

다중이환의 개념과 노인의학적 의의

분당서울대학교병원 내과, 서울대학교 의과대학 내과학교실

정희원 · 김광일

Multimorbidity in Older Adults

Hee-Won Jung, MD, Kwang-il Kim, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Multimorbidity is one of the common clinical characteristics in older patients and its occurrence rises with age. With the increase of older population, physicians should know the clinical significance of multimorbidity in managing older patients. Multimorbidity focuses on the findings of multiple diseases in a single patient and interactions between diseases and a patient. It has been reported that the prevalence of multimorbidity is over 50% in elderly people and co-occurrence of certain chronic diseases is often observed in patients with multimorbidity. Multimorbidity is significantly associated with higher mortality, increased disability, impaired quality of life, and increased medical costs. Unfortunately, current guidelines do not address enough for older patients with multimorbidity. Simple and fragmented approach for multiple medical conditions in older patients may lead to many clinical problems including polypharmacy, iatrogenic events, and increased medical cost. Accordingly, comprehensive geriatric assessment and multi-dimensional approach for this population should be encouraged.

Key Words: Multimorbidity, Aged, Geriatric assessment

서론

만성 질환의 유병률은 연령이 증가할수록 증가되며, 이에 따라 우리나라에서 급격하게 진행 중인 고령화로 인하여 필연적으로 만성 질환에 이환된 환자 수가 증가되는 추세이다¹⁾. 특히 경제적 발전과 함께 의료 서비스를 받을 수 있는 환자의 수가 과거보다 늘었으며, 건강 검진의 활성화로 인하여 만성

질환을 발견하게 되는 경우가 증가하면서 2가지 이상의 만성 질환에 대해 치료받고 있는 환자의 수는 기하급수적으로 증가되고 있다.

그런데 우리나라의 경우 1차 진료의 제도가 충분히 정착되지 않은 상태에서 곧바로 전문의 진료에 일반화되면서, 2개 이상의 만성 질환에 이환된 많은 수의 노인들이 각각의 질환에 대하여 전문의를 통하여 관리받고 있는 것이 특징이다. 그러나 여러 질환을 동시에 가지고 있는 환자를 대상으로 개개 질환 중심의 처방을 할 경우에 질병-약제 상호작용과 다약제 사용에 따른 약제-약제 상호작용 등의 문제가 발생할 뿐만 아니라, 불필요한 사회경제적 부담이 발생할 가능성이 증가된다²⁾.

특히 노인의 경우, 질병의 개수만 증가되는 것이 아니라, 전체적인 생리학적 잔존능의 저하로 인하여 질환이나 약제 또는 스트레스에 대한 항상성 유지 능력이 감소되는 노쇠(frailty)

▶ Received: June 13, 2014 ▶ Revised: June 19, 2014

▶ Accepted: June 19, 2014

Address for correspondence: Kwang-il Kim, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine,
82, Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7032, Fax: +82-31-787-4052
E-mail: kikim907@snu.ac.kr

의 빈도가 함께 증가되는 것이 알려져 있다³⁾. 따라서 만성 질환에 이환된 노인 환자를 관리하는 데 있어서 노화와 연관된 다중이환(multimorbidity)의 개념과 임상적 의의를 이해하고, 이를 진료에 적용하는 것이 필수적이다.

따라서 본 종설에서는 노인에서 흔히 관찰되는 다중이환의 개념을 정리하고, 다중이환의 특성을 보이는 노인 환자의 진료에 있어 고려해야 할 측면을 노인의학적 관점에서 알아보고자 한다.

1. 다중이환의 정의와 개념

동반질환(comorbidity)이라는 용어는 1970년에 Feinstein⁴⁾에 의하여 사용되기 시작하였으며, 이 용어는 개인이 한 지표 질환(index disease)에 동반되어 가지고 있는 다른 질환들을 의미하였다. Feinstein은 동반질환에 의하여 지표 질환의 임상 경과가 변화될 수 있으며, 동반질환을 인지하지 못할 때에 역학 연구에서 비뚤림이 발생할 수 있어 예후의 원인을 잘못 파악하게 될 수 있음에 주목하였다.

반면, 다중이환(multimorbidity)은 한 개인이 여러 질환에 동시에 이환되어 있는 현상을 말하며, 동반질환이 주로 지표 질환에 대한 다른 동반질환의 영향에 대해 관심을 가지는 것과는 달리, 여러 질환이 전반적으로 환자의 건강 수준과 삶의 질에 미치는 포괄적인 영향에 대해 보다 더 관심을 가진다는 점이 차이라고 할 수 있다⁵⁾. 또한 다중이환은 신체 및 정신 질환의 모든 영역을 포괄하는 것으로, 여러 질환에 이환된 환자 자체와 이에 따른 질병간의 상호작용이나 개인의 생리학적 변화에 따른 임상상의 변화 등에 주목한다.

다중이환의 작업적 정의 방법에는 여러 가지의 것들이 존재하였으나, 다음과 같이 세 가지의 유형으로 분류하는 것이 이해하는 데 도움이 된다⁶⁾.

- (1) 개인에서 발견되는 질병의 개수(통상 2-3개 이상): 역학 연구에서 쉽게 정의할 수 있다는 장점이 있으나, 개개의 질병이 개인에 미치는 기능적 영향을 반영하지 못한다는 단점이 있다.
- (2) 질병의 개수와 중증도를 함께 반영한 지표: 이는 중증도를 반영하여 다중이환의 예후와 연관을 확인하기에 유용하다는 장점이 있다. 대표적으로 Charlson Comorbidity Index⁷⁾와 Cumulative Illness Rating Scale⁸⁾이

있다.

- 3) 노인포괄 평가를 위시한, 질병의 존재 여부, 증상 여부, 인지 상태 및 기능 상태를 동시에 평가하는 방법도 가능하다.

2. 다중이환의 역학

다중이환의 유병률과 위험 인자에 대해서는 다수의 역학적 연구가 발표되었다. 이 중 2개 이상의 질환에 이환된 것을 다중이환으로 정의하였을 때에, 노인에서 유병률은 55-98%로 보고되었다^{9,11)}. 이와 같이 연구에 따라 유병률의 차이가 큰 이유는 다중이환을 평가하는 방법이 자가 보고, 청구 자료 보고, 기존의 코호트 분석, 병원 데이터 분석 등으로 다양하며 각각의 연구에서 포함시킨 질병의 종류나 다중이환의 정의가 다르기 때문이다^{11,12)}.

Van den Akker¹⁰⁾ 등은 다중이환을 2개 이상의 질환을 보유하는 것으로 정의하였을 때에 1년 동안의 발병률은 전체 인구에서 1.3%, 80세 이상에서는 남자에서 5.6%, 여자에서 6.1%로 연령의 증가에 비례하여 다중이환의 유병률도 증가함을 보고하였다.

국내 연구로는 Kim¹³⁾ 등이 국민건강영양조사의 결과를 바탕으로 시행한 단면 연구가 있었으며, 65세 이상 인구에서 평균적으로 이환된 만성 질환의 개수가 여자의 경우 4.49개, 남자의 경우 3.04개에 해당함을 보고하였다. 또한 병원에 내원한 환자를 대상으로 분석하였을 때에는 외래 환자에서는 5.3개, 입원한 환자의 경우에는 6.0개로 보고된 바 있다¹⁴⁾.

다중이환과 연관된 위험 인자로는 고령¹⁰⁾, 낮은 사회경제적 상태¹²⁾, 여성^{10,13)} 등이 있었다. 또한 정신질환과 신체질환이환이 서로 연관되어 있음을 보고한 연구도 있었다¹²⁾.

3. 다중이환의 클러스터 현상(Clustering)

다중이환이 발견되는 노인에서는 개개의 질환들이 독립적으로 관찰되는 것보다 특정 질환군들이 유의하게 높은 빈도로 함께 관찰되는 것을 볼 수 있다¹⁰⁾.

이러한 현상에 대하여 Fig. 1에서처럼, 두 질병의 관계는 simple multimorbidity, associated multimorbidity, 그리고 causal multimorbidity의 3가지 패턴으로 설명할 수 있으며,

노화에 따른 생리학적 변화로 연관 질병의 발생 가능성이 증가할 수 있음이 주장되었다.

이후 많은 연구들에서 다중이환이 클러스터를 이루는 현상을 보고하였는데¹⁵⁾, Marengoni¹⁶⁾ 등은 전향적 코호트 연구에서 77세 이상의 지역사회 및 기관 거주 노인 총 1,099명을 분석하였고, 연관성 분석을 이용하여 질병들을 고혈압과 심방세동, 심부전, 뇌혈관 질환을 묶은 첫 번째 클러스터, 갑상선 질환과 만성 폐쇄성 폐질환, 허혈성 심질환을 묶은 두 번째 클러스터, 당뇨와 시각장애, 청각 장애를 묶은 세 번째 클러스터, 치매와 우울증, 대퇴 골절을 묶은 네 번째 클러스터, 악성 질환과 빈혈을 묶은 다섯 번째 클러스터로 분류할 수 있음을 보고하였다.

또한 Schafer¹⁷⁾ 등은 총 149,280명의 65세 이상의 노인에서 청구 자료를 분석하여 다중이환을 (1) 심혈관 및 대사 패턴, (2) 불안, 우울, 신체화 장애 및 통증 패턴, (3) 신경정신 패턴 등의 클러스터로 분류할 수 있음을 보고하였다.

이처럼 기관 및 기관계의 생리학적 항상성 유지 능력이 저하되면서 비록 임상적으로 증상을 초래하지는 않더라도 무증상 병리(subclinical pathology)가 동반되어 있을 가능성이 높기 때문에 필연적으로 연관 질환의 발생 가능성이 증대되어, 다중이환은 클러스터 현상을 보이게 된다.

이러한 특성을 고려할 때 다중이환된 노인 환자를 진료할 때에는 비록 증상이 뚜렷하지 않다고 하더라도, 환자의 다중이환의 특성과 양상을 파악하여, 숨겨진 질병의 가능성을 의심하고 찾아내고자 하는 노력을 기울여야 할 것으로 생각된다.

4. 노쇠, 기능저하와의 관계

노인에서 발견되는 신체적, 정신적 항상성 유지 능력의 저하로 인하여 스트레스에 대한 생리학적 대응 능력이 저하되는 현상을 노쇠(frailty)라고 하며^{3,18,19)}, 이에 대하여 작업적 진단 기준과 노쇠 지표(frailty index)에 의한 진단 기준 등 여러 가지 진단 기준이 제시된 바 있으며, 여성에서 노쇠가 더 흔하며 나이에 따라 유병률이 증가되며, 80세 이상의 경우에는 40% 이상의 노인이 노쇠의 임상상을 보이고 있음이 알려져 있다¹⁹⁾.

따라서, 다중이환은 노쇠와 밀접한 연관성을 가지며, 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가될 것이라고 생각된다. 이러

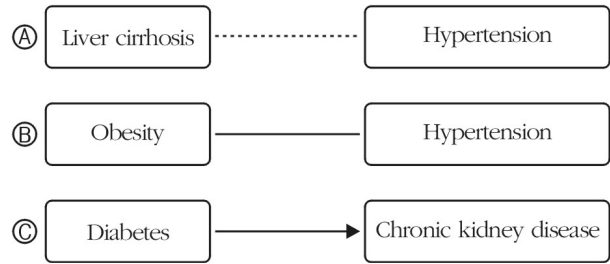


Fig. 1. Relationship between each disease in multimorbid patients. (A) Simple, (B) associated, and (C) causal multimorbidity.

한 점에서 Fried²⁰⁾ 등은 Cardiovascular Health Study Cohort

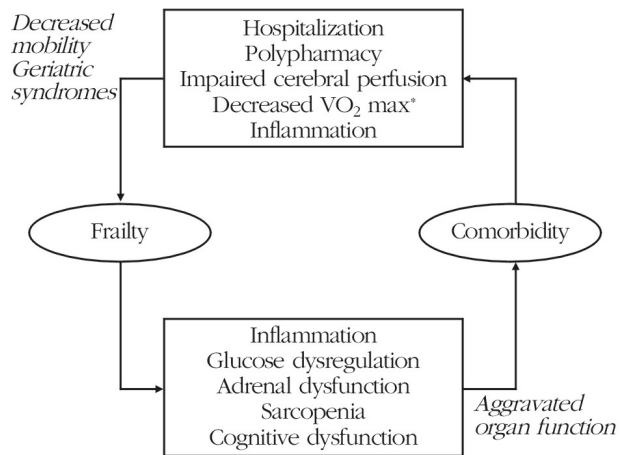


Fig. 2. Reciprocally aggravating effect between frailty and multimorbidity. VO₂ max, peak aerobic capacity.

분석에서 다중이환이 노쇠와 같은 방향의 연관성을 보이지만, 다중이환을 가지고 있으나 노쇠하지 않은 경우 또는 노쇠의 정의를 만족하지만 다중이환은 가지고 있지 않은 경우도 존재함을 보고하였다. 이처럼 다중이환과 노쇠는 완전히 합치되는 개념은 아니며, 다중이환은 질병 자체에, 형질 개념으로서의 노쇠(frailty phenotype)는 보다 육체적인 수행 능력에 중심을 둔 개념이라고 할 수 있다.

그러나 Fig. 2에서 나타나는 것처럼, 다중이환과 노쇠는 상호작용을 일으키며 서로의 진행을 초래하게 되며, 노쇠한 노인의 경우에는 다중이환에 대한 통상적인 치료로 인하여 치료 합병증뿐만 아니라, 섬망, 낙상, 기능저하와 같은 노인 증후군의 발생 위험이 커질 수 밖에 없으므로, 두 가지를 따로 떼어 생각할 수는 없다.

장애(disability)는 일상생활에서 필요한 기본적인 작업 또

는 독립적으로 살아가는 데에 필요한 업무들을 시행하지 못하는 것으로 정의되며, 일상생활 수행 능력(activities of daily living)과 도구적 일상생활 수행 능력(instrumental activities of daily living)을 통하여 평가될 수 있다²¹⁾.

장애도 나이가 증가함에 따라 유병률이 증가되며 흔히 노쇠 및 다중이환과 함께 관찰된다. 그런데, Fig. 2에서 나타난 것처럼 노쇠와 다중이환이 상호작용을 통하여 궁극적으로 독립적인 기능을 유지하지 못하게 되며, 장애가 새로운 질병의 발생 위험성을 증가시킬 수 있기 때문에 서로 밀접한 관련성을 가진다²⁰⁾.

5. 임상적 예후와의 관계

다중이환 여부가 사망률의 증가와 관련되어 있다는 여러 연구 결과가 발표된 바 있다^{22,23)}. 그러나 다중이환이 기능에 영향을 줄 때에만 사망률의 증가에 영향을 미치는 현상을 보고한 연구도 있었다²⁴⁾.

또한, 다중이환이 삶의 질 저하와 연관되어 있음을 보고한 연구들이 있었는데, 한 단면 연구에서는 다중이환이 발견되는 환자에서 전체적인 삶의 질 뿐 아니라, 정신적으로 고통받는 정도도 증가되어 있음을 보고하였다²⁵⁾. 또한 국민건강영양조사를 바탕으로 정량적 분석을 수행하였을 때 65세 이상 노인에서 이환된 만성 질병의 수가 증가되는 경우에 삶의 질이 떨어졌다¹³⁾.

이외에, 미국의 Medicare에 속한 환자에서, 1개의 만성 질환의 경우 연간 \$7,172가 소요되나 2개에서는 \$14,931, 3개 이상에서는 \$32,498로 다중이환의 질환의 개수에 비례하여 소요되는 연간 비용이 기하급수적으로 증가되는 현상을 보고한 연구가 있었고²⁶⁾, 기능 저하가 다중이환에 동반되는 경우 비용 및 입원과 외래 방문을 비롯한 의료 이용률이 모두 2배 가량 증가됨을 보고한 문헌도 있었다²⁰⁾.

6. 다약제 사용(Polypharmacy)

개개의 질병에 대한 기존의 진료지침들은 대부분의 경우에서 다중이환이 동반된 노인에 대하여 구체적으로 다루고 있지 않다. 이는 여러 가지 원인에 기인하나, 아무래도 이와 같은 환자들이 기존 임상시험에 충분히 포함되지 않았으며, 따라서 높은 수준의 근거들이 충분히 존재하지 않는 것과는 관련이

있다^{2,27)}. 따라서 개개의 질병에 대한 가이드라인을 통하여 얻은 정보를 이용하여 다중이환이 동반된 노인 환자를 진료할 경우, 일반화에 따른 오류가 발생할 수 있을 뿐만 아니라²⁸⁾, 불필요한 다약제 사용의 오류에도 빠지게 될 수 있다²⁹⁾.

특히 미국 자료에서 65세 이상 노인의 23%가 5가지 이상의 약제를 복용 중이며³⁰⁾, 우리나라의 경우 노인의료센터의 외래 환자는 평균 7.9개의 약제를, 입원 환자는 평균 10.3개의 약제를 사용 중인 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 이러한 다약제 사용은 노인에서 임상적으로 여러 가지 위험성을 초래하게 됨이 잘 알려져 있다³¹⁾.

그런데 Boyd²⁾ 등이 시행한 연구에서 79세의 골다공증과 골관절염, 제 2형 당뇨병, 고혈압, 만성 폐쇄성 폐질환(모든 질환의 중증도는 중등도로 가정)이 있는 여자 환자를 가정하였을 때에 각각의 가이드라인을 따를 경우에 12가지의 약제를 총 19회에 걸쳐서 투여받게 되는 것을 보인 점에서, 현재의 우리나라와 같이 심화된 세부 전문화에 의하여 개개의 질병을 별도로 치료받게 될 경우 다약제 사용이 혼해질 수 밖에 없음을 고려해야 한다.

이와 같은 다약제 사용은 결국 질병-약제 상호작용, 약제-약제 상호작용을 통하여 예상하지 못한 약제 연관 부작용 및 노인증후군을 초래하며, 나이가 기능 저하와 사망 등의 원인이 될 수 있다. 뿐만 아니라, 환자의 기대 여명과 치료 목표를 고려하지 않은 상태에서 개개의 질병을 치료하게 될 경우, 장기적인 질병 유병에 의하여 발생하는 것으로 알려진 합병증을 예방하는 것으로 대변되는, 실제로 환자와는 큰 상관이 없는 목표를 위하여 약제의 합병증을 감수하게 될 가능성이 높다²⁹⁾. 따라서 불필요한 다약제 사용에 의한 이환율과 사망률의 증가를 방지하기 위해서는 다중이환의 개념에 따라 질병간의 상호작용, 질병-약제의 상호작용 및 치료 약제 간의 상호작용 등을 충분히 고려하고 환자를 진료해야 한다.

7. 임상적 의의와 노인의학적 접근

이와 같이 다중이환이 존재하는 환자에 대해 개개의 질병에 대한 각각의 세부 전문의에 의한 접근이 이루어지거나 의료 행위에 대한 보상 체계가 각 질병의 관리 척도에 대한 행위별 수가(fee for performance) 방식을 따르게 된다면, 약제의 추가에 따른 이익은 확실하지 않으며, 그 손실은 예상보다 클

수 있으며, 불필요한 보건학적 비용 증가의 결과를 초래할 수 있음이 명백하다. 따라서 다중이환에 대해서 개개의 질병보다 환자 전체와 질병의 상호작용을 통합적으로 파악하고자 하는 노인의학적 접근의 노력이 필수적이다.

그러나 기존에 개개의 질병에 대한 수많은 가이드라인이 존재하고 있으며, 다중이환이 존재하는 노인에서 각 질환에 대한 표준 치료의 득실에 대한 증거가 충분치 않은 상태에서 기존 가이드라인을 다시 작성하는 것은 한계가 있다. 따라서 미국 노인병학회에서는 문헌고찰을 통하여 임상외사가 환자와 가족의 바람과 치료 목표, 환자에서 예상되는 예후를 종합하여 기존의 증거들을 적절히 해석하여 진료에 참고할 것을 촉구하는 일종의 가이드라인을 제시하였다²⁷⁾.

이 지침에 따르면, 노인의학적 접근의 첫 번째 단계로 환자가 현 질병 상태에 대하여 충분하게 이해하도록 한 뒤에 환자와 가족이 원하는 치료방향의 의사를 확인하는 것이 필요하다. 예컨대 스타틴을 사용하고자 한다면 환자가 10년 사망률의 감소와 심장 및 뇌혈관관련 사건의 감소를 더 중요하게 생각하는지, 또는 비용을 절약하고 약제를 하나 더 복용하지 않으며, 근육통의 위험성 없이 일상생활을 영위하는 것을 더 중요시하는지를 파악하는 것이 필요하다.

이러한 환자 선호도에 대하여 생존율을 증가시키는 것 보다 독립적인 생활의 영위가 더 중요하다는 미국의 연구 결과가 있으며³²⁾, 비슷한 연구가 해외에서는 지속적으로 이루어지고 있으나, 우리나라는 보호자의 의견이 노인에서 중요하게 작용하는 등 해외와는 문화가 다르며, 아직 이 주제에 대한 문헌이 없어 추가 연구가 필요하다.

두 번째 단계는 각 질병에 대한 가이드라인을 적절히 해석하는 것이다. 다중이환이 동반된 노인을 가이드라인에서 실제로 다루고 있는지, 노인이 포함되어 있는 연구라면 환자의 임상적 특징이 실제로 치료를 받게 될 환자와 유사한지, 제시된 증거가 절대적인 위험감소, 효과를 보이는 시점 등을 다루고 있는지, 예상되는 치료의 합병증이 잘 알려져 있는지 등을 감안하여 가이드라인을 해석하여야 한다.

세 번째 단계는 기대여명 및 기능적 예후(독립생활 영위) 등으로 대변되는 환자의 예후를 파악하는 것으로, 우리나라에서는 이 또한 충분한 연구가 없으나, 노인 포괄 평가를 통한 노쇠 지표의 계산, 노쇠 표현형의 확인, 또는 보행 속도 측정을 통하여 생리학적 나이를 측정하려는 노력이 필요하며, 이에

대해서도 추가적 연구가 필요하다.

네 번째 단계는 환자가 사용하게 될 약제의 조합이 임상적으로 가능한지를 확인하는 것이다. 약제 복용의 복잡성에 대하여는 많은 연구가 있으며³³⁾, 약제의 종류와 용법의 복잡도가 순응도 저하, 약제 관련 부작용의 발생, 삶의 질 저하를 초래할 수 있음이 알려져 있으므로, 이를 단순화하려는 노력이 필요하다.

마지막으로 위 단계를 종합하여 다약제 사용과 노인 부적절 약제 사용의 위험을 최소화하는 치료 계획을 수립하는 것이 필요하다. 이를 위해서는 Beers criteria³⁴⁾ 또는 Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions³⁵⁾ 등에서 제시되어 있는 노인 부적절 약제에 대한 개념을 이해하고 처방의 적절성을 평가하여야 하며, 노인에서 문제가 되는 항콜린 약제 등에 대한 숙지가 필요하다.

결론

본 종설에서 살펴본 것처럼, 다중이환은 환자의 건강 수준, 기능 유지, 삶의 질 및 사망률과 밀접하게 관련되어 있으며, 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가하기 때문에, 고령의 노인 환자가 급속하게 증가하는 우리나라에서 다중이환의 중요성은 더욱 부각될 것으로 생각된다.

따라서 다중이환의 특성을 고려하지 않고, 개별 질환에 대한 접근방식과 같이 단순하게 치료하고자 할 경우 약제 부작용의 심화, 불필요한 비용 증대 및 실질적인 치료 이익의 감소 등 여러 가지 문제가 초래될 수 있으며, 세부 전문화 및 행위별 수가 등을 지향하는 현재 우리나라의 추세로는 적절하게 다중이환에 대처할 수 없다고 생각되며, 환자를 종합적으로 평가하는 노인의학적 접근이 필수적이다. 또한 노인 환자에서의 의사 결정이나 환자 선호, 의료 전달 체계 등에 있어서 한국에서 서양과 많은 차이점이 존재하므로, 다중이환에 대한 관리 지침을 수립을 위해서는 향후 한국에서 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약

고령화 추세에 따라 만성 질환에 이환된 환자의 비율이 증가되어 다중이환이 점차 중요한 의학적 문제로 떠오르고 있

다. 다중이환은 하나의 특정 질환을 중심으로 같이 동반되어 있는 동반질환과는 달리 여러 질환에 이환된 현상과 개인의 상호작용을 주목한다. 노인에서 50% 이상이 다중이환을 가지고 있을 것으로 생각되며, 개개의 질환은 연관성을 가지고 클러스터를 이루면서 발생하는 모습이 여러 역학 연구에서 관찰된다. 다중이환은 노쇠 및 기능저하와 밀접하게 연관되어 있으며, 사망률 증가, 삶의 질 저하, 의료 비용의 증가와 연관되어 있다. 기존 가이드라인은 다중이환이 동반된 노인의 특성을 충분히 반영하지 못하며, 다중이환에 대하여 단순히 접근할 경우 다약제 사용과 관련된 문제가 발생하게 되기 때문에 노인의학적 접근이 필수적이다.

REFERENCES

1. Ministry of Health & Welfare; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2012: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3). Cheongwon: Ministry of Health & Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2013.
2. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
3. Jung HW, Kim SW, Ahn S, Lim JY, Han JW, Kim TH, et al. Prevalence and outcomes of frailty in Korean elderly population: comparisons of a multidimensional frailty index with two phenotype models. *PLoS One* 2014;9:e87958.
4. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-68.
5. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65-70.
6. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
8. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-6.
9. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:51.
10. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51:367-75.
11. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health* 2008;98:1198-200.
12. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
13. Kim KI, Lee JH, Kim CH. Impaired health-related quality of life in elderly women is associated with multimorbidity: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Gend Med* 2012;9:309-18.
14. Lee JH, Roh JH, Suh YW, Lee JH, Lee ES, Lee BK, et al. Comparison between beers criteria and screening tool of older Person's prescriptions as a screening tool for the detection of potentially inappropriate medicines and adverse drug events in the elderly patients. *J Korean Geriatr Soc* 2013;17:28-36.
15. Steinman MA, Lee SJ, John Boscardin W, Miao Y, Fung KZ, Moore KL, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1872-80.
16. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:225-30.
17. Schafer I, von Leitner EC, Schon G, Koller D, Hansen H, Kolonko T, et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One* 2010;5:e15941.
18. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, Hwang DW, Kang SB, et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg* 2014 May 7 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2014.241>.
19. 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:M146-56.
20. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
21. Applegate WB, Blass JP, Williams TF. Instruments for the functional assessment of older patients. *N Engl J Med* 1990;322:1207-14.
22. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001;54:680-6.
23. Deeg DJ, Portrait F, Lindeboom M. Health profiles and profile-specific health expectancies of older women and men: The Netherlands. *J Women Aging* 2002;14:27-46.

24. Marengoni A, von Strauss E, Rizzuto D, Winblad B, Fratiglioni L. The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *J Intern Med* 2009;265:288-95.
25. Walker AE. Multiple chronic diseases and quality of life: patterns emerging from a large national sample, Australia. *Chronic Illn* 2007;3:202-18.
26. Schneider KM, O'Donnell BE, Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:82.
27. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:E1-25.
28. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:59-63.
29. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-4.
30. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002;287:337-44.
31. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003;348:1556-64.
32. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, O'Leary JR, Towle V, Van Ness PH. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. *Arch Intern Med* 2011;171:1854-6.
33. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother* 2004;38:1369-76.
34. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
35. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37:673-9.