

Syndrom křehkosti aneb co je dobré vědět před operací srdce

(Frailty syndrome, what should we know before cardiac surgery)

Petr Smolák^{a,b}, Ján Gofus^{a,b}, Martin Voborník^{a,b}, Martin Děrgel^{a,b}, Salifu Timbilla^a, Martin Maťátko^b, Samuel Marcinov^b, Jiří Mandák^{a,b}, Jan Vojáček^{a,b}

^a Kardiologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Katedra chirurgie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 7. 3. 2023

Přijat: 26. 3. 2023

Dostupný online: 28. 7. 2023

Klíčová slova:

Kardiologie

Prehabilitace

Rehabilitace

Sarkopenie

Syndrom křehkosti

SOUHRN

Syndrom křehkosti je klinický syndrom, ve kterém jsou přítomny tři nebo více z následujících kritérií: neúmyslný úbytek hmotnosti 4,5 kg (10 liber) za poslední rok, pacientem udávaná vyčerpanost, slabá svalová síla úchopu, pomalá rychlost chůze a snížená fyzická aktivita. Prevalence křehkosti u kardiologických pacientů je podle dostupných studií od 4,1 % do 46 %. Je spojený s výskytem sarkopenie a osteoporózy.

Pro diagnostiku v kardiologii je vhodný nástroj Edmonton Frail Scale, který je vyvinut pro negeriatrické specialisty a poskytuje informace ohledně závislosti pacienta na okolí, znalost zvládání běžných denních aktivit a úrovně fyzické zdatnosti. Existuje široká škála dalších nástrojů k hodnocení.

Syndrom křehkosti je nezávislý rizikový faktor zvýšené morbidity, mortality a prodloužené doby hospitalizace po kardiologické operaci. Tito pacienti mají vysoké riziko neúspěchu zvoleného terapeutického postupu. Základem péče o rizikové pacienty je screening a prevence vzniku syndromu křehkosti. Dá se mu předejít dostatečnou fyzickou aktivitou, zdravým životním stylem a pravidelným kognitivním tréninkem.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

Frailty syndrome is a clinical syndrome in which three or more of the following criteria are present: an unintentional weight loss of 4.5 kg (10 lb) in the past year, patient-reported exhaustion, poor muscle grip strength, slow walking speed, and reduced physical activity. The prevalence of frailty in cardiac surgery patients ranges from 4.1% to 46% according to available studies. It is associated with the occurrence of sarcopenia and osteoporosis.

The Edmonton Frail Scale tool, developed for non-geriatric specialists, is useful for diagnosis in cardiac surgery and provides information regarding the patient's dependence on the environment, knowledge of coping with normal daily activities and level of physical fitness. A wide range of other assessment tools are available.

Frailty syndrome is an independent risk factor for increased morbidity, mortality, and prolonged hospital stay after cardiac surgery. These patients have a high risk of failure of the chosen therapeutic approach. Screening and prevention of frailty syndrome is the cornerstone of care for patients at risk. It can be prevented by sufficient physical activity, a healthy lifestyle, and regular cognitive training.

Keywords:

Cardiac surgery

Frailty syndrome

Prehabilitation

Rehabilitation

Sarcopenia

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Smolák, Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,

e-mail: petr.smolak@fnhk.cz

DOI: 10.33678/cor.2023.026

Úvod

Střední délka života obyvatelstva se neustále zvyšuje. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) se během uplynulých 50 let počet lidí v důchodovém věku, tedy starších 65 let, ve světě ztrojnásobil.¹ Nárůst starších a polymorbidních pacientů lze pozorovat i v kardiologii,² přičemž vysoký věk je významným prediktorem úmrtnosti.³ Dle Scotta a spol. mají pacienti starší 80 let významně vyšší riziko komplikací a téměř dvojnásobně vyšší riziko pooperační mortality než mladší pacienti podstupující kardiologické výkon.⁴

Nekomplikovaný průběh výkonu některých pacientů ve vysokém věku však poukazuje na skutečnost, že biologický věk má mnohem větší význam než chronologický. Přes veškerou vyspělost dnešní vědy nemáme nástroj, který by nám tuto veličinu objektivizoval. V klinické praxi se používají skórovací systémy, jako je EuroSCORE II nebo STS score, které dokáží předpovědět riziko mortality. Jejich schopnost predikovat riziko pooperačních komplikací a schopnost rehabilitovat je však nedostatečná.⁵

Vysoký biologický věk neboli křehkost definují Fried a spol. jako klinický syndrom, ve kterém jsou přítomny tři nebo více z následujících kritérií: neúmyslný úbytek hmotnosti 4,5 kg (10 liber) za poslední rok, pacientem udávaná vyčerpanost, slabá svalová síla úchopu, pomalá rychlost chůze a snížená fyzická aktivita.⁶ Tito pacienti mají sníženou schopnost vyrovnat se s každodenními nebo akutními stresory, mezi které bezpochyby patří i kardiologické výkon. Další autoři popisují křehkost jako klinicky rozpoznatelný stav zvýšené zranitelnosti, jenž vyplývá ze stárnutí. Dochází k poklesu rezerv a omezení funkcí napříč mnoha fyziologickými systémy.⁷

Existuje řada modelů křehlosti. Mezi dva nejzásadnější modely patří fenotyp křehlosti⁶ a index křehlosti,⁸ které byly odvozeny z dat z populačních studií Cardiovascular Health Study a Canadian Study of Health and Aging.⁹

Fenotyp křehlosti

Fenotyp křehlosti vznikl na základě analýzy dat 5 317 pacientů z Cardiovascular Health Study.⁶ Je založený na definici syndromu podle autorů Fried a spol. a předpovídá rozvoj příznaků během tří let, jako jsou pády, zhoršení pohyblivosti nebo snížení schopnosti vykonávat běžné denní činnosti („activities of daily living“), také vyšší pravděpodobnost hospitalizace a úmrtí (poměr rizik [HR] 1,82–4,46).

Index křehlosti neboli model akumulace deficitu

Dalším způsobem, jak definovat křehkost, je metoda počítání klinických deficitů pacienta podle autorů Rockwood a spol. založená na analýze populační studie 2 305 pacientů.¹⁰ Mezi celkem 70 deficitů se řadí současná onemocnění, schopnost zvládat aktivity každodenního života a fyzické příznaky onemocnění. Tento model umožňuje výpočet indexu křehlosti, který vyjadřuje poměr nashromážděných deficitů vůči celku. Tento přístup ke křehlosti pacienta je reprodukovatelný a velmi dobře předpovídá mortalitu, ale v klinickém prostředí je tento model nepraktický. Proto byla vyvinuta škála klinického hodnocení, tzv. Clinical Frailty Scale, viz níže.⁸

Syndromy a nemoci asociované s křehkostí

Sarkopenie

Jedná se o jev, při kterém ve vyšším věku dochází ke snižování svalové hmoty. Zároveň je snížena i funkčnost svalů. Tento syndrom může vést k významné invaliditě.^{11,12} Ztráta svalové hmoty začíná pomalu kolem 30. roku a zrychluje typicky kolem 65. roku. Do 80 let věku dochází ke ztrátě 30 % svalové hmoty.¹² Nejjednodušší stanovení sarkopenie je pomocí měření svalové síly, vyžaduje použití kalibrovaného dynamometru. Pro měření svalové kvantity existuje řada metod. Jednou z metod je analýza bioelektrické impedance. Měření probíhá na základě celotělové elektrické vodivosti. Další možností je měření svalové kvantity pomocí dvouenergií rentgenové absorpciometrie (DXA) nebo pomocí magnetické rezonance.¹³ V japonské studii zkoumali vliv sarkopenie na délku hospitalizace. U 192 pacientů, kteří podstoupili kardiologický výkon, Shibasaki a spol. dokazují výskyt sarkopenie u 37,5 %. Sarkopenie byla významným faktorem pro prodlouženou dobu hospitalizace v porovnání s pacienty bez sarkopenie (31,6; SD: 33,7 vs. 22,7; SD: 20,5 dne, $p < 0,001$).¹⁴

Osteoporóza

Osteoporóza je onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, tzv. kostní denzitou. Klinickým projevem osteoporózy je vznik patologické zlomeniny, která má za následek snížení kvality a délky života. Ve světle demografických změn se osteoporóza stává celosvětově velkou zátěží pro zdravotní péči. K zhodnocení kostní denzity se také používá DXA.¹⁵ Nízkou kostní denzitu nejčastěji ovlivňuje věk a tělesná hmotnost. Postihuje častěji ženy vlivem postmenopauzálního deficitu estrogenů, může se ale objevit u pacientů s hormonálními poruchami nebo při užívání léků, zejména glukokortikoidů. U mužů vzniká zpravidla později jako senilní osteoporóza.^{15,16}

Měření křehlosti v klinické praxi

Vyhodnocení křehlosti je zásadní pro identifikaci starších pacientů se zvýšeným rizikem nepříznivých následků operace.¹⁷ Pro správné hodnocení křehlosti existuje celá škála schémat a nástrojů. Zlatým standardem pro péči a hodnocení křehkých, geriatrických pacientů je komplexní geriatrické zhodnocení (CGA). Jedná se o multidisciplinární diagnostiku geriatrickým týmem.¹⁸ Pro využití v kardiologii jde však o časově náročný proces. Proto byly vytvořeny jiné, méně náročné skórovací systémy. Většina z nich se opírá o dva základní předpoklady hodnocení syndromu křehlosti, a to je index křehlosti a fenotyp křehlosti. V následujícím výčtu uvedeme nejpoužívanější z nich.

Klinická škála křehlosti / Clinical Frailty Scale (CFS)

Jedná se o nástroj, který v roce 2005 popsali Rockwood a spol. Hodnotí křehkost na základě výsledků studie Canadian Study of Health and Aging.^{8,10} Původně sedmiúrovňová škála byla v roce 2020 rozšířena na hodnocení o devíti úrovních křehlosti. Úroveň 1 představuje pacienta, který je velmi fit, doslova robustní, aktivní, dobře

motivovaný. Na druhém konci jsou pak pacienti úrovně 8 a 9. Kategorie 8 značí pacienty, kteří jsou plně odkázáni na pomoc jiné osoby. Tito pacienti se nedokáží plně zotavit ani z méně závažných onemocnění. Kategorie 9 zahrnuje nevyléčitelně nemocné. Jsou to pacienti blížící se ke konci svého života.¹⁹ V přehledové práci od autorů Church a spol. byla popsána správná predikce mortality na základě výsledku CFS až v 87 % případů.²⁰

Friedův model křehkosti

Fried a spol. vytvořili prediktivní nástroj pro nepříznivé klinické výsledky. Identifikuje křehkost na základě pěti nejdůležitějších parametrů. Mezi klíčové složky patří ztráta hmotnosti větší než 4,5 kg, pocit vyčerpání, nízký energetický výdej u mužů menší než 383 kcal za týden, u žen menší než 270 kcal za týden, pomalá rychlost chůze a svalová slabost zjištěná dynamometrickým měřením svalové síly. Pacienti, kteří mají jeden nebo dva tyto rizikové faktory, jsou hodnoceni středním rizikem křehkosti. Pacienti se třemi a více indikátory jsou klasifikováni jako křehcí. Vzhledem k nutnosti měření svalové síly je tento nástroj vhodný spíše pro vědecké účely než pro rutinní klinickou praxi.²¹

Edmonton Frail Scale

Jedná se o velmi komplexní škálu hodnocení křehkosti, která byla vyvinuta jako praktický nástroj, zejména pro lékaře bez geriatrické specializace. Vyhodnocení trvá zhruba pět minut. Zkoumá devět domén ovlivňujících křehkost: kognice, funkční status pacienta, závislost na blízké osobě a potřebě pomoci, lékovou anamnézu, stav nutrice, náladu, kontinenci a fyzickou zdatnost.²² Tento nástroj je vhodný pro použití v kardiochirurgii.²³

Pětifaktorový modifikovaný index křehkosti

Modifikovaný index křehkosti je původně 11faktorový model, který byl později změněn na pětifaktorový nástroj pro stratifikaci rizika morbiditu a mortality na základě přítomnosti komorbidit a křehkosti pacientů.²⁴ Index obsahuje těchto pět klinických stavů: Funkční status a závislost pacienta na blízké osobě, anamnézu diabetu, farmakologicky léčenou arteriální hypertenzi, prodělanou pneumonii nebo léčbu CHOPN, městnavé srdeční selhání v posledních 30 dnech. Každé podmínce je přiřazen jeden bod. Tento nástroj nezahrnuje žádné fyzické hodnocení.²⁵ Je vhodný spíše pro všeobecné chirurgické pacienty.

Dotazník aktivity běžného života

Dotazník aktivity běžného života ("activities of daily living") monitoruje základní denní činnosti pacienta a funkční status. Nejznámějším nástrojem pro vyhodnocení aktivit každodenního života je Katz index. Index hodnotí přiměřenost výkonu v těchto 6 oblastech, oblékání, koupání, schopnost zajít si na toaletu, přesouvat se v domácnosti, kontinence a krmení. Pacienti se skóre 6 jsou plně nezávislí, 4–3 mají střední funkční status, 2 a méně značí těžkou funkční poruchu a závislost na jiné osobě.²⁶

Křehkost a kardiochirurgie

Prevalence křehkosti u kardiochirurgických pacientů je podle dostupných studií od 4,1 % do 46 %.^{27, 28} V retro-

spektivní studii autorů Sun a spol. bylo zahrnuto celkem 88 456 pacientů, 14 935 (16,9 %) bylo hodnoceno jako křehcí. Rizikové faktory pro křehkost byly věk, ženské pohlaví, nízký ekonomický status a nižší ejekční frakce než 50 %.²⁹ Řada studií u kardiochirurgických pacientů došla k závěru, že křehkost je nezávislý rizikový faktor pro zvýšenou morbiditu, mortalitu a prodlouženou dobu hospitalizace.^{27,28}

Křehké pacienty, kteří zemřeli do roka po operaci, charakterizují Afilalo a spol. ve studii FRAILITY-AVR sníženou rychlostí chůze (0,54 m/s vs. 0,76 m/s; $p < 0,001$), nižší svalovou silou (20 kg vs. 26 kg; $p < 0,001$), vyšší prevalencí pádů (31 % vs. 19%; $p < 0,001$) a kognitivním deficitem (37 % vs. 14 %; $p < 0,001$).³⁰

Ram a spol. popisují v observační studii na 1 469 pacientech, kteří podstoupili náhradu aortální chlopně, až trojnásobné riziko hospitalizační mortality u křehkých pacientů. Riziko desetileté mortality bylo 25,9 % v porovnání s pacienty bez syndromu křehkosti 13,3 %, $p < 0,001$.³¹ Téměř dvojnásobné riziko mortality potvrzují Lee a spol. ve studii na 3 826 pacientech (OR 1,8, 95% CI 1,1–3,0). Tito pacienti měli také 6krát vyšší riziko prodlouženého pobytu v nemocnici po kardiochirurgickém výkonu (OR 6,3, 95% CI 4,2–9,4).²⁷

Pacienti s pomalou rychlostí chůze při 5metrovém chodícím testu mají zvýšené riziko třicetidenní mortality, ale také zvýšené riziko pooperačního vzniku cévní mozkové příhody, renálního selhání, prolongované umělé plicní ventilace, dehiscence sternotomie a nutnosti reoperace.²⁸ U křehkých pacientů podstupujících náhradu aortálního oblouku bylo zaznamenáno vyšší procento nechodících nebo chodících s asistovanou podporou (11,5 % a 47,1 %, $p = 0,001$) a dysfagií (13,5 % a 41,2 %, $p = 0,012$).³² Další menší studie od autorů Brown a spol. popisuje riziko rozvoje pooperačního deliria či nutnost rehospitalizace u křehkých pacientů.^{23,33}

Existuje řešení frailty syndromu?

Pacienti se syndromem křehkosti mají vysoké riziko neúspěchu zvoleného terapeutického postupu. Progrese syndromu křehkosti je velmi častá a má negativní dopad na mortalitu.³⁴ V rámci prevence vzniku nebo zabránění dalšímu rozvoji syndromu křehkosti je zásadní správná a časná diagnostika vycházející ze screeningu, individuálního posouzení a následně správného managementu léčby pacientů. Tento proces je nesmírně obtížný vzhledem k nejednotnému použití nástrojů k stanovení syndromu křehkosti a nastavení léčebné strategie.³⁵

Léčba křehkosti by měla směřovat k zachování nezávislosti člověka na pomoci blízké osoby, ke zlepšení jeho fyzické funkčnosti, nutrice a kognice.³⁵ Tříměsíční cvičební program v kombinaci se speciální nutriční terapií dokáže zvrátit ztrátu hmotnosti, vyčerpání, nízkou fyzickou aktivitu a pomalou rychlost chůze.³⁶ Existuje řada menších studií, které poskytují důkazy, že fyzické cvičení má pozitivní vliv na zlepšení kondice pacienta, síly a snížení rizika pádů. Mezi studiemi však jsou velké rozdíly z hlediska velikosti účinku.³⁷ Studie zkoumající vztah předoperačního cvičení před operací srdce a následný průběh hospitalizace dokázala prodlouženou dobu na JIP u kontrolní, necvi-

čící skupiny. Cvičící skupina měla lepší fyzickou kondici po operaci, ovšem stav kognice byl stejný v obou skupinách. Předoperační cvičení zahrnovalo cvičení dýchacích svalů, aerobik, odporové cviky a strečink.³⁸ Chybějí velké studie, které by prokázaly dobré pooperační výsledky u pacientů se speciálním cvičebním režimem před srdeční operací. Také není jasná doba, kterou by měli pacienti cvičit ke zlepšení jejich předoperační kondice. Důležitou roli v pooperační adaptaci a zvýšení kondice hraje rehabilitace po výkonu. Denní odporový a balanční trénink u pacientů po chirurgické revaskularizaci vedl ke zlepšení fyzické křehkosti v porovnání s konvenční rehabilitací po operaci srdce.³⁹

Snaha o farmakologickou léčbu cílí hlavně na přidružené syndromy, jako je sarkopenie a osteoporóza. Byl zkoumán efekt suplementace vitamínu D₃ na úroveň křehkosti u pacientů se srdečním selháním. Podávání vysokých dávek vitamínu D₃ bylo bez statisticky významného efektu.⁴⁰ Podávání testosteronu u starých mužů mělo pozitivní efekt na množství svalů v horní části těla, nemělo však žádný vliv na výkonnost pacienta.⁴¹ Co se týče dietních opatření, suplementace proteinů neměla statisticky významný vliv na zlepšení fyzické zdatnosti s výjimkou sedacího testu.⁴² Systematický přehled a metaanalýza čtyř velkých prospektivních studií ukázala, že středomořská dieta byla spojena s výrazně nižším výskytem křehkosti dle Friedových kritérií.⁴³

Závěr

Se stále narůstajícím věkem a polymorbiditou pacientů je syndrom křehkosti aktuální téma ve vyspělých zemích. Má významné zdravotní a socioekonomické dopady na celou populaci. Dle výše uvedených výsledků má nemalé následky na průběh hospitalizace a další osud našich pacientů. Základem kvalitní a efektivní péče o stárnoucí pacienty je včasný screening a prevence vzniku syndromu křehkosti. Pro zhodnocení křehkosti u kardiochirurgických pacientů se jako nejvhodnější metoda jeví Edmonton Frail Scale, který je vyvinut pro negeriatrické specialisty a poskytuje informace ohledně závislosti pacienta na okolí, znalost zvládání běžných denních aktivit a úrovně fyzické zdatnosti. Syndromu křehkosti se dá předejít dostatečnou fyzickou aktivitou, zdravým životním stylem a pravidelným kognitivním tréninkem.

Literatura

- Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:637–646.
- Malvindi PG, Luthra S, Giritharan S, et al. Long-term survival after surgical aortic valve replacement in patients aged 80 years and over. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:671–678.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–745.
- Barnett SD, Halpin LS, Speir AM, Lefrak EA. Retrospective comparison of postoperative complications after cardiovascular surgery in patients aged 80 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1908–1910.
- Abdullahi YS, Salmasi MY, Moscarelli M, et al. The Use of Frailty Scoring to Predict Early Physical Activity Levels After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2021;111:36–43.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
- Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011;27:1–15.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–495.
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263–276.
- Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994;150:899–913.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr* 1997;127:990S–991S.
- Peterson SJ, Mozer M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017;32:30–39.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16–31.
- Shibasaki I, Ouchi M, Fukuda T, et al. Effect of sarcopenia on hospital stay from post cardiac surgery to discharge. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;39:101003.
- Carey JJ, Chih-Hsing Wu P, Bergin D. Risk assessment tools for osteoporosis and fractures in 2022. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022;36:101775.
- Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine* 2021;88:105135.
- Rabelo LG, Bjornsdottir A, Jonsdottir AB, et al. Frailty assessment tools and associated postoperative outcomes in older patients undergoing elective surgery: A prospective pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2023;67:150–158.
- Parker SG, McCue P, Phelps K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing* 2017;47:149–155.
- Pulok MH, Theou O, van der Valk AM, Rockwood K. The role of illness acuity on the association between frailty and mortality in emergency department patients referred to internal medicine. *Age Ageing* 2020;49:1071–1079.
- Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr* 2020;20:393.
- Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med (Lond)* 2011;11:72–75.
- Amabili P, Wozolek A, Noirot I, et al. The Edmonton Frail Scale Improves the Prediction of 30-Day Mortality in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:945–952.
- Lal S, Gray A, Kim E, et al. Frailty in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery Increases Hospital Stay and 12-Month Readmission Rate. *Heart Lung Circ* 2020;29:1187–1194.
- Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, Divino CM. New 5-Factor Modified Frailty Index Using American College of Surgeons NSQIP Data. *J Am Coll Surg* 2018;226:173–81.e8.
- Khalafallah AM, Huq S, Jimenez AE, et al. The 5-factor modified frailty index: an effective predictor of mortality in brain tumor patients. *J Neurosurg* 2020;135:78–86.
- Blackwood J, Karczewski H, Huang MH, Pfalzer L. Katz activities of daily living disability in older cancer survivors by age, stage, and cancer type. *J Cancer Surviv* 2020;14:769–778.
- Lee DH, Buth KJ, Martin B-J, et al. Frail Patients Are at Increased Risk for Mortality and Prolonged Institutional Care After Cardiac Surgery. *Circulation* 2010;121:973–978.
- Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668–1676.
- Sun LY, Jabagi H, Fang J, Lee DS. Comparison of Multidimensional Frailty Instruments for Estimation of Long-term Patient-Centered Outcomes After Cardiac Surgery. *JAMA Network Open* 2022;5:e2230959.
- Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689–700.

31. Ram E, Peled Y, Miller TB, et al. Frailty and clinical outcomes following aortic valve replacement. *J Cardiac Surg* 2022;37:3036–3043.
32. Hiraoka A, Saito K, Chikazawa G, et al. Modified predictive score based on frailty for mid-term outcomes in open total aortic arch surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:42–47.
33. Brown CH, Max L, LaFlam A, et al. The Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Delirium After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2016;123:430–435.
34. Partridge JSL, Harari D, Dhisi JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing* 2012;41:142–147.
35. Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019;394:1376–1386.
36. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PLoS One* 2015;10:e0116256.
37. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics* 2015;15:154.
38. Zheng YT, Zhang JX. Preoperative exercise and recovery after cardiac surgery: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:2.
39. Busch JC, Lillou D, Wittig G, et al. Resistance and Balance Training Improves Functional Capacity in Very Old Participants Attending Cardiac Rehabilitation After Coronary Bypass Surgery. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2270–2276.
40. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, et al. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:84–90.
41. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of Testosterone and Progressive Resistance Exercise in Healthy, Highly Functioning Older Men With Low-Normal Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1891–1900.
42. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:740–747.
43. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:783–788.