée. Des analyses supplémentaires dans un contexte longitudinal



s'avèrent nécessaires pour mieux comprendre l'association décrite dans la présente étude. L'exploitation de la base de données de cette cohorte mexicaine contribuera, nous pouvons l'espérer, à accroître la compréhension de la fragilité et de ses origines dans cette population.

Afin d'étudier la validité du phénotype de fragilité, mais cette fois auprès d'une population française, une deuxième étude a été conduite. Cette étude basée sur les données à 4 ans de la cohorte des 3 Cités a confirmé la validité pronostique du phénotype de fragilité de Fried et collaborateurs. La prévalence de la fragilité observée (7 %) était quasi-identique à celle rapportée dans la cohorte de la *Cardiovascular Health Study*. De la même manière que dans la cohorte mexicaine, les résultats de cette étude française ont montré une bonne reproductibilité de la définition de fragilité : les sujets classés fragiles étaient plus âgés, majoritairement des femmes, moins scolarisés, et avaient plus de maladies chroniques, un revenu socio-économique plus bas et une plus mauvaise perception de leur santé par rapport aux participants classés non fragiles. La validité de critère a été également démontrée dans la mesure où le phénotype de fragilité était un prédicteur de l'incidence d'incapacité et d'hospitalisation. Cependant, il n'était pas relié à la mortalité, possiblement en raison du suivi trop court.

Comme développé plus haut, du point de vue de la cognition, les participants classés fragiles avaient une performance plus faible au MMSE par rapport aux sujets pré-fragiles ou non-fragiles. Ce résultat a été rapporté dans plusieurs études menées en communauté. Par exemple, sans être un objectif de leur étude, Fried et son équipe ont décrit une fréquence plus importante de sujets ayant une performance basse au MMSE chez les participants classés fragiles même après l'exclusion de ceux ayant un diagnostic de démence (Fried et al. 2001). La même observation a été rapportée auprès de la population italienne, canadienne et européenne (Cesari et al. 2006; Rockwood et al. 2007; Santos-Eggimann et al. 2009). Compte-



tenu de la co-occurrence fréquente de ces deux phénomènes, on peut donc faire l'hypothèse d'une base biologique commune ou partagée.

Le phénotype de fragilité proposé par Fried et collaborateurs a donc montré sa validité pour prédire des événements délétères pour la santé chez les personnes âgées, et ce résultat est reproduit à travers des populations de cultures très différentes. L'utilisation d'un phénotype commun et standardisé permet la comparaison du phénomène de la fragilité entre les populations à travers le monde. Cette démarche est très importante car elle ouvre la possibilité d'identifier des facteurs étiologiques ainsi que les composants ou les déterminants de la fragilité. Notamment, l'application du phénotype de la *Cardiovascular Health Study* à la cohorte française des 3 Cités a permis la formulation de nouvelles questions de recherche, notamment la question du lien entre fragilité, fonction cognitive et démence. Plusieurs réunions internationales d'experts dans le domaine de la fragilité (en 2004 et 2006 par exemple) (Bergman et al. 2007; Walston et al. 2006) ont eu pour objectif de débattre sur la question de l'inclusion d'autres composants potentiels dans la définition de ce syndrome gériatrique. Comme vu plus haut, le déclin de la fonction cognitive a souvent été pointé comme un candidat potentiel. Dans de très nombreuses études, la détérioration cognitive chez le sujet âgé a été associée à une mauvaise performance physique ainsi qu'à plusieurs événements de santé négatifs comme l'incapacité ou le décès. Par conséquent, il est légitime de se demander si l'ajout du critère « déficit cognitif » à l'actuelle définition de fragilité peut améliorer sa capacité à prédire l'incidence d'incapacité, d'hospitalisation et d'autres complications associées à cet état de vulnérabilité.

La troisième étude de cette thèse réalisée sur les données de la cohorte des 3 Cités a posé précisément cette question. A l'étude du risque d'apparition des complications

conventionnelles de la fragilité (incapacité, hospitalisations, mortalité), nous avons en outre ajouté le risque de développer une démence. Les résultats ont montré que la prise en compte d'un déclin cognitif améliorait la force d'association entre la fragilité et les trois types d'incapacités explorés. De la même manière, l'association était plus importante entre la fragilité prenant en compte ce critère et le risque d'hospitalisation. La relation entre la fragilité et le risque de décès à 4 ans n'était toujours pas significative, même s'il existait une tendance dans le sous-groupe qui présentait à la fois le phénotype de fragilité et un déficit cognitif. Cette étude démontre clairement qu'une définition de la fragilité englobant la fonction cognitive, est un meilleur prédicteur d'événements de santé négatifs chez les personnes âgées. Les résultats sans doute les plus intéressants proviennent de l'étude de la relation entre la fragilité et la fonction cognitive sur le risque de démence. En effet, comme nous l'avons vu, même si, la présence de déficits cognitifs a souvent été rapportée chez les sujets fragiles (Campbell and Buchner 1997; Gill et al. 1996; Ory et al. 1993; Rockwood et al. 1994; Strawbridge et al. 1998; Winograd et al. 1988), très peu de recherches se sont intéressées à la relation entre fragilité et risque de démence.

Une seule publication en 2007 a fait l'hypothèse d'une origine commune entre fragilité et démence de type Alzheimer (Buchman et al. 2007). Ces auteurs ont utilisé le phénotype de Fried pour classer les sujets fragiles (non déments au départ) et une mesure composite de 19 tests neuropsychologiques a été construite pour établir l'état cognitif. Au cours des trois années de suivi, les participants ont montré un changement en parallèle du score de fragilité et de la mesure composite de cognition. Les résultats suggéraient que le syndrome de fragilité précédait le développement de la démence de type Alzheimer. Ainsi, la conclusion des auteurs était que la fragilité et la maladie d'Alzheimer avaient une étiologie commune. Cette conclusion nous semble discutable. Quand bien même il existerait des mécanismes physiopathologiques communs dans le syndrome de fragilité et la démence – hypothèse

vraisemblable dans la mesure où ces conditions sont toutes deux fortement liées au vieillissement –, il est peu probable qu’une seule voie explique le développement de ces deux conditions. L’approche que nous avons utilisée pour aborder cette question nous permet de proposer une explication plus convaincante de ce résultat.

Dans l’étude des 3 Cités en effet, la relation entre le statut de fragilité et la survenue de démence à 4 ans ne s’est pas avérée significative. Cependant, si on ajoute le critère « déficit cognitif » à chaque sous-catégorie de fragilité, alors, la relation avec le risque de survenue de démence devient significative. Le risque de démence pour les sous-groupes de fragilité était présent exclusivement dans les sous-groupes qui incluaient le critère « déficit cognitif ». En d’autres termes, les participants présentant un déficit cognitif avaient un risque significatif de survenue de démence, indépendamment de leur statut de fragilité. A la lumière de ces résultats, la fragilité, en soi, ne serait donc pas un prédicteur de la survenue d’une démence. Ainsi, la co-occurrence fréquente de la fragilité et d’un déficit cognitif pourrait contribuer à augmenter le risque futur de démence chez les sujets fragiles, mais, le syndrome de fragilité, à lui seul, ne serait pas suffisant pour conditionner le développement d’une démence.

Nos résultats mettent de nouveau en exergue l’intérêt de considérer le déficit cognitif dans le construit de la fragilité car il améliore la validité prédictive du phénotype physique proposé par Fried et collaborateurs. Un tel amendement à la définition actuelle conduirait ainsi à une meilleure identification des personnes à risque d’incapacité, d’hospitalisation mais aussi de démence.

La démence et la fragilité sont des entités très hétérogènes et à ce jour les quelques études qui se sont intéressées à cette question se sont limitées à la démence de type Alzheimer. L’association entre la fragilité et d’autres types de démence n’avait jamais été étudiée. Or, la description de la fragilité à travers le monde a mis en évidence la présence de plusieurs

anomalies d'origine cardiovasculaire. Ces problèmes incluent des lésions « asymptomatiques » de la substance blanche cérébrale (Newman et al. 2001). À partir de cette observation, il paraît plausible de penser que la co-occurrence fréquente entre fragilité et atteinte cognitive puisse s'expliquer, au moins partiellement, par la présence d'un processus inflammatoire chronique tel que l'athérosclérose. Même si l'athérosclérose n'a pas été considérée comme un élément central dans le syndrome de fragilité, divers éléments laissent supposer sa possible implication dans le développement d'un syndrome de fragilité. L'altération de la perfusion entraîne la diminution de l'apport du sang et d'oxygène, notamment dans les nerfs et les muscles, contribuant ainsi à aggraver la sarcopénie (Morley et al. 2001; Morley et al. 2002). De plus, les accidents vasculaires cérébraux subtils résultant du dommage tissulaire, peuvent être à l'origine de troubles cognitifs, légers ou plus sévères conduisant progressivement à la démence, ainsi qu'à des altérations de la marche et de l'équilibre, le tout favorisant l'apparition de complications telles que l'incapacité, la perte d'autonomie et d'autres conséquences (Kuo and Lipsitz 2004; Newman et al. 2001; Rosano et al. 2006; Soumare et al. 2009).

La question de la relation entre la fragilité et la démence de type vasculaire spécifiquement est donc très importante. Cette question a motivé la dernière étude de cette thèse.

Les données du suivi à 7 ans de la cohorte des 3 Cités ont servi à cet effet. Rappelons que la cohorte des 3 Cités a été conçue spécifiquement pour étudier le risque de démence et de déclin cognitif attribuable aux facteurs de risque cardiovasculaires. Au cours du suivi, 388 personnes ont développé une démence. Comme attendu, la plupart des cas (77,5%) étaient des démences de type Alzheimer et 13,9 % étaient des cas de démence de type vasculaire. Les résultats ont montré une association marginale entre la fragilité et tous les types de démence

compris. Toutefois, en stratifiant sur le type de démence, seule l'association entre la fragilité et le risque de démence de type vasculaire était significative. La fragilité augmentait le risque de développer une démence vasculaire de 2,7 fois dans un délai de 7 ans.

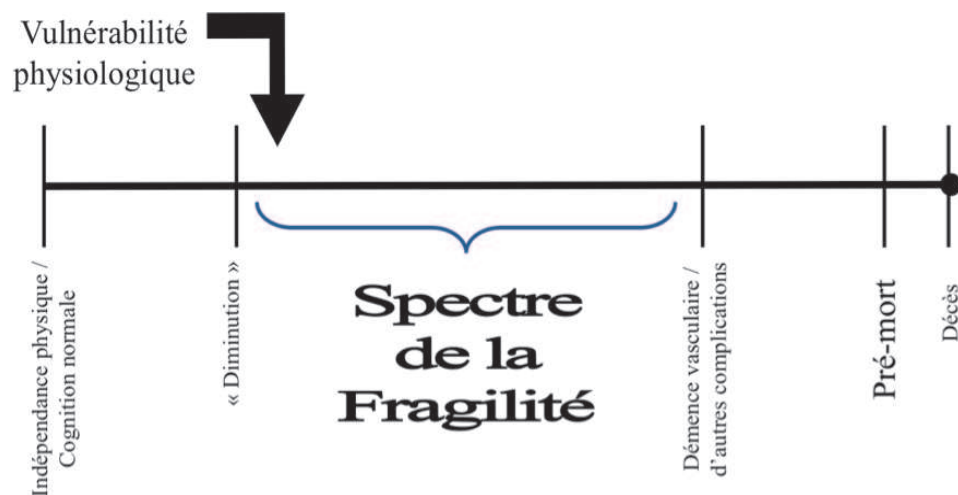
Notre étude a été la première dans la littérature à rapporter la relation entre la fragilité et l'incidence de démence vasculaire. Nos résultats renforcent l'association suspectée entre le syndrome de fragilité et les maladies cardiovasculaires. L'étude d'Afilalo et collaborateurs décrivait le rôle de la fragilité chez les sujets atteints de maladies cardiovasculaires mais la démence ne faisait partie de ses mesures cliniques (Afilalo et al. 2009). Newman et collaborateurs eux aussi rapportaient une relation entre la fragilité et les maladies cardiovasculaires mais la démence n'était pas incluse (Newman et al. 2001). Fried et collaborateurs eux-mêmes ont développé leur définition à partir d'une cohorte conçue pour l'étude des maladies cardiovasculaires (la *Cardiovascular Health Study*) mais la démence vasculaire n'a jamais fait partie de leurs variables d'intérêt (Fried et al. 2001).

En outre, soulignons que la relation entre fragilité et démence vasculaire montrée dans notre étude a pu être sous-estimée car nous avons volontairement exclu de notre échantillon les sujets ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Il existerait donc une « vraie » relation entre la fragilité et l'incidence de démence vasculaire. Cette relation pourrait avoir plusieurs explications. Des altérations du système hématologique, immunitaire et endocrinien ont été identifiées dans les deux entités. Ces anomalies pourraient être à l'origine de la pathogénèse du syndrome de fragilité et de son association avec la démence vasculaire. En particulier, des anomalies inflammatoires et de la coagulation ont été évoquées à plusieurs reprises comme étant à l'origine de ces deux problèmes, une voie pathologique commune pour les deux phénomènes est alors possible (Carcaillon et al. 2009; van et al. 2005; Walston et al. 2008).

Comme évoqué plus haut, l'athérosclérose pourrait être un des éléments clé car des anomalies inflammatoires et de la coagulation ont été impliquées dans le développement du syndrome de fragilité (Kanapuru and Ershler 2009; Reiner et al. 2009; Walston et al. 2002). De la même manière, l'athérosclérose est responsable de maladies artérielles périphériques mais aussi d'infarctus cérébraux. Les perturbations de la circulation cérébrale sont très corrélées à l'altération de certains circuits cortico-sous-corticaux, en particulier fronto-sous-corticaux (Kuo and Lipsitz 2004; Soumare et al. 2009). Ces anomalies de perfusion cérébrale pourraient contribuer à l'apparition d'un déclin cognitif voire la survenue d'une démence. De la même manière, la contribution de l'athérosclérose au développement de la sarcopénie peut constituer une base biologique à l'apparition des manifestations connues de la fragilité en lien avec le système musculo-squelettique (Fried et al. 2001; Morley et al. 2001; Newman et al. 2001).

De ce point de vue, la fragilité et la démence vasculaire pourraient être le résultat d'un état catabolique commun avec une présentation systémique. Cependant, il reste la question de savoir si ces mécanismes sont déclenchés par le vieillissement-même ou par un processus sous-jacent non encore identifié. Néanmoins, sur la base de nos résultats et les nombreuses données de la littérature montrant une association entre la maladie cérébrovasculaire et les anomalies dans la performance physique des sujets âgés fragiles, il se peut que la fragilité se situe sur le continuum entre le vieillissement normal et la démence vasculaire. Par conséquent, nous proposons l'hypothèse que la fragilité pourrait constituer un état prodromique de ce type de démence, mais cette proposition reste à démontrer.

La Figure 1 illustre le continuum sur lequel se situeraient le syndrome de fragilité et la démence vasculaire :



Le vieillissement de la population mondiale ainsi que la grande prévalence des maladies cardiovasculaires conduisent à une augmentation de l'incidence de la démence vasculaire. Si la fragilité est un état qui précède l'apparition de la démence, il sera possible de dépister précocement les individus à risque majoré d'un déclin cognitif sévère. Étant donné le fardeau pour les systèmes de santé entraînés par la démence et ses conséquences, la promotion d'un dépistage précoce via l'identification du syndrome de fragilité chez les personnes âgées pourrait être une stratégie efficace. Cette population pourrait bénéficier d'actions préventives. Si notre hypothèse est vraie, des interventions ciblant les facteurs de risque cardiovasculaires, y compris l'athérosclérose, pourraient modifier l'évolution naturelle de la fragilité voire prévenir la survenue de démence vasculaire.

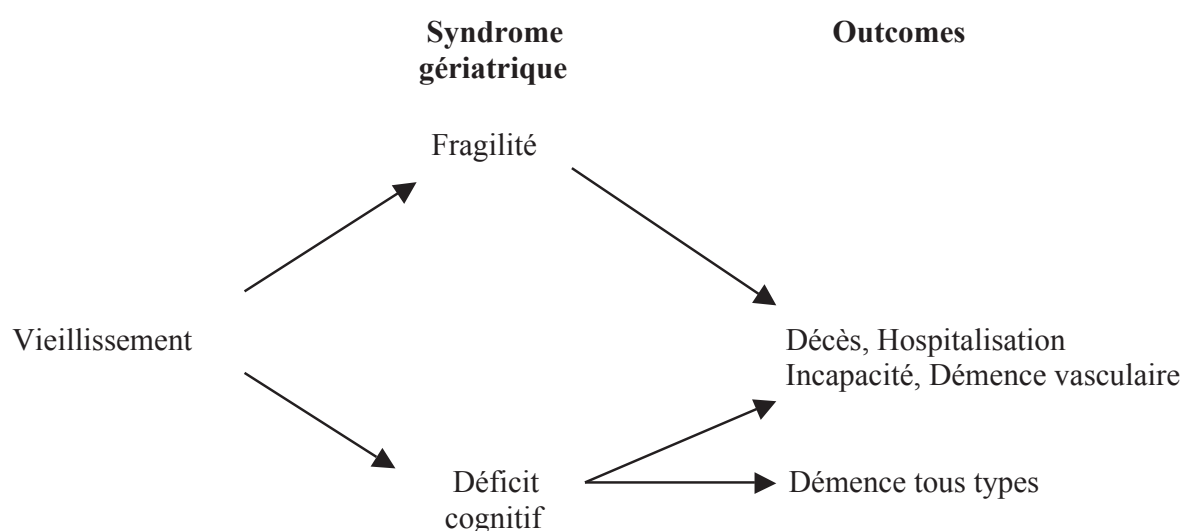
En conclusion, les résultats de cette thèse ayant abordé la fragilité d'un point de vue épidémiologique nous offrent de nouveaux éléments de connaissance concernant la relation entre la fragilité et la fonction cognitive. Les résultats issus de la littérature, et ceux rapportés dans cette thèse concernant la co-occurrence des deux phénomènes sont largement consistants



et permettent d'affirmer l'existence d'une association entre le syndrome de fragilité et une altération des fonctions cognitives. Une base biologique commune est plausible car des altérations physiopathologiques similaires pour les deux entités ont été décrites. Qu'il s'agisse de la cohorte de Coyoacan ou des 3 Cités, nous avons trouvé une force d'association majorée sur l'incidence d'incapacité, d'hospitalisation ou de décès lorsqu'on considère la fragilité et le déficit cognitif de manière combinée, un résultat plaidant en faveur de l'intégration de la mesure de la cognition dans la définition de la fragilité. Cependant, il est important de souligner que ce risque majoré semble correspondre à la sommation du risque lié à la présence de chacune de ces deux conditions. Concernant le risque de survenue de démence, nous n'avons pas trouvé un effet majoré lorsque ces deux conditions étaient présentes puisque comme nous l'avons vu, seuls les participants ayant un déficit cognitif étaient à risque de démence, indépendamment de leur statut de fragilité. La présence chez un individu d'un syndrome de fragilité et d'une atteinte des fonctions cognitives exercent donc toutes deux une action délétère sur l'évolution de sa santé, laquelle action semble toutefois avoir un effet additif plutôt que synergique. L'hypothèse d'un risque additif mais non synergique de la présence d'un syndrome de fragilité et d'une atteinte cognitive souligne la complexité de la relation entre la fragilité et le déclin cognitif. Les deux événements étant fortement et directement liés à l'âge, ils pourraient être le fruit de processus distincts mais parallèles contribuant tous deux au développement d'événements de santé négatifs. L'hétérogénéité indéniable aussi bien de la fragilité que du déclin cognitif laisse la place toutefois à des interactions possibles entre ces deux phénomènes. Dans certaines situations, il se peut que les deux phénomènes ne soient pas tout à fait indépendants mais puissent être liés du fait de facteurs communs impliqués dans les processus physiopathologiques sous-jacents respectifs comme, par exemple, les facteurs vasculaires. En effet, nous avons vu que si la fragilité ne constituait pas un risque en soi de démence tous types confondus, le syndrome de fragilité

s'est avéré avoir une forte association avec la démence de type vasculaire, et les résultats de cette thèse, ajoutés aux données de la littérature décrivant la présence d'atteintes vasculaires et cérébro-vasculaires dans le syndrome de fragilité, nous ont conduits à formuler l'hypothèse que la fragilité pourrait être un état prodromique de démence vasculaire.

La figure 2 ci-dessous montre les voies hypothétiques qui seraient parcourues par la fragilité et le déficit cognitif – à partir d'une origine commune – jusqu'à la survenue d'évènements de santé délétères.



L'état de vulnérabilité capturé par la définition de fragilité proposée par Fried et collaborateurs interagit avec la présence d'une atteinte cognitive en majorant le risque de survenue des événements négatifs plus « classiques » de santé, mais l'atteinte cognitive chez un sujet fragile aurait un rôle à part. Elle indiquerait la présence d'une atteinte cérébro-vasculaire et d'un sur-risque de développer une démence vasculaire. D'autres recherches sont nécessaires pour poursuivre l'étude de la relation entre la fragilité et la cognition. La cohorte

française de 3 Cités et la cohorte mexicaine de Coyoacan sont prometteuses à cet égard mais il serait souhaitable d'étendre cette recherche dans d'autres populations. En effet, il serait souhaitable de consolider les résultats concernant le risque de démence vasculaire en les répliquant dans une population différente. Il serait également important de tester plus en profondeur l'hypothèse selon laquelle l'athérosclérose serait l'élément-clé dans la relation entre fragilité et démence vasculaire. Pour cela, il faudrait montrer une atteinte vasculaire plus importante chez les sujets fragiles par rapport à ceux qui ne le sont pas et montrer que cette atteinte est liée à un déficit cognitif. Des analyses transversales préliminaires récemment réalisées sur les données de la cohorte des 3 Cités – non encore publiées – semblent montrer que les sujets fragiles ont des lésions endothéliales plus importantes reflétées par une augmentation de l'épaisseur de l'intima media des carotides comparés aux sujets non-fragiles. Dans ce même échantillon, les résultats montrent également que la mesure de l'épaisseur de l'intima media est associée aux performances cognitives. Ces résultats doivent être approfondis, mais s'ils s'avèrent vrais, renforceraient considérablement l'hypothèse selon laquelle l'athérosclérose constituerait une des voies physiopathologiques allant du syndrome de fragilité à la démence vasculaire. Les données d'imagerie cérébrale sur le sous-échantillon des sujets de la cohorte des 3 Cités ayant eu un examen IRM seront également exploitées. En particulier, il sera intéressant de chercher à savoir si les sujets fragiles ont des hypersignaux de la substance blanche et si ces hypersignaux sont associés à une moindre performance cognitive.

Enfin, la fragilité étant un état dynamique entraînant une diminution des réserves dans un ou plusieurs domaines du fonctionnement humain, augmentant le risque d'effets indésirables, il paraît difficile de considérer la fragilité physique, indépendamment de la fragilité psychologique ou encore sociale. L'évaluation de la personne âgée avec un outil multidimensionnel de la fragilité serait sans doute pertinente d'un point de vue clinique et

ouvre des perspectives passionnantes pour la recherche sur le concept de fragilité en général et sa relation avec la cognition en particulier.

## 5. — Liste de références

1. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, and Bergman H. 2009. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 103(11):1616-1621.
2. Aguilar-Navarro S, Gutierrez Robledo LM, Garcia-Lara JM, Payette H, Amieva H, and Avila-Funes JA. 2012. The phenotype of frailty predicts disability and mortality among Mexican community-dwelling elderly. *J Frailty Aging* 1(3):111-117.
3. Ahmed N, Mandel R, and Fain MJ. 2007. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 120(9):748-753.
4. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, and Bamvita JM. 2008. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(12):1399-1406.
5. Amieva H, Le GM, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, and Dartigues JF. 2008. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 64(5):492-498.
6. Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro S, and Melano-Carranza E. 2008. [Frailty, an enigmatic and controversial concept in geriatrics. The biological perspective]. *Gac Med Mex* 144(3):255-262.

7. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, and Fried LP. 2006. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(3):262-266.
8. Bandinelli S, Lauretani F, Boscherini V, Gandi F, Pozzi M, Corsi AM, Bartali B, Lova RM, Guralnik JM, and Ferrucci L. 2006. A randomized, controlled trial of disability prevention in frail older patients screened in primary care: the FRASI study. Design and baseline evaluation. *Aging Clin Exp Res* 18(5):359-366.
9. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, and Fried LP. 2007. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 167(7):635-641.
10. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, and Lindeman RD. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147(8):755-763.
11. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, and Garry PJ. 1999. Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res* 7(2):141-149.
12. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunananthan S, and Wolfson C. 2007. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):731-737.
13. Binder EF, Storandt M, and Birge SJ. 1999. The relation between psychometric test performance and physical performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54(8):M428-432.
14. Bonnefoy M, Boutitie F, Mercier C, Gueyffier F, Carre C, Guetemme G, Ravis B, Laville M, and Cornu C. 2012. Efficacy of a home-based intervention programme on

- the physical activity level and functional ability of older people using domestic services: a randomised study. *J Nutr Health Aging* 16(4):370-377.
15. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, and Bennett DA. 2010. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 58(2):248-255.
  16. Brach JS, Simonsick EM, Kritchevsky S, Yaffe K, and Newman AB. 2004. The association between physical function and lifestyle activity and exercise in the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 52(4):502-509.
  17. Brown M, Sinacore DR, Binder EF, and Kohrt WM. 2000. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(6):350-355.
  18. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, and Bennett DA. 2007. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 69(5):483-489.
  19. Campbell AJ, and Buchner DM. 1997. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 26(4):315-318.
  20. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, and Fried LP. 2003. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 88(5):2019-2025.
  21. Carcaillon L, Gaussem P, Ducimetiere P, Giroud M, Ritchie K, Dartigues JF, and Scarabin PY. 2009. Elevated plasma fibrin D-dimer as a risk factor for vascular dementia: the Three-City cohort study. *J Thromb Haemost* 7(12):1972-1978.
  22. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, Guralnik JM, Pahor M, and Ferrucci L. 2006. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 83(5):1142-1148.



23. Chin A, de Groot LC, van Gend SV, Schoterman MH, Schouten EG, Schroll M, and van Staveren WA. 2003. Inactivity and weight loss: effective criteria to identify frailty. *J Nutr Health Aging* 7(1):55-60.
24. Cohen HJ, Harris T, and Pieper CF. 2003. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 114(3):180-187.
25. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GI, and van den Heuvel W. 2008. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 8:278.
26. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, Tracy JK, Hochberg MC, Rodondi N, and Cawthon PM. 2007. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):744-751.
27. Evans W. 1997. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 127(5 Suppl):998S-1003S.
28. Evans WJ. 1996. Reversing sarcopenia: how weight training can build strength and vitality. *Geriatrics* 51(5):46-47.
29. Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Corsi AM, Bandinelli S, and Guralnik JM. 2002. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest* 25(10 Suppl):10-15.
30. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, and Walston JD. 2004. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 52(4):625-634.

31. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, Penninx B, Pahor M, Wallace R, and Havlik RJ. 1999. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 47(6):639-646.
32. Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3):189-198.
33. Freeborn DK, Pope CR, Mullooly JP, and McFarland BH. 1990. Consistently high users of medical care among the elderly. *Med Care* 28(6):527-540.
34. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman A, Guralnik JM, Studenski S, Harris TB, Ershler WB, and Ferrucci L. 2005. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005(31):pe24.
35. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G et al. . 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3):M146-156.
36. Fried LP, Varadhan R, and Bohr VA. 2008. Opinion section on frailty. *Mech Ageing Dev* 129(11):665.
37. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepulveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, Harris T, and Heymsfield SB. 1997. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 83(1):229-239.
38. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, and Han L. 2006. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 166(4):418-423.
39. Gill TM, Williams CS, Richardson ED, and Tinetti ME. 1996. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51(6):283-288.

40. Gine-Garriga M, Guerra M, Pages E, Manini TM, Jimenez R, and Unnithan VB. 2010. The effect of functional circuit training on physical frailty in frail older adults: a randomized controlled trial. *J Aging Phys Act* 18(4):401-424.
41. Hebert R. 1997a. Functional decline in old age. *CMAJ* 157(8):1037-1045.
42. Hebert R. 1997b. Perte d'autonomie. In: Arcand M, and Hebert R, editors. *Precis pratique de geriatrie*: Saint-Hyacinthe and Paris: Edisem/Maloine. p 110-120.
43. Houles M, Canevelli M, Abellan Van Kan G, Ousset PJ, Cesari M, and Vellas B. 2012. Frailty and cognition. *J Frailty Aging* 1(2):56-63.
44. Isaacs B, and Kennie AT. 1973. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 123(575):467-470.
45. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, and Roubenoff R. 2004. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159(4):413-421.
46. Janssen I, Heymsfield SB, and Ross R. 2002. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 50(5):889-896.
47. Kanapuru B, and Ershler WB. 2009. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med* 122(7):605-613.
48. Katz IR. 2004. Depression and frailty: the need for multidisciplinary research. *Am J Geriatr Psychiatry* 12(1):1-6.
49. Kuo HK, and Lipsitz LA. 2004. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59(8):818-826.
50. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, and Cameron ID. 2003. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail

- older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 51(3):291-299.
51. Lazarus DD, Moldawer LL, and Lowry SF. 1993. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. *Lymphokine Cytokine Res* 12(4):219-223.
  52. Leng S, Chaves P, Koenig K, and Walston J. 2002. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 50(7):1268-1271.
  53. Leng S, Xue QL, Huang Y, Semba R, Chaves P, Bandeen-Roche K, Fried L, and Walston J. 2005. Total and differential white blood cell counts and their associations with circulating interleukin-6 levels in community-dwelling older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(2):195-199.
  54. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, and Walston JD. 2004. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 16(2):153-157.
  55. Li CM, Chen CY, Li CY, Wang WD, and Wu SC. 2010. The effectiveness of a comprehensive geriatric assessment intervention program for frailty in community-dwelling older people: a randomized, controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 50 Suppl 1:S39-42.
  56. Mitch WE, and Goldberg AL. 1996. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 335(25):1897-1905.
  57. Montero-Odasso M, and Duque G. 2005. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 26(3):203-219.

58. Morley JE. 1999. Growth hormone: fountain of youth or death hormone? *J Am Geriatr Soc* 47(12):1475-1476.
59. Morley JE. 2001. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 17(7-8):660-663.
60. Morley JE. 2003. Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc* 51(7 Suppl):333-337.
61. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, and Nair KS. 2001. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137(4):231-243.
62. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, and Garry PJ. 1997. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 46(4):410-413.
63. Morley JE, Perry HM, and Miller DK. 2002. Editorial: Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57(11):698-704.
64. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, Walston JD, and Fried LP. 2001. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(3):M158-M166.
65. Oh-Park M, Holtzer R, Mahoney J, Wang C, and Verghese J. 2011. Effect of treadmill training on specific gait parameters in older adults with frailty: case series. *J Geriatr Phys Ther* 34(4):184-188.
66. Ory MG, Schechtman KB, Miller JP, Hadley EC, Fiatarone MA, Province MA, Arfken CL, Morgan D, Weiss S, and Kaplan M. 1993. Frailty and injuries in later life: the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 41(3):283-296.
67. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al SS, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, and Markides KS. 2009. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic

- established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health* 99(4):673-679.
68. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snih SA, Raji MA, and Markides KS. 2005. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 53(9):1524-1531.
  69. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, and Chrousos GP. 1998. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128(2):127-137.
  70. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW, and Harris T. 2003. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 51(9):1237-1243.
  71. Perry HM, Miller DK, Patrick P, and Morley JE. 2000. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 49(8):1085-1091.
  72. Raji MA, Al SS, Ostir GV, Markides KS, and Ottenbacher KJ. 2010. Cognitive status and future risk of frailty in older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65(11):1228-1234.
  73. Reiner AP, Aragaki AK, Gray SL, Wactawski-Wende J, Cauley JA, Cochrane BB, Kooperberg CL, Woods NF, and LaCroix AZ. 2009. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. *Am J Med* 122(10):947-954.
  74. Robert-Bobée: Projections de population 2005-2050 Vieillesse de la population en France métropolitaine. Économie et statistique: INSEE, 2007.
  75. Rockwood K. 2005a. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 53(6):1069-1070.

76. Rockwood K. 2005b. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* 34(5):432-434.
77. Rockwood K, Andrew M, and Mitnitski A. 2007. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):738-743.
78. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, and Beattie BL. 1994. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 150(4):489-495.
79. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hebert R, Hogan DB, Wolfson C, and McDowell I. 2004. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59(12):1310-1317.
80. Rockwood K, and Mitnitski A. 2007. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):722-727.
81. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, and Mitnitski A. 2005. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173(5):489-495.
82. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, and Hogan DB. 1999. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 353(9148):205-206.
83. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, and Newman AB. 2006. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 26(1):52-60.
84. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB, Kritchevsky SB, Brach J, Visser M, Yaffe K, and Newman AB. 2005. Association between physical and cognitive function in healthy elderly: the health, aging and body composition study. *Neuroepidemiology* 24(1-2):8-14.



85. Rosenberg IH. 1997. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127(5 Suppl):990S-991S.
86. Rothman MD, Leo-Summers L, and Gill TM. 2008. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc* 56(12):2211-2116.
87. Roubenoff R, and Hughes VA. 2000. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(12):716-724.
88. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, Wilson PW, Dinarello CA, and Harris TB. 2003. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 115(6):429-435.
89. Samper-Ternent R, Al SS, Raji MA, Markides KS, and Ottenbacher KJ. 2008. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 56(10):1845-1852.
90. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, and Junod J. 2009. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64(6):675-681.
91. Sarkisian CA, Gruenewald TL, John BW, and Seeman TE. 2008. Preliminary evidence for subdimensions of geriatric frailty: the MacArthur study of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 56(12):2292-2297.
92. Schneider EL, and Guralnik JM. 1990. The aging of America. Impact on health care costs. *JAMA* 263(17):2335-2340.
93. Schoeller DA. 1989. Changes in total body water with age. *Am J Clin Nutr* 50(5 Suppl):1176-1181.

94. Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, Maillard P, Crivello F, Tavernier B, Dufouil C, Mazoyer B, and Tzourio C. 2009. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 65(6):706-715.
95. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, and Kaplan GA. 1998. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 53(1):9-16.
96. Studenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ, Bode R, Lavery L, Walston J, Duncan P, and Perera S. 2004. Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty: development of a measure based on clinical judgment. *J Am Geriatr Soc* 52(9):1560-1566.
97. T The 3C study group. 2003. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 22(6):316-325.
98. Thompson MP, and Morris LK. 1991. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* 39(5):497-500.
99. van OM, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, and Breteler MM. 2005. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke* 36(12):2637-2641.
100. Walston J, Fedarko N, Yang H, Leng S, Beamer B, Espinoza S, Lipton A, Zheng H, and Becker K. 2008. The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63(4):391-398.
101. Walston J, and Fried LP. 1999. Frailty and the older man. *Med Clin North Am* 83(5):1173-1194.
102. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, and Fried LP. 2006. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American

- Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 54(6):991-1001.
103. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, and Fried LP. 2002. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 162(20):2333-2341.
  104. Welle S. 2002. Cellular and molecular basis of age-related sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 27(1):19-41.
  105. Whitson HE, Purser JL, and Cohen HJ. 2007. Frailty thy name is ... Phrailty? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62(7):728-730.
  106. Winograd CH, Gerety MB, Brown E, and Kolodny V. 1988. Targeting the hospitalized elderly for geriatric consultation. *J Am Geriatr Soc* 36(12):1113-1119.
  107. Woodhouse KW, and O'Mahony MS. 1997. Frailty and ageing. *Age Ageing* 26(4):245-246.
  108. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, and Rawlins MD. 1988. Who are the frail elderly? *Q J Med* 68(255):505-506.
  109. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, and Newman AB. 2005. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 53(8):1321-1330.
  110. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, and Covinsky K. 2001. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 161(14):1703-1708.